



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

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

Burosumab

Vom 15. April 2021

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang.....	24
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>30</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	30
2. Bewertungsentscheidung .....	30
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>31</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1 Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH.....	39
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) - Prof. Dr. Ketteler .....	107
5.3 Stellungnahme von Dr. Seefried, Musculoskeletal Center Würzburg .....	116
5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Oheim, UK Hamburg-Eppendorf (UKE).....	126
5.5 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	142
5.6 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V .....	148
<b>D. Anlagen</b> .....	<b>152</b>

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....152

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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

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

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

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Burosumab (Burosumab) wurde am 15. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. September 2020 hat Burosumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Burosumab zur Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Oktober 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Burosumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-27) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

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

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (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, und bei Erwachsenen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):**

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

#### Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

#### Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. In der Studie UX023-CL303 wurden insgesamt 134 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Burosumab; N=68) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=66) randomisiert.

Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit bestätigter XLH-Diagnose, basierend auf den typischen klinischen Merkmalen der XLH bei Erwachsenen (z.B. Kleinwuchs, gebogene Beine) und mindestens eines der folgenden Merkmale: dokumentierte PHEX-Mutation und/oder iFGF23-Spiegel im Serum > 30 pg/ml nach Kainos-Assay. Weiteres Einschlusskriterium war ein erniedrigter Serumphosphatwert (<2,5 mg/dL). Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit XLH Jahren mussten eine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufwiesen.

Ausschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D innerhalb von 14 Tagen vor der 2. Screeningvisite. Den Patienten der Studie UX023-CL303 wurde im Vergleichsarm keine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D angeboten, dies hat jedoch unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs keine Konsequenzen.

Die Behandlung mit Burosumab erfolgte in der Studie UX023-CL303 gemäß Fachinformation mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg alle 4 Wochen.

Die Studie UX023-CL303 gliedert sich in eine Screening- und eine 24-wöchige Behandlungsperiode. Anschließend folgte eine einarmige Behandlungsfortsetzungsphase (Woche 25 bis 48) und eine einarmige, offene Extensionsphase (Woche 49 bis 96).

Primärer Endpunkt war in der Studie UX023-CL303 das Erreichen des mittleren Serumphosphatwertes oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte des Dosiszyklus. Darüber hinaus wurden in der Studie UX023-CL303 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Ursprünglich war in der Studie eine Stratifizierung für „Schlimmste Schmerzen in den letzten 7 Tagen“ (BPI-SF Item 3) vorgesehen. Fälschlicherweise erfolgte eine Stratifizierung für Item 5 des BPI-SF. Da die Rekrutierung bereits begonnen hatte, als der Fehler bemerkt wurde, wurde die stratifizierte Randomisierung mit Item 5 fortgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienarme trotz des Fehlers in der stratifizierten Randomisierung vergleichbar sind und dass die Verblindung für den Großteil der Studienpopulation aufrechterhalten werden konnte.

### Mortalität

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Serumphosphat*

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

Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.

Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.

Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL.

Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

#### *Gefähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)*

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

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.

In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

#### *Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen*

Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.

Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um  $\geq 15$  nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

#### *Schmerzen: Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF)*

Schmerzen wurden in der Studie UX023-CL303 als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF- Fragebogen erhoben.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand des Items 3 „Schlimmste Schmerzen“ wurden Responderanalysen für Verringerungen um  $> 15$  und  $> 30$  % durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse für die Verringerung um  $> 15$  % herangezogen.

Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF für die Verringerung um  $> 15\%$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

#### *Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)*

Fatigue wurde in der Studie CL303 mittels BFI erhoben. Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BFI zeigte sich in der Studie UX023-CL303 in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Krankheitszustand: Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)*

Die patientenberichtete Bewertung des Krankheitszustands erfolgte in der Studie UX023-CL303 zu Baseline über den PGI-S und im weiteren Studienverlauf mittels PGI-I.

Für den Endpunkt Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I wurde in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

#### Nebenwirkungen

In der Studie UX023-CL303 wurden bei 2 Patienten im Burosumabarm (2,9%) und bei 2 Patienten im Kontrollarm (3,0%) jeweils schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festgestellt. Für 8 Patienten im Burosumabarm (11,8%) und 9 Patienten im Kontrollarm (13,6%) zeigten sich jeweils schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4).

Hieraus kann für die Endpunkte SUEs und UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.

In der Studie UX023-CL303 brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie mit Burosumab oder mit Placebo ab. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der XLH umfasst sind. Es zeigte sich für die Endpunkte Arthralgie (PT) und Oropharyngeale Schmerzen (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab.

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

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt.

Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um  $\geq 15$  nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um  $> 15\%$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

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

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit XLH, wurde die 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 vorgelegt. Für die vorgelegte Studie UX023-CL303 liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

In der Studie UX023-CL303 wurde Burosumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen XLH Patienten, die eine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufwiesen, untersucht. Die Zulassungspopulation enthält keine Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar ist.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der XLH und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten ist die 24-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte mit Unsicherheiten behaftet.

Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet, da jeweils eine hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen (Studienberichte, Nachberechnungsdokument) vorlag. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist jedoch nicht auszugehen, da Anpassungen innerhalb der doppelblinden Studienphase erfolgten.

Für die Subskalen „Steifheit“ und „Physische Funktion“ des WOMAC wurden vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc Responderanalysen nachgereicht. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht eindeutig hervor, wie die nicht-adjustierten RR inklusive 95%-KI sowie p-Werte berechnet wurden. Bei den adjustierten RR ist die Rationale für die Wahl der Adjustierungsfaktoren unklar. Als unabhängige Variablen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer neben der Behandlungsgruppe die Faktoren „Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter“ angegeben, die stratifizierte Randomisierung erfolgte allerdings gemäß BPI-SF Item 5 (durchschnittlicher Schmerz) und Region. Es ist unklar, ob für die Subskala „Steifheit“ des WOMAC auch unter adäquater Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt worden wäre.

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

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (CRYSVITA®). Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Burosumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)“.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.

Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um  $\geq 15$  nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.

Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um  $> 15\%$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

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

Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ergeben sich aufgrund der 24-wöchigen Behandlungsdauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, hinsichtlich der Adjustierung und Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung für die Responderanalysen des WOMAC sowie infolge von Abweichungen in den Studienunterlagen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar sind.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.

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

### Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

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 vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quelle<sup>2</sup> zur Prävalenz wird auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen. Zusätzlich wurde eine Routinedatenanalyse für Deutschland identifiziert, die

---

<sup>2</sup> Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3): e871-e878.

eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wird nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.

### 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 Crysvita (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>3</sup> zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne mit 80 mg ergibt sich aus der empfohlenen Anfangsdosis von 1,0 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen (77 kg) und der Vorgabe der Fachinformation von Burosumab, auf die näheren 10 mg auf- bzw. abzurunden. Die Obergrenze entspricht der Höchstdosis von 90 mg.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13,0	1	13,0

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	1mg/kg KG = 77 mg - 90 mg	80 mg – 90 mg	2 x 30 mg + 1 x 20 mg – 3 x 30 mg	13,0	26 x 30 mg + 13 x 20 mg – 39 x 30 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab 20 mg	1 ILO	6.261,26 €	0,00 €	1,77 €	6.259,49 €
Burosumab 30 mg	1 ILO	9.386,79 €	0,00 €	1,77 €	9.385,02 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

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

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

### Sonstige GKV-Leistungen:

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. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 24. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 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 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

### **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 (Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)**

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. April 2021 (BAnz AT 11.05.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Burosumab gemäß dem Beschluss vom 02. April 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Burosumab**

Beschluss vom: 15. April 2021  
In Kraft getreten am: 15. April 2021  
BAnz AT 26.05.2021 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 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, und bei Erwachsenen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):**

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Burosumab:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

### Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil in der Gehfähigkeit und Steifheit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
<p>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</p>		

#### Studie UX023-CL303: RCT (Burosumab vs. Placebo), 24 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
<b>Mortalität</b>			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Serumphosphat (ergänzend dargestellt)					
Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel ≥ 2,5 mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus <sup>b</sup>	68	63 (92,6)	66	5 (7,6)	n.v. [n.v.]; <0,0001

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Februar 2021), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel $\geq 2,5$ mg/dL zum Ende des Dosiszyklus	68	46 (67,6%)	66	4 (6,1)	k.A.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab			Placebo			Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Gehfähigkeit mittels 6MWT							
6MWT Distanz (Meter) <sup>5</sup>	67	356,78 (109,46)	18,19 (7,66)	65	367,42 (103,41)	-1,65 (7,87)	19,83 [4,19; 35,47]; 0,0129 <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: 0,424 [0,075; 0,773]
Schmerzen, Steifheit, Physische Funktion mittels Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) <sup>c</sup>							
Schmerzen	67	50,7 (18,0)	-7,1 (2,5)	66	48,0 (15,5)	-2,8 (2,8)	-4,4 [-9,3; 0,6]; 0,0848
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) <sup>d</sup>							
Schmerzintensität	68	5,2 (1,5)	-0,5 (0,2)	66	4,9 (1,5)	-0,1 (0,2)	-0,4 [-0,9; 0,1]; 0,0844
Schmerzbeeinträchtigung	68	5,2 (2,2)	-0,4 (0,2)	66	4,8 (2,2)	-0,3 (0,2)	-0,2 [-0,7; 0,4]; 0,5476
Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) <sup>e</sup>							
Veränderung im BFI	68	5,4 (2,0)	0,0 (0,3)	66	4,9 (1,9)	0,0 (0,3)	0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7912
Krankheitszustand mittels Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)							
Veränderung im PGI-I	68	3,2 (0,6) <sup>f</sup>	3,6 (0,2) <sup>g</sup>	66	3,0 (0,8) <sup>f</sup>	3,9 (0,2) <sup>g</sup>	-0,3 [-0,7; 0,2]; 0,2035
Endpunkt-kategorie	Burosumab			Placebo			Burosumab vs. Placebo

<sup>5</sup> Daten aus dem Dossier

Endpunkt Studie UX023- CL303	N <sup>a</sup>	Responder zu Woche 24 n (%) <sup>h</sup>	N <sup>a</sup>	Responder zu Woche 24 n (%) <sup>h</sup>	RR <sup>i</sup> [95 %-KI]; p-Wert; ARR <sup>i</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Responderanalysen für den Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)- Abnahme um mindestens 15 nu <sup>6</sup>					
Schmerzen	68	k.A.	66	k.A.	k.A.
Steifheit	68	21 (30,9)	66	10 (15,2)	RR 0,491 [0,250; 0,962]; 0,0403  ARR 0,421 [0,178; 0,995]; 0,0488
Physische Funktion	68	14 (20,6)	66	11 (16,7)	RR 0,810 [0,397; 1,653]; 0,6591  ARR 0,827 [0,337; 2,028]; 0,6792

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie UX023- CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)					
Verringerung > 15% von Baseline zu Woche 24 im BPI- SF Item 3	68	29 (42,6)	66	23 (34,8)	n.v. [n.v.]; 0,3564

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.			

<sup>6</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	68	64 (94,1)	66	61 (92,4)	~ <sup>k</sup>
UE des NCI-CTCAE-Grades 3 oder 4	68	8 (11,8)	66	9 (13,6)	~ <sup>l</sup>
SUE	68	2 (2,9)	66	2 (3,0)	~ <sup>l</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	68	0	66	0	~ <sup>m</sup>

MedDRA <sup>k</sup> Systemorganklasse, Preferred Term  mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5% zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Zahnabszess	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 <sup>n</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>68</b>	<b>25 (36,8)</b>	<b>66</b>	<b>30 (45,5)</b>	~ <sup>o</sup>
Rückenschmerzen	68	10 (14,7)	66	6 (9,1)	1,6 [0,6; 4,2]; 0,4260 <sup>p</sup>
Arthralgie	68	6 (8,8)	66	16 (24,2)	0,4 [0,2; 0,9]; 0,0198 <sup>p</sup>
Schmerzen in den Extremitäten	68	5 (7,4)	66	10 (15,2)	0,5 [0,2; 1,3]; 0,1787 <sup>p</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>68</b>	<b>26 (38,2)</b>	<b>66</b>	<b>16 (24,2)</b>	<b>1,6 [0,9; 2,7]; 0,0954<sup>p</sup></b>
Kopfschmerzen	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 <sup>p</sup>
Syndrom der ruhelosen Beine	68	8 (11,8)	66	4 (6,1)	1,9 [0,6; 6,1]; 0,3657 <sup>p</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>68</b>	<b>13 (19,1)</b>	<b>66</b>	<b>8 (12,1)</b>	~ <sup>o</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Oropharyngeale Schmerzen	68	1 (1,5)	66	7 (10,6)	0,1 [0,0; 1,1]; 0,0317 <sup>p</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>68</b>	<b>10 (14,7)</b>	<b>66</b>	<b>6 (9,1)</b>	<b>1,6 [0,5; 4,9]; 0,3977<sup>p</sup></b>
a) Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung.					

- b) Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL303
- c) Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen/ stärkerer Steifheit/ eingeschränkter körperlicher Funktion.
- d) Höhere Werte korrespondieren mit höherer Schmerzintensität/ Schmerzbeeinträchtigung.
- e) Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Fatigue.
- f) Zu Baseline wurde PGI-S mit einer 4-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Krankheitslast.
- g) Bei allen Studienvisiten nach Baseline wurde der PGI-I mit einer 7-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit Verschlechterungen.
- h) Responder sind definiert als Studienteilnehmende, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen.
- i) Angabe des pU: Die Relativen Risiken wurden anhand einer 2x2-Kontingenztafel berechnet. Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Chang und Zhang.
- j) Angabe des pU: Die adjustierten Relativen Risiken und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Zhang und Yu bestimmt (unabhängige Variablen: Behandlungsgruppe, Brief Pain Inventory (BPI), durchschnittlicher Schmerz und Alter).
- k) Patientenrelevanz von Laborparametern unklar
- l) Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden.
- m) nicht berechenbar
- n) MedDRA Version 18.1
- o) Post hoc berechnet anhand einer 2 x 2-Kontingenztafel ohne weitere Adjustierungen
- p) Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden

Abkürzungen:

ARR: adjustiertes Relatives Risiko; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; nu: normalized units; n.v.: nicht verfügbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschte(s) Ereignis(se); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

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

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

ca. 410- 810 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu CRYSVITA (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 3. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	325.383,89 € - 366.015,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923,00 €

## II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

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  
(Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre)**

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 1. April 2021 (BANz AT 11.05.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Burosumab gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Burosumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 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, und bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. April 2021):

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Burosumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil in der Gehfähigkeit und Steifheit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Februar 2021), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

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-CL303: RCT (Burosumab vs. Placebo), 24 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
---	-----------	---------	-----------------------

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	

Morbidität

Serumphosphat (ergänzend dargestellt)

Personen mit mittlerem Serum- phosphat Spiegel $\geq$ 2,5 mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus <sup>b</sup>	68	63 (92,6)	66	5 (7,6)	n. v. [n. v.]; < 0,0001
Personen mit mittlerem Serum- phosphat Spiegel $\geq$ 2,5 mg/dL zum Ende des Dosiszyklus	68	46 (67,6%)	66	4 (6,1)	k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab			Placebo			Burosumab vs. Placebo LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	

Morbidität

Gehfähigkeit mittels 6MWT

6MWT Distanz (Meter) <sup>2</sup>	67	356,78 (109,46)	18,19 (7,66)	65	367,42 (103,41)	-1,65 (7,87)	19,83 [4,19; 35,47]; 0,0129 Hedges' g [95%-KI]: 0,424 [0,075; 0,773]
-----------------------------------	----	--------------------	-----------------	----	--------------------	-----------------	---

Schmerzen, Steifheit, Physische Funktion mittels Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)<sup>c</sup>

Schmerzen	67	50,7 (18,0)	-7,1 (2,5)	66	48,0 (15,5)	-2,8 (2,8)	-4,4 [-9,3; 0,6]; 0,0848
-----------	----	----------------	------------	----	----------------	------------	-----------------------------

Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)<sup>d</sup>

Schmerzintensität	68	5,2 (1,5)	-0,5 (0,2)	66	4,9 (1,5)	-0,1 (0,2)	-0,4 [-0,9; 0,1]; 0,0844
Schmerzbeeinträchtigung	68	5,2 (2,2)	-0,4 (0,2)	66	4,8 (2,2)	-0,3 (0,2)	-0,2 [-0,7; 0,4]; 0,5476

Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI)<sup>e</sup>

Veränderung im BFI	68	5,4 (2,0)	0,0 (0,3)	66	4,9 (1,9)	0,0 (0,3)	0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7912
--------------------	----	-----------	-----------	----	-----------	-----------	----------------------------

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier



Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab			Placebo			Burosumab vs. Placebo  LS Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	N <sup>a</sup>	Baseline	Veränderung zu Woche 24	
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	

Krankheitszustand mittels Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)

Veränderung im PGI-I	68	3,2 (0,6) <sup>f</sup>	3,6 (0,2) <sup>g</sup>	66	3,0 (0,8) <sup>f</sup>	3,9 (0,2) <sup>g</sup>	-0,3 [-0,7; 0,2]; 0,2035
----------------------	----	------------------------	------------------------	----	------------------------	------------------------	-----------------------------

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo  RR <sup>i</sup> [95 %-KI]; p-Wert; ARR <sup>j</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Responder zu Woche 24 n (%) <sup>h</sup>	N <sup>a</sup>	Responder zu Woche 24 n (%) <sup>h</sup>	

Morbidität

Responderanalysen für den Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Abnahme um mindestens 15 nu<sup>3</sup>

Schmerzen	68	k. A.	66	k. A.	k. A.
Steifheit	68	21 (30,9)	66	10 (15,2)	RR 0,491 [0,250; 0,962]; 0,0403 ARR 0,421 [0,178; 0,995]; 0,0488
Physische Funktion	68	14 (20,6)	66	11 (16,7)	RR 0,810 [0,397; 1,653]; 0,6591 ARR 0,827 [0,337; 2,028]; 0,6792

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo  Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	

Morbidität

Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)

Verringerung > 15% von Baseline zu Woche 24 im BPI-SF Item 3	68	29 (42,6)	66	23 (34,8)	n. v. [n. v.]; 0,3564
--	----	-----------	----	-----------	--------------------------

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab	Placebo	Burosumab vs. Placebo
---	-----------	---------	-----------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie UX023-CL303	Burosumab		Placebo		Burosumab vs. Placebo  Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	

Nebenwirkungen

UE	68	64 (94,1)	66	61 (92,4)	- <sup>k</sup>
UE des NCI-CTCAE-Grades 3 oder 4	68	8 (11,8)	66	9 (13,6)	- <sup>l</sup>
SUE	68	2 (2,9)	66	2 (3,0)	- <sup>l</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	68	0	66	0	- <sup>m</sup>

<sup>3</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA



MedDRA <sup>k</sup> Systemorganklasse, Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5% zwischen den Behandlungsgruppen	Burosumab		Placebo		Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Zahnabszess	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 <sup>n</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen	68	25 (36,8)	66	30 (45,5)	– <sup>o</sup>
Rückenschmerzen	68	10 (14,7)	66	6 (9,1)	1,6 [0,6; 4,2]; 0,4260 <sup>p</sup>
Arthralgie	68	6 (8,8)	66	16 (24,2)	0,4 [0,2; 0,9]; 0,0198 <sup>p</sup>
Schmerzen in den Extremitäten	68	5 (7,4)	66	10 (15,2)	0,5 [0,2; 1,3]; 0,1787 <sup>p</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	68	26 (38,2)	66	16 (24,2)	1,6 [0,9; 2,7]; 0,0954 <sup>p</sup>
Kopfschmerzen	68	9 (13,2)	66	5 (7,6)	1,7 [0,6; 4,9]; 0,3986 <sup>p</sup>
Syndrom der ruhelosen Beine	68	8 (11,8)	66	4 (6,1)	1,9 [0,6; 6,1]; 0,3657 <sup>p</sup>
Untersuchungen	68	13 (19,1)	66	8 (12,1)	– <sup>o</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Oropharyngeale Schmerzen	68	1 (1,5)	66	7 (10,6)	0,1 [0,0; 1,1]; 0,0317 <sup>p</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	68	10 (14,7)	66	6 (9,1)	1,6 [0,5; 4,9]; 0,3977 <sup>p</sup>

- a Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgte entsprechend der randomisierten Behandlung.
- b Primärer Endpunkt der Studie UX023-CL303
- c Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen/stärkerer Steifheit/eingeschränkterer körperlicher Funktion.
- d Höhere Werte korrespondieren mit höherer Schmerzintensität/Schmerzbeeinträchtigung.
- e Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Fatigue.
- f Zu Baseline wurde PGI-S mit einer 4-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit stärkerer Krankheitslast.
- g Bei allen Studienvisiten nach Baseline wurde der PGI-I mit einer 7-Punkte-Skala eingesetzt. Höhere Werte korrespondieren mit Verschlechterungen.
- h Responder sind definiert als Studienteilnehmende, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen.
- i Angabe des pU: Die Relativen Risiken wurden anhand einer 2 x 2-Kontingenztafel berechnet. Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Chang und Zhang.
- j Angabe des pU: Die adjustierten Relativen Risiken und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Zhang und Yu bestimmt (unabhängige Variablen: Behandlungsgruppe, Brief Pain Inventory (BPI), durchschnittlicher Schmerz und Alter).
- k Patientenrelevanz von Laborparametern unklar
- l Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden.
- m nicht berechenbar
- n MedDRA Version 18.1
- o Post hoc berechnet anhand einer 2 x 2-Kontingenztafel ohne weitere Adjustierungen.
- p Aufgrund der unterschiedlichen Angaben im Nachberechnungsdokument und dem Studienbericht Woche 24 kann das vorgelegte Relative Risiko aus dem Nachberechnungsdokument nicht berücksichtigt werden.

#### Abkürzungen:

ARR: adjustiertes Relatives Risiko; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; nu: normalized units; n. v.: nicht verfügbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschte(s) Ereignis(se); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)  
ca. 410 bis 810 Patienten



### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu CRYSVITA (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Burosumab	325 383,89 € – 366 015,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Burosumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923,00 €

## II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Oktober 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Burosumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Februar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 26. März 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.1.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämie,  $\geq 18$  Jahre)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.  
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-11-01-D-588)

#### **Modul 1**

(PDF 381.27 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 267.83 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 881.58 kB)

#### **Modul 4**

(PDF 50.50 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämi

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1.78 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 157.01 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2021
  - Mündliche Anhörung: 09.03.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.03.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Burosumab - 2020-11-01-D-588*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 09.03.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.03.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/603/>

01.02.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämi  
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.03.2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kyowa Kirin GmbH	22.02.2021
Prof. Dr. Ketteler, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	18.02.2021
Dr. Seefried, Musculoskeletal Center Würzburg	22.02.2021
Prof. Dr. Oheim, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)	22.02.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2021

### 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						
Katzenmaier, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Maessen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Döß, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schmidt, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Ketteler, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Dr. Seefried, Musculoskeletal Center Würzburg						
Seefried, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Oheim, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)						
Oheim, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Wilken, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Kyowa Kirin GmbH

Datum	22.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	<i>Kyowa Kirin GmbH</i>

## 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 einen Antikörper gegen den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23). Er ist die erste zielgerichtete Therapieoption zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Erwachsenen, die direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung eingreift. Durch Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase wird die Knochenmineralisierung sowie die Knochenremodellierung stimuliert. Bereits innerhalb kurzer Zeit wirkt sich dieser Effekt positiv auf den Gesundheitszustand der XLH-Patienten aus und führt zu einer signifikanten Steigerung der Gehfähigkeit und physischen Funktion sowie zu einer signifikanten Abnahme an Steifheit. Die zulassungsbegründende Studie UX023-CL303 belegt hierbei eindrucksvoll den beträchtlichen Zusatznutzen einer Burosumab-Therapie bei Erwachsenen mit XLH, für die bisher keine Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>Im Folgenden nimmt Kyowa Kirin insbesondere zu 6 allgemeinen Aspekten Stellung.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patientenrelevanz Serumphosphat</li><li>2. Neuauswertung der Daten nach Abschluss der doppelblinden Phase</li><li>3. Stratifizierung nach Region</li></ol>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>4. GEE-Modell</li> <li>5. Teststatistik Relatives Risiko</li> <li>6. Sensitivitätsanalysen</li> <li>7. Zielpopulation</li> </ul>	
<p><b>1. Patientenrelevanz des Endpunkts Serumphosphat</b></p> <p>Zur Patientenrelevanz des Endpunkts Serumphosphat äußert sich der G-BA wie folgt:</p> <p>„Als Laborparameter stellt Serumphosphat keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.“</p> <p>„Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität begründen. Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwerts bis zum Erreichen des Normalbereichs ist als Therapieziel jedoch der klinisch bedeutsame Parameter.“</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>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p>

**Anmerkung Kyowa Kirin:**

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene, genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Beeinträchtigungen führt [1-3]. Die Ursache der Erkrankung ist eine Funktionsverlustmutation des *PHEX*-Gens (*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom*), die zu einem chronischen Phosphatverlust führt. Eine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption ist für Erwachsene mit XLH bisher nicht verfügbar.

Während sich die XLH-Erkrankung im Kindesalter in Form von Rachitis und Skelettdeformationen manifestiert, ist das Krankheitsbild bei Erwachsenen durch Osteomalazie und Pseudofrakturen geprägt [1]. Unbehandelte Pseudofrakturen können sich hierbei im weiteren Verlauf zu aktiven Frakturen entwickeln. Sowohl die Osteomalazie als auch die Ausbildung von (Pseudo-)Frakturen sind mit erheblichen Knochenschmerzen assoziiert. Die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformationen, insbesondere der unteren Extremitäten, tragen zudem zu einer frühen Ausbildung von Arthrose bei, die zu einem ausgeprägten Maß an Steifheit führt. Neben Enthesopathien treten außerdem schmerzhaft Spinalstenosen auf, die zu starken Bewegungseinschränkungen führen und durch schwere operative Eingriffe behoben werden müssen. Die Folgen der XLH sind somit schwer und führen zu erheblichen Einschränkungen im Alltag und der Lebensqualität [4, 5].

Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel  $\geq 2,5$  mg/dL.

Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische Hypophosphatämie ist hierbei der maßgebliche Faktor, der zu der Pathophysiologie der Erkrankung beiträgt. Eine Normalisierung der Serumphosphat-Homöostase (untere Grenze des Normbereichs: 2,5 mg/dl) stellt daher das primäre Therapieziel der XLH dar und hat direkte Auswirkungen auf das Wohlbefinden und den Gesundheitszustand der Patienten. Bisher war für Erwachsene mit XLH jedoch keine Behandlung verfügbar, unter der dieses Therapieziel erreicht werden konnte. Eine Phosphatsubstitution, die lediglich für Kinder mit XLH empfohlen wird, führt zwar bei Kindern zu einer Verbesserung der Rachitis und der Skelettdeformationen, verhindert aber nicht das Auftreten der schwerwiegenden Folgeerscheinungen [2, 6, 7]. Hierbei ist insbesondere hervorzuheben, dass durch eine reine Supplementation mit Phosphat die Serumphosphat-Homöostase nicht normalisiert werden kann. Stattdessen fördert eine Phosphatsubstitution den renalen Phosphatverlust und trägt somit zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung bei [8]. Der maßgebliche Faktor, die chronische Hypophosphatämie, der zu der Pathophysiologie der Erkrankung beiträgt, bleibt somit bestehen.</p> <p>Dies zeigt sich auch an der bereits nutzenbewerteten Studie UX023-CL301, bei der die Effektivität von Burosumab vs. Phosphat über einen Zeitraum von 64 Wochen bei Kindern mit XLH verglichen wurde sowie anhand der Studiencharakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 [9, 10]. Obwohl 93,3 % der Erwachsenen mit XLH bereits</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Phosphatsupplementation vor Studienbeginn erhielten, wiesen alle Studienteilnehmer eine chronische Hypophosphatämie und die damit assoziierten charakteristischen Folgeerscheinungen der XLH-Erkrankung auf [10]. Das Nichtansprechen wird insbesondere bei dem Vergleich der Serumphosphat-Konzentration von Patienten, die unmittelbar vor Studienbeginn zu Studienvsiste 1 eine Phosphatsupplementation erhielten, und den Patienten, die kein Phosphat zu sich nahmen, deutlich. Während die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration der unbehandelten XLH-Patienten 1,79 mg/dl betrug, lag die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration bei mit Phosphat behandelten Patienten nur geringfügig höher (1,91 mg/dl) und somit ebenfalls deutlich unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl.</p> <p>Hinzu kommt, dass aufgrund der geringen Halbwertszeit von Phosphat (ca. 1,5 h) eine hohe Dosierung erforderlich ist, um zumindest kurzfristig die Serumphosphat-Konzentration zu steigern. Dies ist jedoch mit dem Auftreten von schweren Folgeerkrankungen wie z. B. Nephrokalzinosen und sekundärem Hyperparathyreoidismus assoziiert, wird daher weder bei Kindern noch bei Erwachsenen mit XLH praktisch umgesetzt und wird auch nicht in der S1-Leitlinie für Kinder mit XLH empfohlen [6, 11]. Die Folgen dieser unzureichenden Behandlungsmöglichkeit zeigen sich schlussendlich im Erwachsenenalter in Form von schweren chronischen</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Manifestationen, die zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität und den Alltagsaktivitäten führen [4, 5].</p> <p>Mit Burosumab steht dagegen erstmalig eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den Pathomechanismus der Erkrankung eingreift, die Serumphosphat-Konzentration bereits nach 12 Wochen normalisiert und langfristig aufrechterhält [10]. Die Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase führt zu einer verbesserten Knochenmineralisierung und Microarchitektur des Knochens und fördert das Heilen von (Pseudo-)Frakturen sowie der Osteomalazie [10, 12]. Diese zielgerichtete Therapie hat somit das Potenzial das weitere Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten und reversible Manifestationen der XLH zu modifizieren.</p> <p>Gemeinsam tragen diese positiven Veränderungen zu einer Abnahme von Schmerzen, einer signifikanten Verbesserung der physischen Funktion und Gehfähigkeit sowie signifikanter Reduktion der Steifheit bei. Die Modifikation dieser reversiblen Folgen der XLH-Erkrankung durch Normalisierung der Serumphosphatkonzentration sind somit direkt vom Patienten spürbar und tragen zu einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes bei.</p> <p>Nach Ansicht von Kyowa Kirin erfüllt der Endpunkt <i>Serumphosphat-Konzentration</i> somit alle Kriterien um als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Laut § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante</p>	

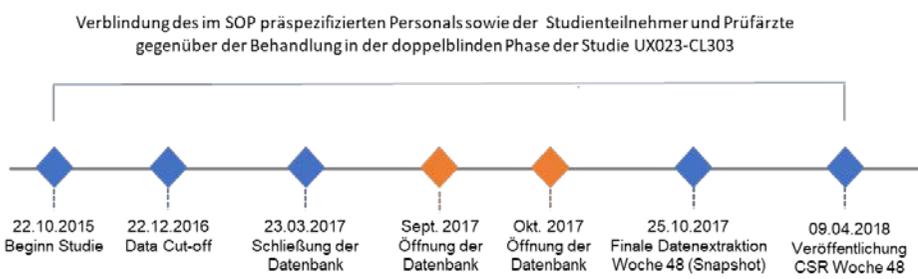
Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer und der Verbesserung der Lebensqualität. Eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration führt bei Patienten mit XLH zu einer Verbesserung in allen diesen Parametern. Entgegen der Einschätzung des G-BA ist der Endpunkt <i>Serumphosphat-Konzentration</i> daher als ein patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
<p><b>2. Neuauswertung der Daten nach Abschluss der doppel-blinden Phase</b></p> <p>Hinsichtlich der im Dossier vorgestellten Daten merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Es wurden abweichende Daten und Ergebnisse für die gleichen Analysezeiträume zwischen allen Studienunterlagen festgestellt.“</p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Der Start der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 ist auf den 22.10.2015 datiert. Am 22.12.2016 erfolgte der erste Data Cut-off, nachdem alle Patienten die 24-wöchige randomisierte Behandlungsphase der Studie abgeschlossen hatten (Abb.1). Am 23.03.2017 wurde die Datenbank vorübergehend geschlossen. Anschließend wurde ausgewähltes Studienpersonal von der Verblindung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enthoben, um die Daten zu analysieren. Die Studienteilnehmer und die Prüfärzte blieben dagegen bis zum Abschluss der Analysen zu Woche 48 gegenüber der Behandlung in der doppelblinden Phase verblindet, d. h. auch nach Ende der doppelblinden Phase wurde weder den Prüfärzten noch den Patienten mitgeteilt, ob diese in der doppelblinden Phase der Studie Burosumab oder Placebo erhalten hatten.</p> <p>Am 08.06.2017 wurde ein zweiter Datenschnitt durchgeführt, nachdem alle Patienten mindestens 48 Wochen innerhalb der Studie behandelt worden waren. Final geschlossen wurde die Studiendatenbank am 06.12.2018, nachdem alle Patienten die vollständige 96-wöchige Behandlungsphase der Studie abgeschlossen hatten.</p> <p>Bis zur Veröffentlichung des CSR mit den Daten der 96-wöchigen Behandlungsphase am 19.09.2019 fand eine kontinuierliche Bereinigung der Studiendaten (<i>data cleaning</i>) statt. In diesem Zusammenhang erfolgten im September und Oktober 2017 (d. h. nach den Datenschnitten für die CSRs Woche 24 und 48) jeweils eine Öffnung und Schließung der Datenbank, um zusätzliche Daten der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie nachzutragen bzw. zu korrigieren. Zum einen wurden unerwünschte Ereignisse aktualisiert, die in der doppelblinden Phase der Studie aufgetreten waren, zum anderen wurde eine fehlerhafte Berechnung des Endpunkts <i>6-Minuten-Gehdistanz Test</i></p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(6MWT) und <i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)</i> korrigiert.</p> <p style="text-align: center;">Verblindung des im SOP präspezifizierten Personals sowie der Studienteilnehmer und Prüferärzte gegenüber der Behandlung in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303</p>  <p><b>Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung</b></p> <p>Die Öffnung der Datenbank nach der vorläufigen Schließung am 23.03.2017 erfolgte analog zu dem <i>Standard Operating Procedure (SOP)</i>, der unter anderem auf den ICH E6 GPC-Richtlinien basiert. Leidglich das im SOP spezifizierte Personal hatte während dieser Zeit eingeschränkten Zugriff auf die Datenbank, um Änderungen der Daten vorzunehmen. Hierbei ist hervorzuheben, dass sowohl das im SOP spezifizierte Personal, als auch die Studienteilnehmer und Prüferärzte zu diesem Zeitpunkt gegenüber der Behandlungszuordnung in der doppelblinden Phase der Studie immer noch verblindet waren. Die Entblindung des Studienpersonals und der Patienten erfolgte gemäß Protokoll erst nach Finalisierung der Auswertungen für den CSR Woche 48. Somit war auch</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Abschluss der doppelblinden Phase der Studie eine <u>ergebnisunabhängige</u> Berichtserstattung gewährleistet.</p> <p>Im Folgenden werden die vorgenommenen Änderungen detailliert erläutert.</p> <p><u>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC):</u></p> <p>Bei dem WOMAC-Fragebogen wurden nachträglich die Baseline-Werte der Domänen <i>WOMAC Steifheit</i> und <i>WOMAC Schmerz</i> bei einem Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe korrigiert. Die Ursache hierfür beruht auf einer fehlerhaften Übertragung der Ergebnisse des vom Patienten ausgefüllten Fragebogens in Papierform in den entsprechenden Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>). Die Neuberechnungen der Daten ergaben jedoch ähnliche Ergebnisse wie die Primäranalysen.</p>	<p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p> <p>Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p> <p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Korrektur der Daten änderte sich bei der Domäne <i>WOMAC Steifheit</i> der Mittelwert zu Baseline in der Placebo-Gruppe von ursprünglich 61,74 (SD: 21,245) Punkte (fehlerhafte Analyse) zu 61,36 (SD: 20,770) Punkte (korrigierte Analyse). Analog dazu war die Veränderung des Ausmaßes an Steifheit während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase minimal größer (Fehlerhafte Analyse: Placebo: <math>LsMean_{W24}</math>: 0,25; Korrigierte Analyse: Placebo: <math>LsMean_{W24}</math>: 0,46;). Die Behandlungsdifferenz zu Woche 24 war nahezu identisch (Fehlerhafte Analyse: -8,12; <math>p=0,0122</math>; Korrigierte Analyse: -8,31; <math>p=0,0106</math>).</p> <p>Bei der Domäne <i>WOMAC Schmerz</i> führte die Korrektur des Baseline-Wertes ebenfalls nur zu geringfügigen Änderungen. Während in der Primäranalyse der Mittelwert der Placebo-Gruppe 48,11 (SD: 15,659) Punkte zu Baseline betrug, lag dieser nach der Korrektur bei 47,95 (SD: 15,541) Punkten. Im Gegensatz zu der Domäne <i>WOMAC Steifheit</i> stellt die Domäne <i>WOMAC Schmerz</i> jedoch keinen Endpunkt der Studie UX023-CL303 dar, so dass diese Domäne nur ergänzend erhoben und daher auch lediglich deskriptiv im CSR ausgewertet wurde.</p> <p>Da nur die korrigierten Werte der tatsächlichen Antwort des Patienten entsprechen, ist Kyowa Kirin der Auffassung, dass die nachträgliche Korrektur der Daten gerechtfertigt ist. Die Interpretation der Ergebnisse bleiben durch die Neuberechnung unberührt.</p>	<p>die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p>Für die Subskalen „Steifheit“ und „Physische Funktion“ des WOMAC wurden vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc Responderanalysen nachgereicht. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht eindeutig hervor, wie die nicht-adjustierten RR inklusive 95%-KI sowie p-Werte berechnet wurden. Bei den adjustierten RR ist die Rationale für die Wahl der Adjustierungsfaktoren unklar. Als unabhängige Variablen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer neben der Behandlungsgruppe die Faktoren „Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter“ angegeben, die stratifizierte Randomisierung erfolgte allerdings gemäß BPI-SF Item 5 (durchschnittlicher Schmerz) und Region. Es ist unklar, ob für die Subskala „Steifheit“ des WOMAC auch unter adäquater Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt worden wäre.</p>

6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT):

In der Studie UX023-CL303 wurde die Gehfähigkeit von XLH-Patienten anhand des 6MWT analysiert. Hierbei mussten die Studienteilnehmer eine vorab gemessene Strecke, an deren Anfang und Ende jeweils eine Pylone im Abstand von 20 Metern stand, kontinuierlich für 6 Minuten gehen. Das Hinlaufen zur zweiten Pylone und das Zurückkehren zum Ausgangspunkt (erste Pylone) wurde dabei als eine zurückgelegte Runde (40 m) gewertet. Die zurückgelegten Runden wurden vom Studienpersonal anhand einer Strichliste im „6MWT Worksheet“ festgehalten. Nach 6 Minuten wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, stehen zu bleiben. Bis dahin nicht vollständig absolvierte Runden wurden abgemessen und die Distanz auf den nächsten Meter gerundet. Durch Multiplikation der Anzahl an Strichen (=Runden) mit dem Faktor 40 (Länge einer Runde in Metern) wurde schlussendlich die in 6 Minuten zurückgelegte Gehdistanz bestimmt [13].

Der 6MWT wurde zu Trainingszwecken bereits bei der ersten Screeningvisite durchgeführt, anschließend wurde die Gehfähigkeit sowohl zu Baseline sowie alle 12 Wochen im Verlauf der Studie evaluiert.

Nach der Schließung der Datenbank für die Primäranalyse von Woche 24 (23.03.2017) stellte das Studienpersonal stark abweichende Messwerte bei einem Studienteilnehmer fest. Dieser Studienteilnehmer legte bei der ersten Screeningvisite eine Gesamtdistanz von 508 Metern in 6 Minuten zurück, zu Baseline betrug die Gehdistanz dagegen 860 Meter, zu Woche 12 lediglich 492 Meter.

Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

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

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.

In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Wissenschaftlich wäre eine Steigerung der Gehdistanz zu Baseline (Steigerung um 352 Meter im Vergleich zur 1. Screeningvisite) gefolgt von einem rapiden Abfall der Gehdistanz zu Woche 12 (Abnahme der Gehdistanz um 368 Meter) nur durch eine erhebliche Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erklären gewesen, die im CRF hätte festgehalten werden müssen. Dies war jedoch während der doppelblinden Phase der Studie für diesen Studienteilnehmer nicht der Fall. Auffallend war auch, dass kein weiterer Studienteilnehmer der Studie bis zu diesem Zeitpunkt eine Gesamtgehdistanz von > 800 Meter in 6 Minuten erreichte. Unterstellt man eine Geschwindigkeit beim Gehen von ca. 5 km/h bei gesunden Probanden, so würden diese eine Strecke von 860 Meter in ca. 10,5 min zurücklegen. Umgekehrt betrachtet hätte der Studienteilnehmer eine Gehgeschwindigkeit von 8,6 km/h aufweisen müssen, um eine solche Distanz in 6 Minuten zurückzulegen und wäre, trotz schwerwiegender Folgeerscheinungen der XLH, somit um ca. 70 % schneller als ein gesunder Proband. Dass ein XLH-Patient eine Strecke von 860 Metern in 6 Minuten schafft ist daher nicht plausibel und das Heranziehen der unkorrigierten Analyse nicht zielführend.

Die unrealistische Abweichung der Gehfähigkeit zu Baseline bei diesem Patienten wurde bei der Bereinigung der Datenbank nach dem Schließen der Datenbank (23.03.2017) vom *Core-Operations*-Team der Studie festgestellt. Dieses Team leitete daraufhin eine Überprüfung des auffälligen Werts durch das Studienzentrum ein, von dem der Wert eingetragen worden war. Dabei stellte sich heraus, dass der Studienteilnehmer zu Baseline nicht, wie ursprünglich im CRF dokumentiert, 860 Meter zurückgelegt hatte, sondern dass hier ein

Berechnungsfehler der zurückgelegten Distanz durch das Studienzentrum vorlag und der Patient lediglich eine Distanz von 460 Metern in 6 Minuten erreicht hatte. Gemäß dem im SOP präspezifizierten Vorgehen wurde die Datenbank geöffnet und der fehlerhafte Wert des Studienteilnehmers korrigiert.

Zum Zeitpunkt dieser Korrektur war sowohl das *Core-Operations*-Team, das die Korrektur veranlasste, als auch das Personal des Studienzentrums, das die Korrektur durchführte, gegenüber der Gruppenzuteilung des fraglichen Patienten noch verblindet (siehe oben). Anlass für die Korrektur war einzig das Auffallen des stark abweichenden Wertes im Rahmen des *data cleaning*. Es liegt daher keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu diesem Endpunkt vor.

Nach der Korrektur des fehlerhaften Baseline-Wertes änderte sich in der Burosumab-Gruppe die innerhalb von 6 Minuten zu Baseline zurückgelegte maximale Gehdistanz von 860 m auf 643 m und analog dazu die mittlere zurückgelegte Strecke von 362,75 m (SD: 124,987 m) auf 356,78 m (SD: 109,464 m). Folglich änderte sich die Behandlungsdifferenz von 11,63 m ( $p=0,2671$ ) zu 19,83 m ( $p=0,0129$ ) zu Woche 24.

Um einen potenziellen Einfluss der Neuauswertung auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse auszuschließen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der der Studienteilnehmer mit der fehlerhaften Kalkulation des Baseline-Wertes nicht berücksichtigt wurde. Diese Analyse ergab ähnliche Werte wie die korrigierte Analyse (Behandlungsdifferenz: 21,08 m;  $p=0,0080$ ) und belegt, dass die

Neuberechnung keinen substantziellen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse hat.

Sowohl die Primäranalyse mit dem fehlerhaften Baseline-Wert des Studienteilnehmers aus dem CSR der Woche 24, als auch die Neuauswertung nach der Korrektur des fehlerhaften Baseline-Wertes, die im CSR der Woche 48 abgebildet ist, wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses der EMA vorgelegt. Da die zunächst gemessene Gehdistanz von 860 m zu Baseline nur auf eine fehlerhafte Kalkulation durch das Studienpersonal zurückzuführen sein kann, berücksichtigte die EMA ausschließlich die Neuauswertung mit dem korrigierten Baseline-Wert für die Zulassung von Burosumab.

Da es sich bei dem korrigierten Wert um die tatsächlich in 6 Minuten zurückgelegte Gehdistanz des Studienteilnehmers zu Baseline handelt, ist Kyowa Kirin der Auffassung, dass lediglich die korrigierte Analyse, wie im Zulassungsprozess durch die EMA bestätigt, die einzige valide Auswertung darstellt und daher auch für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH zu berücksichtigen ist.

#### Unerwünschte Ereignisse (UEs):

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Korrekturen, wurde im Verlauf des *data cleaning* auch die Anzahl an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase korrigiert. Durch die Korrektur der Daten änderte sich jedoch ausschließlich die Anzahl der Studienteilnehmer mit schwerwiegenden UEs (von 2 auf 1) und UEs Grad 3/4 (von 9 auf 8) in der Placebo-Gruppe, die Anzahl in der Burosumab-Gruppe blieb dagegen

#### Nebenwirkungen

In der Studie UX023-CL303 wurden bei 2 Patienten im Burosumabarm (2,9%) und bei 2 Patienten im Kontrollarm (3,0%) jeweils schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festgestellt. Für 8 Patienten im Burosumabarm (11,8%) und 9 Patienten im Kontrollarm (13,6%) zeigten sich jeweils schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4). Hieraus kann für die Endpunkte SUEs und UEs

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unverändert. Analog dazu fand auch eine Korrektur der im CSR zu Woche 24 dokumentierten SOC und PTs statt. Diese Änderungen betrafen aber jeweils nur einzelne Studienteilnehmer, so dass die Gesamtaussage der Ergebnisse durch die nachträgliche Korrektur nicht beeinflusst wurde. Aufgrund dessen kann weiterhin von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.</p> <p><u>Abweichungen der Ergebnisse bei den übrigen Endpunkten:</u></p> <p>Vergleicht man die Ergebnisse der übrigen Endpunkte in der Studie UX023-CL303 in den verschiedenen CSR sind lediglich geringfügige Abweichungen ersichtlich. Für die Interpretation der Ergebnissicherheit ist hierbei wichtig zu beachten, dass sich die eigentlichen Ausgangswerte in den verschiedenen Dokumenten nicht unterscheiden. Die einzigen Veränderungen sind bei den Mittelwertsdifferenzen (<i>Least-squares means</i> (LsMean)) und den Behandlungsdifferenzen ersichtlich. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen nachträglich vorgenommenen Korrekturen handelt es sich hierbei jedoch um Abweichungen, die auf das GEE-Modell zurückzuführen sind. Im Vergleich zu der Auswertung zu Woche 24 berücksichtigt das GEE-Modell zu Woche 48 und Woche 96 einen längeren Beobachtungszeitraum und folglich mehr Variablen. Die dadurch entstehenden geringfügigen Abweichungen führen aber nicht zu einer Veränderung der Signifikanz oder Aussagekraft der Ergebnisse.</p>	<p>CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie mit Burosumab oder mit Placebo ab. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der XLH umfasst sind. Es zeigte sich für die Endpunkte Arthralgie (PT) und Oropharyngeale Schmerzen (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet, da jeweils eine hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen (Studienberichte, Nachberechnungsdokument) vorlag. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist jedoch nicht auszugehen, da Anpassungen innerhalb der doppelblinden Studienphase erfolgten.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kyowa Kirin ist somit der Auffassung, dass über die gesamte Studiendauer eine <u>ergebnisunabhängige</u> Berichterstattung gewährleistet war. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab sind ausschließlich die im Dossier vorgelegten korrigierten Analysen zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>3. Stratifizierung nach Region</b></p> <p>Die Studie UX023-CL303 war eine multizentrische Studie, an der Studienzentren aus den USA, Europa und Asien beteiligt waren. Hinsichtlich der Berücksichtigung dieses multinationalen Designs bei der Durchführung und Auswertung der Studie merkt der G-BA in der Nutzenbewertung folgendes an:</p> <p>„Die Randomisierungsmethode ist nicht benannt.“</p> <p>„Die Umsetzung der Änderung der [nach Region] stratifizierten Randomisierung mit Amendment 3 ist ebenfalls nicht nachvollziehbar. Im ersten Studienbericht mit Datenschnitt vor Amendment 3 waren bereits alle Studienteilnehmenden rekrutiert.“</p> <p>„Es wird daher angenommen, dass die Aufnahme des Stratifizierungsfaktors „Region“ in Amendment 3 einer nachträglichen Dokumentation der bereits zuvor durchgeführten stratifizierten Randomisierung entspricht. Damit ergäbe sich, dass bis zum Amendment</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3 die Studiendurchführung nicht nach Studienprotokoll stattfand. Dieses Vorgehen erscheint ungewöhnlich für eine klinische Studie der Phase III und erhöht insgesamt die Unsicherheit in der Einschätzung der Ergebnisse.“</p> <p>„Hierbei ist auffällig, dass bereits die Analysen auf Basis des ersten Datenschnitts für „Region“ adjustiert waren, obwohl dies gemäß der damals gültigen Version des SAP nicht vorgesehen war.“</p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Die Randomisierung der Patienten war in der Studie UX023-CL303 bereits bei Einschluss des ersten Patienten nach Schmerz und Region stratifiziert. Dies ist in der Randomisierungsspezifikation (27.07.2015) sowie in der ersten Version des SAP (V1.0, 28.11.2016) und im Amendment 3 des Studienprotokolls vom 31. März 2017 dokumentiert [14]. Der Stratifizierungsfaktor Region wurde aufgrund von operativen und logistischen Gründen zusätzlich zu dem Merkmal Schmerz mit aufgenommen. Da lediglich eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern aus Japan und Korea zu erwarten war, sollte dies eine Gleichverteilung auf die beiden Behandlungsgruppen Burosumab und Placebo gewährleisten. Schlussendlich waren 18 der 134 Studienteilnehmern in der Studie UX023-CL303 aus Japan und Südkorea.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Stratifizierungsfaktor Region wurde zudem mit der zweiten SAP-Version (V2.0, 31.01.2017) auch als Kovariate in die statistischen Modelle für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte der Studie aufgenommen. Alle Analysen auf Basis des ersten Datenschnitts, die im Studienbericht zu Woche 24 vom 13.07.2017 dargestellt sind, wurden auf Grundlage des SAP V2.0 erstellt und sind daher für den Stratifizierungsfaktor Region adjustiert.</p>	
<p><b>4. GEE-Modell:</b></p> <p>Für die Auswertung stetiger Endpunkte war im SAP der Studie UX023-CL303 die Anwendung von <i>Generalized Estimating Equations</i> (GEEs) spezifiziert. Der G-BA kommentiert die Anwendung von GEEs wie folgt:</p> <p>„Die Annahme der Normalverteilung für die GEE-Auswertungen war für die Subskalen „Physische Funktion“ und „Steifheit“ laut EPAR nicht erfüllt. Alternativ wurden für die EMA ANCOVA-Auswertungen vorgelegt, die nicht mit dem Dossier eingereicht wurden. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die Annahme der Normalverteilung für die GEE-Auswertung für die Subskala „Schmerzen“ erfüllt war.“</p> <p>„Ungewöhnlich erscheint in Anbetracht des erwarteten Stichprobenumfangs auch die Wahl von GEE-Modellen für die kontinuierlichen Auswertungen.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p><u>Normalverteilung:</u></p> <p>Bei den GEEs handelt es sich um eine Schätzmethode für marginale Modelle [15]. Bei marginalen Modellen wird der Effekt von Prädiktoren auf die Zielgröße und die Abhängigkeit zwischen Zielgrößen-Werten, wie sie beispielsweise bei Messwiederholungen vorliegt, getrennt voneinander modelliert. Hierzu wird ein <i>Quasi-Likelihood-Ansatz</i> verwendet, bei dem lediglich Annahmen bezüglich des Erwartungswerts und der Varianzstruktur getroffen werden müssen. Verteilungsannahmen für die bedingte Zielgröße, wie sie im Rahmen von (generalisierten) linearen Modellen bekannt sind, werden nicht getroffen [15, 16]. Bei der Verwendung von GEEs spielt somit die Normalverteilung – und dementsprechend auch eine potentielle Verletzung dieser Annahme – keine Rolle.</p> <p>Ganz anders verhält es sich bei der als Alternative vorgeschlagenen <i>repeated measures ANCOVA</i>: Hier wird die Normalverteilung explizit als bedingte Zielgrößenverteilung vorausgesetzt und ist auch integraler Bestandteil des entsprechenden Schätzalgorithmus. Es wird also eine Methode als Alternative vorgeschlagen, die stärker von der Annahme der Normalverteilung der Zielgröße abhängt als die GEEs.</p>	<p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p> <p>Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p> <p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Wunsch der EMA wurden im Zulassungsprozess dennoch Kovarianzanalysen (ANCOVA) für den primären und die drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Diese stimmten mit den Primäranalysen mittels GEE weitgehend überein [17]. Da die Normalverteilung bei ANCOVA-Modellen integraler Bestandteil des Schätzalgorithmus ist, wurde zusätzlich die Homogenität der Varianz mit dem Levene- und Brown-Forsythe-Test überprüft. Diese Homogenitätstests bestätigten, dass die Normalverteilung bei allen drei sekundären Wirksamkeitsendpunkten gegeben war und somit die Grundannahme des ANCOVA-Modells erfüllt wurde.</p> <p>Da die GEE-Analyse bei unbekannter Verteilung der Zielgröße jedoch im Allgemeinen das robustere Vorgehen zur Schätzung der Behandlungseffekte ist, wird auf eine Darstellung der ANCOVA-Ergebnisse verzichtet.</p> <p>Die im Dossier dargestellten GEE-Analysen stellen insbesondere für den Fall, dass eine Normalverteilung nicht gegeben ist, valide Auswertungen der Ergebnisse dar. Die Ergebnisse dieser Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stichprobengröße:</u></p> <p>Die Auswirkung kleiner Stichprobenumfänge auf die Schätzungen von GEEs wurde in der Literatur mit Hilfe von Simulationsstudien untersucht. Dabei wurde für den Fall binärer Endpunkte gezeigt, dass Verzerrungen in Bezug auf Standardfehler auftreten können, wenn die Anzahl an Clustern (hier Patienten) gering und gleichzeitig die Anzahl der Messwiederholungen in den Clustern groß ist [18]. Bezüglich metrischer Endpunkte wurde außerdem gezeigt, dass unter der Annahme einer austauschbaren Varianzstruktur höhere Standardfehler bei geringen bis moderaten Stichprobenumfängen (<math>n &lt; 50</math>) entstehen können [19]. Eine ausreichende Genauigkeit von GEE-Schätzungen ist dagegen, wie von McNeish and Harring (2017) anhand von Simulationsstudien bestätigt, ab einem Stichprobenumfang von <math>n = 50</math> gewährleistet [20].</p> <p>In den vorliegenden Analysen beträgt der Gesamtstichprobenumfang 134 Patienten mit jeweils maximal fünf Messwiederholungen pro Patient, je nach betrachteter Analyse (Baseline, Woche 12, 24, 48 oder 96). Die in der Literatur angegebenen Bedingungen für eine Verzerrung aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfangs sind somit nicht gegeben. Das Verzerrungspotential der Stichprobengröße auf die GEE-Schätzungen der Standardfehler ist daher als gering einzustufen.</p>	
<b>5. Teststatistik Relatives Risiko</b>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu der Teststatistik des für die Responderanalysen und für die unerwünschten Ereignisse post-hoc berechneten Relativen Risikos merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Der pU bietet in seinem Dossier post-hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte an. Da keine Informationen zur Teststatistik und möglichen Adjustierung vorliegen, sind diese im Anhang dargestellt.“</p> <p>Die in den post-hoc Analysen dargestellten Relativen Risiken wurden anhand einer 2x2-Kontingenztafel ohne weitere Adjustierungen berechnet. Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte nach der Methode von Chang und Zhang [21].</p>	
<p><b>6. Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Ursprünglich sollte die Randomisierung der Placebo-kontrollierten Studie UX023-CL303 nach dem schlimmsten Schmerz und der Region stratifiziert werden. Aufgrund eines Fehlers im <i>Interactive Web Response System (IWRS)</i> wurde jedoch stattdessen die Randomisierung nach dem durchschnittlichen Schmerz und der Region stratifiziert. Hierzu merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Dennoch ist durch die ungleiche Verteilung in den Kategorien des geplanten Stratifizierungsfaktors des Item 3 des BPI-SF ein Einfluss auf die Ergebnisse denkbar. Der pU näherte sich dieser Frage, indem er</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sensitivitätsanalysen mit Adjustierung für Item 3 anstelle des Item 5 des BPI-SF durchführte. Jedoch liegen diese nicht für alle in der Nutzenbewertung dargestellten Auswertungen vor.“</p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Wie bereits ausführlich im Dossier dargelegt, sollte die Randomisierung in der Studie UX023-CL303 ursprünglich nach dem <i>BPI Schlimmsten Schmerz</i> stratifiziert werden. Der Schmerz wurde anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite mit einer verkürzten Version des <i>Brief Pain Inventory (BPI)</i> Fragebogens erhoben. Diese verkürzte Version enthielt lediglich die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version, nicht aber die Fragen 1 und 2, da diese separat evaluiert wurden. Die einzelnen Items wurden daher neu nummeriert, so dass Frage 3 als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete <i>IWRS</i> wurde jedoch nicht an die neue Nummerierung der Items angepasst, so dass für die Stratifizierung Frage 3 <i>BPI durchschnittlicher Schmerz</i> anstatt <i>BPI Schlimmster Schmerz</i> berücksichtigt wurde. Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler bemerkt wurde, wurde mit der Stratifizierung fortgefahren und die Protokollabweichung im <i>Electronic Data Capture System</i> dokumentiert.</p> <p>Trotz dieser fehlerhaften Programmierung des <i>IWRS</i> entsprach bei 60 % der Studienteilnehmer der <i>BPI Durchschnittliche Schmerz</i> dem <i>BPI</i></p>	<p>Ursprünglich war in der Studie eine Stratifizierung für „Schlimmste Schmerzen in den letzten 7 Tagen“ (BPI-SF Item 3) vorgesehen. Fälschlicherweise erfolgte eine Stratifizierung für Item 5 des BPI-SF. Da die Rekrutierung bereits begonnen hatte, als der Fehler bemerkt wurde, wurde die stratifizierte Randomisierung mit Item 5 fortgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Studienarme trotz des Fehlers in der stratifizierten Randomisierung vergleichbar sind und dass die Verblindung für den Großteil der Studienpopulation aufrechterhalten werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Schlimmsten Schmerz</i>. Die hohe Korrelation zwischen dem <i>Schlimmsten Schmerz</i> und dem <i>Durchschnittlichen Schmerz</i> zeigt sich auch anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,82256 (<math>p &lt; 0,001</math>). Bei 40 % der Studienteilnehmer entsprach dagegen der <i>BPI Schlimmste Schmerz</i> nicht dem <i>BPI Durchschnittlichen Schmerz</i>. Um einen möglichen Einfluss dieser Diskrepanz auf die Ergebnisse und Aussagekraft der Studie zu analysieren, wurden deshalb zusätzlich Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt <i>Serumphosphat-Konzentration</i> und die drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte <i>WOMAC Steifheit</i>, <i>WOMAC Physische Funktion</i> und <i>BPI Schlimmster Schmerz</i> durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen stimmten weitgehend mit den primären Analysen überein und belegen, dass die fehlerhaft durchgeführte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hatte. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G des Dossiers dargestellt.</p> <p>Da sowohl für den primären als auch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte übereinstimmende Ergebnisse in der Primär- und der Sensitivitätsanalyse erzielt wurden, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die fehlerhafte Stratifizierung die Aussagekraft der übrigen Endpunkte in der Studie UX023-CL303 ebenfalls nicht beeinflusst. Unterstützt wird diese</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Annahme durch die hohe Korrelation zwischen dem <i>Schlimmsten</i> und dem <i>Durchschnittlichen Schmerz</i>.</p> <p>Die Validität der Vorgehensweise und die weiterhin bestehende hohe Aussagekraft der Ergebnisse wurden zudem während des Zulassungsprozesses durch die EMA bestätigt. Aufgrund dessen ist Kyowa Kirin der Auffassung, dass die Ergebnissicherheit in der Studie UX023-CL303 trotz fehlerhafter Stratifizierung uneingeschränkt gewährleistet ist.</p>	
<p><b>7. Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert die Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3 des Dossiers wie folgt:</p> <p>„Der pU gibt an, es liege nur die von ihm herangezogene Quelle vor, die detaillierte Rückschlüsse auf die Prävalenz der XLH bei Erwachsenen ermögliche. Dabei ist unklar, weshalb er nicht eine weitere Quelle berücksichtigt, auf die er bereits in seinen Stellungnahmen im 1. Nutzenbewertungsverfahren zu Burosumab im Jahr 2018 hingewiesen hatte. Dabei handelt es sich um eine von ihm finanzierte Analyse von</p>	<p><u>Erwachsene Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)</u></p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quelle<sup>1</sup> zur Prävalenz wird auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen. Zusätzlich wurde eine Routinedatenanalyse für</p>

<sup>1</sup> Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3): e871-e878.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankenkassenabrechnungsdaten, für die zum damaligen Zeitpunkt lediglich ein Abstract vorlag. Eine Veröffentlichung als Vollpublikation liegt aktuell nicht vor.“</p> <p>„Zusätzlich wird in der vom pU herangezogenen Quelle auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz hingewiesen. Ein Grund hierfür ist, dass in der zugehörigen Prävalenzschätzung Personen mit unbestimmbarer Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer XLH nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus ist unklar, ob weitere Read-Codes zur Identifikation von Erwachsenen mit XLH hätten berücksichtigt werden müssen.“</p> <p>„Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, ergibt sich nicht aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Die Einschränkung ist somit nicht vorzunehmen und trägt – wenn auch in geringem Ausmaß – zur Unterschätzung bei.“</p> <p><b>Anmerkung Kyowa Kirin:</b></p> <p><u>Prävalenz der XLH:</u></p> <p>Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur Prävalenz der XLH ist aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung stark limitiert. Die meisten verfügbaren Publikationen weisen darüber hinaus methodische</p>	<p>Deutschland identifiziert, die eine höhere Anzahl Erwachsener mit XLH ausweist. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wird nicht gefolgt, da diese Einschränkung nicht aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgeht.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Limitationen auf, beziehen sich nur auf Kinder mit XLH oder auf Kinder und Erwachsene, ohne jedoch zwischen diesen beiden Populationen zu unterscheiden. Daher stellt die Publikation von <i>Hawley et al.</i> [22], wie im Dossier ausführlich diskutiert, die einzige solide Quelle mit ausreichender wissenschaftlicher Evidenz dar, um die Prävalenz der XLH spezifisch bei Erwachsenen zu bestimmen. Zudem ist hervorzuheben, dass sich diese Publikation von 2020 auf den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezieht.</p> <p>Die vom IQWiG aufgeführte Quelle und im 1. Nutzenbewertungsverfahren eingereichte Kassendatenanalyse zur Prävalenz der XLH bei Kindern wurde dagegen nicht für die Berechnung der Zielpopulation von Erwachsenen mit XLH herangezogen [23].</p> <p>Diese Kassendatenanalyse beruht auf der Verwendung der ICD-10-Codes E83.3 (Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase) und E83.30 (Familiäre hypophosphatämische Rachitis) sowie weiteren Codes, die jedoch nicht spezifisch für die Diagnose der XLH-Erkrankung kodieren. Dies beinhaltet u.a. Folgen der Rachitis, Erworbene Deformität des Brustkorbes und der Rippen, Kleinwuchs sowie Skoliose. Zusätzliche ICD-10-Codes, wie z. B. E64.3 Osteomalazie, die die Folgeerscheinungen der XLH bei Erwachsenen abdecken, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. Folglich ist die Kassendatenanalyse zwar zur Abschätzung der Prävalenz der XLH bei Kindern geeignet, nicht jedoch zur Bestimmung</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Prävalenz bei Erwachsenen. Übereinstimmend hiermit deckt sich die in der Analyse ermittelte Prävalenz der XLH bei Kindern mit den Angaben aus der Literatur.</p> <p>Während die Krankenkassendatenanalyse auf der Verwendung von ICD-10-Codes beruht, liegt der Studie von <i>Hawley et al.</i> eine Kombination aus Read-Codes mit den entsprechenden Laborparametern zu Grunde, welche in Großbritannien als zusätzliche Validierungsparameter zur Verfügung stehen. Insofern ist hier eine höhere Aussagesicherheit der Daten anzunehmen. <i>Hawley et al.</i> beschreiben den Prozess der Datenanalyse in gründlicher Ausführlichkeit [22]. Diese Vorgehensweise stellt somit die erste geeignete Untersuchung dar, die ausschließlich auf einer reinen Kombinationsmethodik beruht, die die Datensätze von XLH-spezifischen Krankheitscodes und von XLH-spezifischen Laborparametern berücksichtigt.</p> <p>Ein Expertengremium mit langjährigen Behandlern der XLH und spezifischer anderer hereditären Hypophosphatämien haben die entsprechenden Read-Codes ausgewählt, ebenso die Laborparameter und zusätzlich spezifische Medikationen, die auf eine Behandlung einer XLH schließen lassen. Hier kann somit von einer hohen Sicherheit der Auswahlkriterien ausgegangen werden und daher auch von einer valideren Schätzung der Prävalenz der XLH bei Erwachsenen.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Autoren gehen in dieser Studie von einem konservativen Ansatz zur Bestimmung der Prävalenz der XLH aus. Es ist daher nicht auszuschließen, dass durch Verwendung von weniger stringenten Kriterien eine höhere Prävalenz bei Erwachsenen mit XLH ermittelt werden kann.</p> <p>Zusätzlich ist bei der Betrachtung der Prävalenz der XLH zu berücksichtigen, dass sich diese nicht von Kindern auf Erwachsene übertragen lässt. Dies wird auch in der zuvor erwähnten Studie von <i>Hawley et al.</i> ersichtlich [22]. Während die Prävalenz bei Kindern über den Beobachtungszeitraum (1995 – 1999 und 2012 – 2016) von 8,5 auf 14,6 Fälle je 1.000.000 Einwohner steigt, nimmt der Anteil der Prävalenz bei den Erwachsenen mit XLH von 1,8 auf 6,7/1.000.000 Einwohnern zu.</p> <p>Eine Ursache hierfür ist unter anderem das multifaktorielle Krankheitsbild der XLH. Insbesondere bis zur Einführung von spezifischen Sequenziermethoden standen keine diagnostischen Verfahren zur Verfügung, um die XLH-Erkrankung anhand des Mutationsstatus des <i>PHEX</i>-Gens zu diagnostizieren. Somit kann insbesondere in der Vergangenheit von einer erhöhten Dunkelziffer von nicht-diagnostizierten XLH-Patienten ausgegangen werden und folglich auch von einer niedrigeren diagnostizierten Prävalenz bei Erwachsenen mit XLH. Das Fehlen von einschlägigen Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der XLH hat möglicherweise ebenfalls zu einer höheren Rate</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an Fehldiagnosen beigetragen. Fälschlicherweise wurde daher die XLH mit ernährungsbedingter Rachitis, metaphysischer Dysplasie oder Skelettdeformationen ohne genetische Ursachen assoziiert und die Diagnose XLH erst später oder gar nicht gestellt [1].</p> <p>Hinzu kommt, dass die Betroffenen selbst die Folgeerscheinungen nicht immer mit der XLH-Erkrankung assoziieren. Folglich suchen nicht alle Betroffenen einen Arzt auf, sondern akzeptieren die Folgeerscheinungen wie z. B. die ausgeprägten Skelettdeformationen und Fatigue und passen ihr Verhalten an die Einschränkungen an.</p> <p>Der Unterschied des Zeitpunkts der Diagnosestellung und dem Anteil an diagnostizierter XLH bei Kindern und Erwachsenen ist auch in der Studie von <i>Skrinar et al.</i> ersichtlich. Während das Durchschnittsalter der Kinder bei der Erstdiagnose 2,2 Jahre betrug, war das Durchschnittsalter der Erwachsenen bei Erstdiagnose mit 9,3 Jahren deutlich höher [4]. Des Weiteren unterschied sich der Anteil an Kindern und Erwachsenen, bei denen eine diagnostizierte XLH vor Studienbeginn bekannt war, mit 58,9 % (Kinder) vs. 39,9 % (Erwachsene) deutlich [4].</p> <p>Moderne Sequenzierverfahren ermöglichen dagegen heute eine detaillierte Diagnose der XLH und Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern, so dass davon auszugehen ist, dass die Diagnose XLH insbesondere im Kindesalter heute häufiger gestellt wird als früher.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass Kinder seltener an einer nicht-diagnostizierten XLH leiden als Erwachsene. Da nur Patienten mit XLH-Diagnose für eine Behandlung mit Burosumab in Frage kommen, ist bei Erwachsenen mit XLH der Anteil an Patienten, die in Zukunft mit Burosumab behandelt werden können, somit geringer als bei Kindern mit XLH.</p> <p><u>Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen:</u></p> <p>Für symptomatische Erwachsene mit XLH kommt grundsätzlich eine Phosphatsubstitution oder eine Burosumab-Behandlung in Frage. Unterschieden wird dies anhand des Ansprechens und Nichtansprechens auf eine Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres.</p> <p>Die Zielkriterien für ein Ansprechen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primäres Therapieziel: Erreichen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von <math>\geq 2,5</math> mg/dl [24, 25]</li><li>• Verbesserung von klinischen Symptomen: Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne, osteoartikuläre Symptome, Heilen von</li></ul>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Frakturen/Pseudofrakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen [1-3]</p> <p>Trotz einer langjährigen Phosphatsubstitution wird bei nahezu allen Erwachsenen das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (<math>\geq 2,5</math> mg/dl), nicht erlangt. Zudem lässt sich bei diesen XLH-Patienten das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten. Unterstützt wird dies auch durch die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303. 125 Studienteilnehmer wurden bereits vor Studienbeginn mit einer Phosphatsubstitution behandelt. Von diesen 125 Studienteilnehmern erhielten 123 Studienteilnehmer (98,4 %) eine Phosphatsubstitution für mindestens ein Jahr. Dennoch weisen alle Studienteilnehmer schwerwiegende Folgeerscheinungen der Erkrankung auf [10]. Zu den häufigsten Folgeerkrankungen zählen: Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %). Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels zeigt sich auch anhand der Serumphosphat-Konzentration, die bei allen Studienteilnehmern mit durchschnittlich 1,9 mg/dl deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag [10].</p> <p>Anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer kann somit davon ausgegangen werden, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen. Für diese XLH-Patienten steht neben teils schweren Operationen lediglich eine symptomatische Therapie zu Verfügung, um die persistierenden Knochen- und Gelenkschmerzen, Steifheit, Muskelschwäche und Fatigue zu mindern. Aufgrund von fehlenden, den Pathomechanismus adressierenden therapeutischen Alternativen sind diese XLH-Patienten somit für eine Burosumab-Therapie geeignet.</p> <p>Da davon ausgegangen werden kann, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen Erwachsene mit XLH der Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen (Phosphatgabe <math>\geq</math> 1 Jahr), ist eine Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Erwachsene mit XLH, die bereits für mindestens 1 Jahr eine Phosphatsubstitution erhalten haben, in der Fachinformation nicht notwendig.</p>	

## 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.17	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zu der Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UEs) in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„In der Studie CL303 werden UEs ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst, jedoch erst ab der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation ausgewertet. Es ist unklar, wieso UEs erhoben, jedoch nicht ausgewertet werden.</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Das Ziel der Studie UX023-CL303 war es, das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH zu untersuchen. Zu Baseline erhielten alle Studienteilnehmer erstmalig die Prüfsubstanz (Burosumab) oder Placebo. Analog dazu wurden ab diesem Zeitpunkt UEs erfasst und in die Gesamtanalyse einbezogen, um die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der UEs sowie einen</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie UX023-CL303 wurden bei 2 Patienten im Burosumabarm (2,9%) und bei 2 Patienten im Kontrollarm (3,0%) jeweils schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festgestellt. Für 8 Patienten im Burosumabarm (11,8%) und 9 Patienten im Kontrollarm (13,6%) zeigten sich jeweils schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4). Hieraus kann für die Endpunkte SUEs und UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils</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>möglichen Zusammenhang mit der Behandlung zu bewerten. UEs, die zwischen dem Zeitpunkt der Einwilligung und der Baseline-Visite (erste Gabe von Burosumab oder Placebo) auftraten, wurden zwar dokumentiert, jedoch in der Gesamtsicherheitsanalyse nicht berücksichtigt. Diese UEs standen in keinem Bezug zu der Behandlung mit der Prüfsubstanz oder Placebo und hätten daher eine objektive Beurteilung des Sicherheitsprofil in beiden Behandlungsarmen beeinträchtigt.</p> <p>Kyowa Kirin ist somit der Ansicht, dass dieses Vorgehen angemessen und valide ist, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Burosumab im Vergleich zu Placebo zu bewerten.</p>	<p>insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie mit Burosumab oder mit Placebo ab. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der XLH umfasst sind. Es zeigte sich für die Endpunkte Arthralgie (PT) und Oropharyngeale Schmerzen (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet, da jeweils eine hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen (Studienberichte, Nachberechnungsdokument) vorlag. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist jedoch nicht auszugehen, da Anpassungen innerhalb der doppelblinden Studienphase erfolgten.</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)
S.18	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zu dem Endpunkt <i>Serumphosphat – Prozentsatz an Studienteilnehmern mit einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (<math>\geq 2,5</math> mg/dl)</i> merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Der pU diskutiert in seinem Dossier jedoch nicht, inwiefern eine Responder-Definition als Werte im Normalbereich gegenüber der gewählten Definition oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs vorzuziehen gewesen wäre.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Ziel der Behandlung der XLH ist es, den genetisch bedingten Phosphatverlust zu verhindern und die Serumphosphat-Homöostase wiederherzustellen. Die Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration wirkt sich direkt positiv auf die Mineralisierung aus und fördert die Knochenphysiologie und -struktur und trägt somit zur Verbesserung des Gesundheitszustandes bei.</p> <p>Bisher stand jedoch keine Therapieoption zur Verfügung, mit der dieses Therapieziel erreicht werden konnte. Durch eine Gabe von</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>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem</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>oralem Phosphat, dass nur zur Behandlung von Kindern mit XLH empfohlen wird, kann zwar kurzfristig die Serumphosphat-Konzentration erhöht werden, die dafür erforderlichen hohen Dosen sind jedoch mit dem Auftreten von ektopischen Mineralisierungen und sekundärem Hyperparathyreoidismus assoziiert [6, 11]. Bedingt wird dies durch eine transiente Erhöhung der Phosphatkonzentration und gleichzeitiger Abnahme der Serumkalzium-Konzentration, wodurch die Synthese des Parathormons stimuliert wird und folglich die Ausbildung eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus begünstigt wird [11].</p> <p>Im Gegensatz dazu steht mit Burosumab erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, durch den das Therapieziel bei der XLH ohne erhöhte Sicherheitsbedenken erreicht werden kann [10]. Durch Bindung des im Überschuss vorhandenen Wachstumsfaktors FGF23 stimuliert Burosumab die körpereigene Rückresorption von Phosphat in den proximalen Nierentubuli und verringert so den Phosphatverlust.</p> <p>Ziel der Therapie ist es, den Nüchtern-Serumphosphat-Wert im unteren Normbereich zu halten [10, 26]. Dies ermöglicht zum einen</p>	<p>Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

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>eine ausgewogene Mineralisierung des Knochens, zum anderen wird dadurch aber auch das potenzielle Risiko einer Hyperphosphatämie und den damit assoziierten Folgeerscheinungen reduziert.</p> <p>Langfristige Hyperphosphatämien tragen, ähnlich wie bereits zuvor für die Phosphatsubstitution beschrieben, zu einer Abnahme des Calcitriolspiegels und einer geringeren intestinalen Kalziumresorption bei. Infolgedessen wird die Sekretion des Parathormons stimuliert und die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen gefördert [27]. Schlussendlich kann dies zu einem sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreodismus sowie zu einer ektopischen Mineralisierung führen, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert.</p> <p>Um diese Risiken bei einer Burosumab-Behandlung zu minimieren, wurde daher auch in der Studie UX023-CL303 der empfohlene Zielbereich, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (<math>\geq 2,5</math> mg/dl), als primärer Endpunkt gewählt.</p>	

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.18	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Hinsichtlich des primären Endpunkts in der Studie UX023-CL303 macht der G-BA folgende Anmerkungen:</p> <p>„Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwerts bis zum Erreichen des Normalbereichs ist als Therapieziel jedoch der klinisch bedeutsame Parameter. Der pU legt eine entsprechende Auswertung vor, welche daher ergänzend dargestellt wird. Dabei wird die Response zum Ende des Dosiszyklus als geeigneter eingeschätzt, eine nachhaltige Response abzubilden.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Das Therapieziel der XLH stellt das Erreichen einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich dar, um eine ausgewogene Mineralisierung zu gewährleisten und folglich die Knochenphysiologie, Knochenstruktur und Funktion zu verbessern. Der angestrebte Zielbereich ermöglicht hierbei ausreichend Phosphat dem Körper zur Verfügung zu stellen, zeitgleich wird dadurch aber auch das Risiko einer Hyperphosphatämie reduziert.</p>	<p><i>Serumphosphat</i></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereichs ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem</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>Dosisfindungsstudien zu Burosumab zeigten, dass der höchste Peak (<math>C_{max}</math>) der Serumphosphat-Konzentration, und damit auch der angestrebte Zielbereich von <math>\geq 2,5</math> mg/dl, in Abhängigkeit von der Dosis 8-15 Tage nach einer Injektion mit Burosumab erlangt wird [28]. Anschließend ist eine leichte Abnahme der Serumphosphat-Konzentration zu verzeichnen, die bis zum Tag 50 ohne eine weitere Applikation von Burosumab wieder auf den Ausgangswert sinkt. Auf diesen Beobachtungen basiert ebenfalls das in der Studie UX023-CL303 angewendete Dosierungsschema und beinhaltet eine Applikation von Burosumab (1mg/kg KG) alle 28 Tage.</p> <p>Aufgrund dieser pharmakodynamischen Befunde wurde in der Studie UX023-CL303 der Anteil an Studienteilnehmern, die zur Mitte des Dosiszyklus eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich erreichen, als primärer Endpunkt gewählt. Im Gegensatz zu der vorgeschlagenen Messung am Ende des Dosiszyklus, ermöglicht die Messung in der Mitte des Dosiszyklus die sensitivere Analyse des Effekts von Burosumab auf die Serumphosphat-Konzentration, da der Serumphosphatspiegel zu diesem Zeitpunkt maximal ist.</p>	<p>Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

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>Zusätzlich wurde in der Studie UX023-CL303 der Anteil an Studienteilnehmern bestimmt, die am Ende des Dosiszyklus eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich aufwiesen. Dieser Endpunkt stellt somit den Zeitpunkt mit der niedrigsten Serumphosphat-Konzentration (<math>C_{min}</math>) in dem 4-wöchigen Applikationsintervall von Burosumab dar. Analog zu den aus der Phase-II-Studie gewonnenen Erkenntnissen war der Anteil an Patienten mit einem Serumphosphatwert von <math>\geq 2,5</math> mg/dl mit 67,6 % (Burosumab) geringer als in der Mitte des Dosiszyklus (94,1 %) [10]. Die Analyse zeigt jedoch, dass ein Großteil der Patienten auch am Ende des Dosiszyklus eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich aufwies.</p> <p>Daher ist die Messung der Serumphosphat-Konzentration in der Mitte des Dosisintervalls besser geeignet, um den maximalen Effekt der Burosumab-Behandlung auf die Serumphosphat-Konzentration zu analysieren und gleichzeitig das Risiko einer Hyperphosphatämie zu minimieren.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.19	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts <i>6-Minuten Gehdistanz</i> merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht gemäß pU den Vorgaben der ATS. Die konkrete Umsetzung dieser Richtlinienvorgaben (z. B. hinsichtlich Testinstruktion, Schulung der Testdurchführenden, Probelauf) im Rahmen der Studie CL303 bleibt unklar.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>In der Studie UX023-CL303 wurde die Gehfähigkeit von XLH-Patienten anhand des 6MWT analysiert. Hierbei mussten die Studienteilnehmer eine vorab gemessene Strecke kontinuierlich für 6 Minuten gehen. Anschließend wurde die zurückgelegte Gesamtstrecke in Metern berechnet und zusätzlich der Prozentsatz an Patienten kalkuliert, die eine vorausgesagte Distanz, normiert auf Alter, Geschlecht und Größe, innerhalb von 6 Minuten bewältigten [10].</p>	<p><i>Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Operationalisierung erfolgte gemäß den Vorgaben der ATS (American Thoracic Society) und wird in den folgenden Abschnitten ausführlich erläutert [29]:</p> <p><u>Schulung des Studienpersonals:</u></p> <p>Der 6MWT wurde ausschließlich durch vorab geschultes und lizenziertes klinisches Personal durchgeführt. Dabei handelte es sich bevorzugt um lizenzierte Physiotherapeuten. Vor Beginn der Studie erhielt zusätzlich jedes Prüfzentrum ein klinisches Handbuch (<i>Clinical Evaluator User Manual</i>), in dem detaillierte Angaben zum Ablauf und zur Auswertung des 6MWT enthalten waren [13]. Diese Instruktionen sollten einen einheitlichen Ablauf des 6MWT über den gesamten Studienverlauf unabhängig vom Studienzentrum gewährleisten.</p> <p><u>Laufstrecke:</u></p> <p>Als Laufstrecke sollte vom Studienzentrum ein schwach frequentierter Flur gewählt werden, der nicht mit einem Teppichboden ausgelegt war und Maße von ca. 30 m Länge und</p>	

2,5 m Breite aufwies [13]. Die Laufstrecke wurde vorab mit 2 Pylonen markiert, die in einem Abstand von 20 Metern aufgestellt waren. Die vorgeschriebene Breite des Flurs sollte dabei ein problemloses Wenden um die Pylonen herum gewährleisten, ohne beim Laufen um die Pylonen die Gehgeschwindigkeit der Testpersonen zu beeinflussen. Während des Tests mussten die Studienteilnehmer für 6 Minuten zwischen diesen beiden Pylonen auf- und abgehen, wobei eine Runde aus dem Hinlaufen zur zweiten Pylone und dem Zurücklaufen zum Ausgangspunkt (erste Pylone) bestand (1 Runde = 40 m).

#### Probelauf:

Zu Trainingszwecken wurde der 6MWT bereits bei der ersten Screeningvisite durchgeführt. Lediglich Studienteilnehmer, die auch an diesem Training teilgenommen hatten, durften während der Studie den 6MWT absolvieren.

#### Durchführung des 6MWT:

Vor der eigentlichen Durchführung des Tests mussten alle Studienteilnehmer analog zu den ATS-Kriterien sich zunächst 10 Minuten auf einem Stuhl ausruhen [13, 29]. Während dieser Zeit wurde der Gesundheitszustand evaluiert und Anweisungen zum Ablauf des Tests gemacht. Studienteilnehmer, die einen Ruhepuls von über 120 Schlägen pro Minute, einen systolischen Blutdruck von über 180 mm Hg oder einen diastolischen Blutdruck von über 100 mm Hg aufwiesen, wurden von dem Test aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen. Orthesen und Gehhilfen waren

während des Tests gestattet, Rollstühle durften dagegen nicht verwendet werden.

Neben den allgemeinen Testanweisungen demonstrierte das Studienpersonal zusätzlich den Studienteilnehmern die Wendung um die Pylonen. Anschließend wurde der Patient aufgefordert innerhalb von 6 Minuten so schnell wie möglich um die beiden Pylonen zu gehen. Eine Motivation des Studienteilnehmers durch Zurufe während dieser 6 Minuten erfolgte dagegen nicht. Analog zu den ATS-Kriterien wurde lediglich nach jeder Minute dem Studienteilnehmer die verbleibende Zeit mitgeteilt. Sobald die 6 Minuten erreicht waren, wurde der Studienteilnehmer aufgefordert stehen zu bleiben, um die final zurückgelegte Strecke zu messen. Anschließend setzte sich der Studienteilnehmer wieder auf einen Stuhl, so dass nachträgliche Messungen zum Gesundheitszustand des Patienten durchgeführt werden konnten.

Berechnung der zurückgelegten Gesamtdistanz:

Jede zurückgelegte Runde (40 Meter), die sowohl aus dem Hin- als auch dem Zurücklaufen zwischen den beiden Pylonen im Abstand von 20 Metern bestand, wurde durch das lizenzierte Studienpersonal im 6MWT Worksheet anhand einer Strichliste festgehalten. Falls die zuletzt angefangene Runde innerhalb der 6 Minuten nicht vollständig beendet werden konnte, wurde die bis dahin zurückgelegte Distanz gemessen und auf den nächsten vollständigen Meter gerundet. Anschließend wurde die

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)
	zurückgelegte Gesamtdistanz in Metern berechnet und in den CRF eingetragen.  Weitere Details zur Durchführung des Tests und Einweisung der Studienteilnehmer sind dem <i>Clinical Evaluator User Manual</i> zu entnehmen [13].	
S.21	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Studie UX023-CL303 wurde das Ausmaß der <i>Steifheit</i> und <i>physischen Funktion</i> anhand des <i>WOMAC</i>-Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen enthält neben diesen beiden Domänen noch eine dritte Domäne: <i>WOMAC Schmerz</i>. Da der Schmerz aber bereits mit dem Fragebogen <i>BPI</i> in der Studie UX023-CL303 erhoben wurde, wurde die Domäne <i>WOMAC Schmerz</i> für die Auswertungen nicht berücksichtigt. Der G-BA äußert sich hierzu folgendermaßen:</p> <p>„Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Die Rationale dafür, dass die Subskala <i>Schmerzen</i> erhoben wurde, aber nicht zur Auswertung vorgesehen war, kann nicht nachvollzogen werden.“</p>	<p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p> <p>Der <i>WOMAC</i> wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p> <p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den <i>WOMAC</i>-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</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><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Der WOMAC-Fragebogen, ist ein patientenberichteter Fragebogen mit einem Bezugszeitraum von 48 h, der zu den bei Hüft- und Kniearthrose am häufigsten verwendeten krankheitsspezifischen Messinstrumenten zählt. Zusätzlich wird dieser Fragebogen auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen wie z. B. Rückenschmerzen, rheumatoider Arthritis sowie beim systemischen Lupus erythematodes eingesetzt [30]. Die Validität des Fragebogens wurde mittlerweile ebenfalls bei der XLH evaluiert und bestätigt.</p> <p>Insgesamt beinhaltet der WOMAC-Fragebogen 24 Fragen, die den drei Domänen <i>Steifheit</i> (2 Fragen), <i>Physische Funktion</i> (17 Fragen) und <i>Schmerz</i> (5 Fragen) zugeordnet sind. Während die Domäne <i>Steifheit</i> Aspekte wie z. B. das Ausmaß der Steifheit auf das Gehen adressiert, wird anhand der Domäne <i>WOMAC Physische Funktion</i> die Beeinträchtigung des Patienten beim Gehen, Sitzen und bei Haushaltstätigkeiten analysiert. Die Domäne <i>WOMAC Schmerz</i> misst den vom Patienten bei fünf spezifischen Aktivitäten wahrgenommenen Schmerz: beim Gehen, Sitzen oder Liegen, Stehen, Treppenauf- und -absteigen sowie nachts beim Schlafen.</p>	<p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p>Für die Subskalen „Steifheit“ und „Physische Funktion“ des WOMAC wurden vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc Responderanalysen nachgereicht. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht eindeutig hervor, wie die nicht-adjustierten RR inklusive 95%-KI sowie p-Werte berechnet wurden. Bei den adjustierten RR ist die Rationale für die Wahl der Adjustierungsfaktoren unklar. Als unabhängige Variablen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer neben der Behandlungsgruppe die Faktoren „Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittlicher Schmerz und Alter“ angegeben, die stratifizierte Randomisierung erfolgte allerdings gemäß BPI-SF Item 5 (durchschnittlicher Schmerz) und Region. Es ist unklar, ob für die Subskala „Steifheit“ des WOMAC auch unter adäquater</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>Das allgemeine Schmerzlevel unabhängig von der Tätigkeit, wird dagegen nicht erhoben.</p> <p>Bei dem Fragebogen <i>Brief Pain Inventory (BPI)</i> handelt es sich dagegen um einen patientenberichteten Fragebogen, der das Ausmaß der Schmerzen im Allgemeinen sowie die Auswirkung von Schmerzen auf Alltagsaktivitäten, die Lebensfreude und auf Beziehungen zu anderen Menschen innerhalb der letzten 24 h evaluiert. Ursprünglich wurde der Fragebogen für Tumor-assoziierte Schmerzen entwickelt, die Validität ist aber mittlerweile auch bei nicht-tumorbedingten Schmerzen sowie bei der XLH nachgewiesen [31]. Der Fragebogen unterteilt sich in die Domäne <i>Schmerzintensität</i> (schlimmster, durchschnittlicher, geringster und aktueller Schmerz) und die Domäne <i>Schmerzinterferenz</i> (7 Fragen).</p> <p>Erwachsene XLH-Patienten weisen aufgrund der seit Jahrzehnten bestehenden chronischen Hypophosphatämie zahlreiche Folgeerkrankungen wie z. B. Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Enthesopathien und (Pseudo-)Frakturen auf, die mit erheblichen Gelenk- und Knochenschmerzen assoziiert sind. Folglich sind diese Patienten tagtäglich einem gewissen Schmerzlevel</p>	<p>Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt worden wäre.</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>ausgesetzt, dass aber nicht auf bestimmte Alltagsaktivitäten beschränkt ist. Insbesondere bei persistierenden chronischen Schmerzen komplexer Art, wie für die XLH beschrieben, ist es daher wichtig zwischen dem allgemein empfundenen Schmerzlevel und dem Schmerz zu differenzieren, der nur unter bestimmten Bedingungen/Belastungen entsteht.</p> <p>Durch die Domäne <i>WOMAC Schmerz</i>, die lediglich den Schmerz bei spezifischen Tätigkeiten misst (z. B. beim Gehen), wird daher nur ein Teil der XLH-assoziierten Schmerzen erfasst. Im Gegensatz dazu wird durch Verwendung des <i>BPI-Fragebogens</i> ein breiteres Spektrum an XLH-assoziierten Schmerzen erhoben und somit auch der Einfluss von Burosumab auf XLH-assoziierte Schmerzen spezifischer analysiert.</p> <p>Aufgrund dieser Vorteile wurde der <i>BPI-Fragebogen</i> für die Schmerzerhebung in der Studie UX023-CL303 bevorzugt herangezogen und die Domäne <i>Schmerz</i> des <i>WOMAC-Fragebogens</i> lediglich post-hoc ausgewertet. Diese post-hoc-Analyse zeigt, wie bereits im Dossier dargestellt, ebenso wie die Auswertung des <i>BPI-Fragebogens</i> einen Trend zu einer stärkeren Abnahme von XLH-</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)
	assoziierten Schmerzen in der Burosumab-Gruppe, der bereits zu Woche 24 ersichtlich war.	
S.37                S.44	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Hinsichtlich der Anzahl an aufgetretenen Hyperphosphatämien in der Studie UX023-CL303 merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Während der Behandlungsperiode trat bei 4 Personen aus dem Burosumab-Arm eine Hyperphosphatämie (siehe Tabelle 26) auf, welche gemäß Studienprotokoll (siehe Tabelle 4) eine Entblindung und Dosisreduktion zur Folge hatte. Laut Fließtext des Studienberichts und auch laut EPAR [17] traten Hyperphosphatämien bei 5 Personen auf.“</p> <p>„Laut statistischen Outputs erfüllten 6 Personen aus dem Verumarm die Kriterien für eine Dosisreduktion im Fließtext des Studienberichts findet sich hingegen die abweichende Angabe, dass 5 Personen eine Dosisanpassung mit einhergehender Entblindung benötigten.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine erhöhte Serumphosphat-Konzentration (&gt; 4,5 mg/dl) wurde bei insgesamt 9 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe während der doppelblinden Phase der Studie festgestellt. Bei 4 der 9 Studienteilnehmern normalisierte sich die Serumphosphat-Konzentration ohne weiteres Eingreifen spontan und blieb auch danach im Normbereich. Lediglich bei 5 Studienteilnehmern war, wie im CSR der Woche 24 und im EPAR berichtet, eine Dosisreduktion erforderlich, wodurch eine rasche Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration erzielt wurde. Analog zu den Angaben im CSR wurde der Prüfarzt, aber nicht die Studienteilnehmer selbst, in diesen Fällen entblindet.</p> <p>Bei 4 der 5 Studienteilnehmer wurde die erhöhte Serumphosphat-Konzentration (&gt; 4,5 mg/dl) als unerwünschtes Ereignis der Kategorien „Hyperphosphatämie“ (PT) oder „Phosphor im Blut erhöht“ (PT) eingestuft [17]. Die fünfte behandlungsbedürftige transiente Hyperphosphatämie wurde nicht als UE dokumentiert, da diese asymptomatisch verlief und sich die Serumphosphat-Konzentration innerhalb von 14 Tagen wieder normalisierte. Da in der Auswertung nur die Anzahl der Studienteilnehmer mit</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>mindestens einem unerwünschten Ereignis berücksichtigt wurden und nicht die Anzahl an berichteten Episoden mit Hyperphosphatämien an sich, sind in der Auswertung der UEs während der doppelblinden Phase der Studie, wie im CSR, dem EPAR und den post-hoc Analysen übereinstimmend berichtet, insgesamt 4 Studienteilnehmer mit einem UE der Kategorie Hyperphosphatämie dargestellt. Hierbei ist jedoch hervorzuheben, dass die beobachteten transienten Hyperphosphatämien sich leicht durch eine Dosisreduktion beheben ließen und kein Studienteilnehmer die Studie aufgrund einer Hyperphosphatämie vorzeitig abbrach. Insgesamt weist Burosumab somit ein gutes und ausgewogenes Sicherheitsprofil auf.</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zu den Protokollverletzungen in der Studie UX023-CL303 äußert sich der G-BA wie folgt:</p> <p>„Protokollverletzungen werden nicht für die jeweiligen Studienperioden, sondern für die Datenschnitte berichtet. Der erste Studienbericht vom 13. Juli 2017 bezieht sich auf einen Datenschnitt vom 22. Dezember 2016, der mit Beendigung der kontrollierten Behandlungsperiode Woche 24, d. h. dem Zeitpunkt, zu dem die/der letzte Teilnehmende die Behandlungsperiode zu Woche 24 abgeschlossen hatte, durchgeführt wurde. Die medianen Expositionszeiten verlängerten sich für die Studienarme zwischen Ende der kontrollierten Behandlungsperiode und Zeitpunkt des Datenschnitts um 81 bzw. 84 Tage. Damit ist unklar, welcher Anteil der in Tabelle 15 berichteten Protokollverletzungen während der kontrollierten Behandlungsperiode bis Woche 24 auftrat.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	<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>In der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 traten zwischen Baseline und Woche 24 bei 24 (35,3 %) der 68 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe eine wesentliche Protokollverletzung auf, in der Placebo-Gruppe (n=66) dagegen bei 17 (25,8 %) Studienteilnehmern (Tab.1). Dabei handelte es sich am häufigsten um die Kategorien „Andere“ (Burosumab: 17,6 %, Placebo: 15,2 %), „Prozedur nicht durchgeführt“ (Burosumab: 7,4%, Placebo: 10,6%) und „Einverständniserklärung“ (Burosumab: 8,8%, Placebo: 4,5 %). Weitere Protokollverletzungen waren bei den Kategorien „Prüfprodukt“ (Burosumab: 1,5 %), „Einschluss- oder Ausschlusskriterien“ (Burosumab: 1,5 %), „Entblindung“ (Burosumab: 2,9 %) und „Erhebung/Visite außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters“ (Placebo: 1,5 %) zu verzeichnen.</p> <p><b>Tab. 1: Wesentliche Protokollverletzungen in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303</b></p> <table border="1" data-bbox="291 1220 1137 1313"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1220 712 1313">UX023-CL303</th> <th data-bbox="712 1220 940 1313">Burosumab (N=68)</th> <th data-bbox="940 1220 1137 1313">Placebo (N=66)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	UX023-CL303	Burosumab (N=68)	Placebo (N=66)				
UX023-CL303	Burosumab (N=68)	Placebo (N=66)						

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)
	<b>Wesentliche Protokollverletzungen<sup>1</sup>, n (%)</b>	24 (35,3)	17 (25,8)	
	<b>Einverständniserklärung n (%)</b>	6 (8,8)	3 (4,5)	
	<b>Prüfprodukt n (%)</b>	1 (1,5)	0	
	<b>Prozedur nicht durchgeführt n (%)</b>	5 (7,4)	7 (10,6)	
	<b>Einschluss- oder Ausschlusskriterien n (%)</b>	1 (1,5)	0	
	<b>Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation n (%)</b>	0	0	
	<b>Entblindung n (%)</b>	2 (2,9)	0	
	<b>Erhebung/Visite außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters n (%)</b>	0	1 (1,5)	
	<b>Andere n (%)</b>	12 (17,6)	10 (15,2)	

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)
	<div data-bbox="293 528 1137 624" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><sup>1</sup>: Es konnte mehr als eine wesentliche Protokollverletzung pro Testperson vorliegen.</p> </div>	
S.41	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>7 Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 hatten bereits zuvor an anderen klinischen Studien mit Burosumab teilgenommen. Hierzu kommentiert der G-BA folgendes:</p> <p>„Im Fließtext des Studienberichts findet sich zudem die Angabe, dass insgesamt 7 der in der Studie CL303 teilnehmenden Patientinnen und Patienten zuvor in einer anderen Studie mit Burosumab behandelt wurden. Auf welche Studienarme sich diese Personen verteilen, ist nicht angegeben.“</p>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Insgesamt 7 Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 hatten bereits zuvor an anderen Studien mit Burosumab teilgenommen. Dabei handelt es sich um die Phase I-Studien KRN23-US-02 (2 Studienteilnehmer) und KRN23-001 (4 Studienteilnehmer) sowie um die Phase I/II-Studie KRN-INT-001 (1 Studienteilnehmer) [32-34]. Während die Studie KRN23-US-02 im Dezember 2011 bereits abgeschlossen war, waren die beiden Studien KRN23-001 und KRN-INT-001 im Mai 2013 abgeschlossen und somit 2-4 Jahre vor dem eigentlichen Studienbeginn der Studie UX023-CL303. Diese Studienteilnehmer wurden durch das <i>Interactive Web Response System</i> der Burosumab-Gruppe zugeteilt.</p> <p>Aufgrund des langen Zeitraums zwischen den Phase I/II-Studien und der eigentlichen Studie UX023-CL303 erfüllten somit auch diese 7 Studienteilnehmer die im CSR und Studienprotokoll präspezifizierten Einschlusskriterien, da lediglich XLH-Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden, die innerhalb von 90 Tagen vor</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>der ersten Studienvisite eine Burosumab-Therapie erhalten hatten. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse in der Studie UX023-CL303 kann daher ausgeschlossen werden.</p>	
S.41	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Hinsichtlich der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Ausgewählte Angaben zur XLH-Anamnese sind ebenfalls in Tabelle 12 zusammengefasst. Die mediane Zeit seit den ersten XLH-Symptomen wird mit 33,9 Jahren im Verumarm und 38,3 Jahren im Placebo-Arm angegeben. Die mediane Zeit seit der XLH-Diagnose wird auf 32,9 bzw. 29,7 Jahre im Verum- und Placebo-Arm geschätzt. Der pU macht allerdings keine Angaben zu den Gründen der hohen Anteile an fehlenden Werten bei diesen Erhebungen.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Vor Beginn der Studie UX023-CL303 war der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von XLH-Symptomen bei 60 der 134 Studienteilnehmer bekannt, der Zeitpunkt der XLH-Diagnose</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab für Erwachsene mit X-chromosomaler Hypophosphatämie wurde</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>dagegen bei 81 Studienteilnehmern. Von den restlichen Studienteilnehmern lagen diesbezüglich keine Angaben vor.</p> <p>Hinsichtlich der fehlenden Angaben ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer durchschnittlich ca. 40 Jahre alt waren, wobei sich das mediane Alter in der Burosumab-Gruppe zwischen 20 – 63,4 Jahre und in der Placebo-Gruppe zwischen 18,5 – 65,5 Jahre erstreckte.</p> <p>Traten die ersten XLH-Symptome bereits im frühen Kindesalter auf, ist daher anzunehmen, dass sich nicht alle Erwachsenen an die Ereignisse in der Kindheit zurückerinnern konnten und folglich auch keine Angaben zu dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von XLH-Symptomen machen konnten. Ähnlich verhält es sich auch mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Auch hier ist davon auszugehen, dass insbesondere Studienteilnehmer, bei denen der Zeitraum der Diagnosestellung bereits Jahrzehnte zurücklag, aufgrund von fehlendem Erinnerungsvermögen keine Angaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung machen konnten.</p>	<p>seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. In der Studie UX023-CL303 wurden insgesamt 134 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Burosumab; N=68) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=66) randomisiert.</p> <p>Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit bestätigter XLH-Diagnose, basierend auf den typischen klinischen Merkmalen der XLH bei Erwachsenen (z.B. Kleinwuchs, gebogene Beine) und mindestens eines der folgenden Merkmale: dokumentierte PHEX-Mutation und/oder iFGF23-Spiegel im Serum &gt; 30 pg/ml nach Kainos-Assay. Weiteres Einschlusskriterium war ein erniedrigter Serumphosphatwert (&lt;2,5 mg/dL). Die in die Studie UX023-CL303 eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit XLH Jahren mussten eine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufwiesen.</p> <p>Ausschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D innerhalb von 14 Tagen vor der 2. Screeningvisite. Den Patienten der Studie UX023-CL303 wurde im Vergleichsarm</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>Unabhängig davon zeigen die demographischen Charakteristika der Studienteilnehmer jedoch, dass der Anteil an Studienteilnehmern mit XLH-spezifischen Symptomen zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt war. Darüber hinaus wiesen alle Studienteilnehmer eine <i>PHEX</i>-Mutation und/oder ein erhöhtes FGF23-Level auf und erfüllten somit die im Studienprotokoll präspezifizierten Einschlusskriterien.</p> <p>Ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen war somit trotz fehlender Angaben zu krankheitsspezifischen Charakteristika und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der XLH in der Studie UX023-CL303 nicht vorhanden.</p>	keine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D angeboten, dies hat jedoch unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs keine Konsequenzen.
S.59	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zu den in der Studie UX023-CL303 aufgetretenen Entblindungen merkt der G-BA folgendes an:</p> <p>„Die Angaben zur Häufigkeit dieser Entblindungen in den Studienunterlagen sind allerdings nicht konsistent und schwanken zwischen 4 bis 6 Personen im Burosumab-Arm. Im EPAR findet sich</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>zudem die Aussage, dass lediglich das Studienpersonal, nicht die betroffene Testperson entblindet wurde. Zusätzlich wird im EPAR berichtet, dass es zu 2 versehentlichen Entblindungen jeweils im Burosumab-Arm kam. Aus den Studienunterlagen wird hingegen 1 Entblindung als Protokollverletzung berichtet. Dabei ist es auch auf Basis des EPAR abschließend unklar, ob die Entblindung auch die Testperson betraf.“</p> <p><b>Erläuterung Kyowa Kirin:</b></p> <p>Eine Hyperphosphatämie trat im Verlauf der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 bei insgesamt 5 Studienteilnehmern auf. Analog zu den Angaben im Studienprotokoll wurde daraufhin lediglich der Prüfarzt, nicht aber der Studienteilnehmer selbst, entblindet und nahm eine Dosisreduktion vor.</p> <p>Zusätzlich trat eine weitere Entblindung bei einem Studienteilnehmer in der Burosumab-Gruppe auf, die als wesentliche Protokollabweichung im CSR der Woche 24 dokumentiert wurde. Diese Entblindung fand in der Woche 12 der doppelblinden Phase statt. Dabei wurde jedoch lediglich das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpersonal entblindet, dem Studienteilnehmer wurde dagegen die Zuordnung zur entsprechenden Behandlungsgruppe nicht offenbart.</p> <p>Eine weitere Entblindung wurde im Februar 2017 nach dem ersten Data Cut-Off nachträglich für die doppelblinde Phase der Studie festgestellt. In diesem Fall wurde bemerkt, dass während der doppelblinden Phase der Studie Laborwerte aus dem zentralen Labor in der Krankenakte eines Studienteilnehmers hinterlegt worden waren. Folglich führte dies zu einer Entblindung des Prüfarztes, der Studienteilnehmer wurde dagegen nicht entblindet. Da diese Entblindung erst nach Abschluss der doppelblinden Phase der Studie entdeckt wurde, ist die Protokollabweichung zwar im CSR der Woche 48 erfasst, jedoch noch nicht im CSR der Woche 24 dokumentiert.</p> <p>Somit kam es bei insgesamt 7 der 134 Studienteilnehmer während der doppelblinden Phase der Studie zu einer Entblindung des Prüfarztes. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen, bei denen diese 7 Studienteilnehmer von den Analysen ausgeschlossen wurden, bestätigten jedoch, dass die Entblindung keinen Einfluss auf</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)
	die Interpretation und Aussagekraft der Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat [17].	

## Literaturverzeichnis

1. Carpenter TO, Imel, E. A., Holm, I. A., de Beur, S. M., Insogna, K. L. (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*; 26(7):1381–8.
2. Lambert A.-S. ZV, Rothenbuhler A., Linglart A, (2019): X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*; 86(6):731-8.
3. 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. *Nature Reviews Nephrology*:1.
4. 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.
5. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P (2021): Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*; 32(1):7-22.
6. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e V (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Stand: 03/2016 [Zugriff: 27.09.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-008l\\_S1\\_Hereditaere\\_hypophosphataemische\\_Rachitiden\\_2016-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf).
7. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. (2015): Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 100(10):3625-32.
8. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ (2010): Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 95(4):1846-50.
9. 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.
10. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*; 33(8):1383-93.
11. 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.
12. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. (2019): Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-

- Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*; 34(12):2183-91.
13. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): Clinical Evaluator User Manual Protocol: UX023-CL303
  14. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): Kit and Randomization Specification (KARS).
  15. Liang K-Y, Zeger SL (1986): Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*; 73(1):13-22.
  16. Fahrmeir L, Tutz G (2013): *Multivariate statistical modelling based on generalized linear models*. Springer Science & Business Media.
  17. Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) (2020): Assessment report Crysvita. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita>.
  18. Mancl LA, DeRouen TA (2001): A covariance estimator for GEE with improved small-sample properties. *Biometrics*; 57(1):126-34.
  19. Morel JG, Bokossa M, Neerchal NK (2003): Small sample correction for the variance of GEE estimators. *Biometrical Journal: journal of mathematical methods in biosciences*; 45(4):395-409.
  20. McNeish DM, Haring JR (2017): Clustered data with small sample sizes: Comparing the performance of model-based and design-based approaches. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*; 46(2):855-69.
  21. Chan IS, Zhang Z (1999): Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*; 55(4):1202-9.
  22. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. (2020): Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 105(3):dgz203.
  23. Doess A, Maessen D, May M, Feig C, Neukirch B (2021): Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung*; 01/21:51-5.
  24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21\\_Wortprotokoll\\_Burosumab\\_D-349.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-359/2018-08-21_Wortprotokoll_Burosumab_D-349.pdf).
  25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10\\_Wortprotokoll\\_Burosumab\\_D-492.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf).
  26. Kyowa Kirin Holdings B.V (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 09/2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  27. Friedman EA (2005): Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney international Supplement*; (95):S1-7.

28. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. (2014): Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *The Journal of clinical investigation*; 124(4):1587-97.
29. American Thoracic Society (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 166(1):111-7.
30. Salaffi F, Leardini G, Canesi B, Mannoni A, Fioravanti A, Caporali R, et al. (2003): Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage*; 11(8):551-60.
31. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS (2004): Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *The Clinical journal of pain*; 20(5):309-18.
32. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2009): A Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia (NCT00830674). Stand des Eintrags: 21.10.2013. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00830674>
33. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2014): A Study of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (NCT02181764). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02181764>
34. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2011): A Repeated Study of KRN23 in Adults With X-Linked Hypophosphatemia ( NCT01340482). Stand des Eintrags: 26.10.2020. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01340482>

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) - Prof. Dr. Ketteler

Datum	17.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der „Stellungnahme - Burosumab - 2020-11-01-D-588“ beteilige ich mich v.a. als Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN; <a href="http://www.dgfn.eu">www.dgfn.eu</a>), insbesondere in meiner Rolle als Vorsitzender der Kommission „Calciumphosphatstoffwechsel/Osteoporose“. Ich selbst bin Chefarzt der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, und meine klinisch-wissenschaftliche Laufbahn war immer fokussiert auf den Mineral- und Knochenhaushalt bei Patienten mit und ohne Nierenerkrankungen. Spezifisch habe ich mich mit der Phosphatregulation (FGF23) und mit extraossären Verkalkungsprozessen befasst. Seit 2006 habe ich an der Erstellung zweier globaler Leitlinien der KDIGO Initiative zu den „chronic kidney disease – mineral and bone disorders“ (CKD-MBD) mitgearbeitet, dabei hatte ich 2015 – 2017 den Vorsitz der zweiten Leitlinienarbeitsgruppe inne (1). Ich bin außerdem aktuelles Mitglied der Leitlinienarbeitsgruppe Osteoporose des DVO.</p> <p>Klinisch betreue ich selbst gerade zwei Patientinnen mit X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH), die kürzlich das Erwachsenenalter erreicht hatten. Ebenso habe ich in den vergangenen Jahren sporadisch erwachsene Patienten mit Hypophosphatämie im Rahmen einer onkogenen Osteomalazie behandelt – einem seltenen, i.d.R. durch Knochentumoren verursachten Krankheitsbild, welches vergleichbar der XLH durch einen FGF23 Exzess verursacht wird. Zwei</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>typische Fälle hatten wir 2002 publiziert (2). Ich möchte zu folgenden Punkten kurz Stellung nehmen:</p>	
<p><i>Direkte Relevanz des Serumphosphats für das Wohlempfinden des Patienten (Knochengesundheit, Schmerzen, Beweglichkeit und Fatigue), S. 12 und 18:</i></p> <p>Die Hypophosphatämie ist aus zwei Gründen hochrelevant für die betroffenen Patienten. Der zirkulierende Phosphatmangel verursacht einerseits eine schwere Störung des Knochenmetabolismus auch beim Erwachsenen, bei der es zu einer verminderten Mineralisation des Osteoids kommt, im Sinne einer Osteomalazie und vergleichbar einem schweren Vitamin D-Mangel im Erwachsenenalter. Der Knochen neigt zu niedrig traumatischen und schlecht heilenden Frakturen, wie es von der onkogenen Osteomalazie gut bekannt ist. Auch treten gehäuft relevante Knochenschmerzen auf.</p> <p>Andererseits ist Phosphat von zentraler Bedeutung für den Energiehaushalt, z.B. der Muskulatur. ATP ist durch Abspaltung eines Phosphates in ADP Energielieferant für viele zelluläre Stoffwechselprozesse, und eine Hypophosphatämie kann in schwerer Ausprägung v.a. die muskulären Funktionen stark beeinträchtigen. Hypophosphatämien treten bei mangelnder Substitution gelegentlich bei Langzeit-Intensivpatienten auf, und können bis zur Rhabdomyolyse (Muskelzerfall) führen. Bei chronischer Hypophosphatämie kann sich via ATP-Depletion also insbesondere eine nachhaltige muskuläre Schwäche entwickeln.</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>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.
<p><i>Wann ist der ideale Zeitpunkt aus klinischer Sicht den Serumphosphat Wert zu messen? S. 19:</i></p> <p>M.E. sollte das Serumphosphat unmittelbar vor den konsekutiven Burosumab-Gaben gemessen werden. Sollten hier gravierend erniedrigte Werte erhoben werden (z.B. &lt; 0,6 mmol/l), müsste eine Verkürzung des Dosierintervalls in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Gleichzeitig muss ein solcher Serumparameter immer im Kontext der klinischen Beschwerden bewertet werden. Die beiden XLH-Patientinnen in meiner Betreuung erhalten derzeit das Burosumab in 4-wöchentlichen Abständen. Während die eine Patientin damit gut zu behandeln ist, entwickelt die andere Patientin nach ca. 2,5 Wochen zunehmende muskuloskelettale Schmerzen, woraufhin wir nun den Antrag auf eine Kostenübernahme für 3-wöchentliche Applikationen bei der Krankenkasse gestellt haben. Diese Beschwerden stehen hier auch im Zusammenhang mit der Hypophosphatämie, wobei es sich um eine Patientin handelt, die gerade vom jugendlichen Dosierschema auf das für Erwachsene umgestellt wurde, sodass der Wechsel auf eine erwachsene Physiologie in diesem Fall potentiell einfach noch nicht abgeschlossen ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<i>Klinische Aussagekraft Fragebogen-basierter Tests, S. 23, 24, 28:</i>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Objektivierung der Lebensqualität betroffener Patienten wäre die standardisierte Einführung und Erhebung von Fragebögen zweckmäßig und zu befürworten, und die mir bekannten PatientInnen würden diese auch prägnant und zuverlässig ausfüllen. Der SF-36 ist mit hier auch aus eigener Erfahrung (in anderer Indikation) bekannt, die anderen Fragebögen kann ich hier persönlich nicht bewerten. „Fatigue“ ist dabei aber eine äußerst relevantes Kernsymptom, und sollte bei Abfrage möglichst Zeitverläufe statt nur Stichproben berücksichtigen.</p>	
<p><i>Einschätzung der Morbidität: Ihre Bewertung von Burosumab aus der klinischen Erfahrung, S.65:</i></p> <p>Die Therapie mit Burosumab entspricht quasi der physiologischen Korrektur der XLH, die bisher konventionelle Therapie mit Vitamin D Derivaten und Phosphatsupplementation ist nur ein symptomatischer und artifizieller Ansatz, mit Risiken. Insbesondere bei akzidentellen Überdosierungen besteht ein Risiko für Nierenverkalkungen (Nephrocalcinose) bzw. Nierensteine (Nephrolithiasis). Insbesondere letztere Manifestation ist durch ihre Schmerzhaftigkeit, die häufige Notwendigkeit der stationären und mitunter auch operativen Behandlung hochgradig patientenrelevant. Die Nephrocalcinose wiederum kann zu einer protrahierten Nierenschädigung und damit zu Einschränkungen der Nierenfunktion führen. Bei überhöhter Vitamin D Gabe sind außerdem Hypercalcämien möglich. Diese Risiken sollten bei gut eingestellter Burosumab-Therapie auszuschließen sein. Meine zusätzliche Hoffnung besteht darin, dass Burosumab mittelfristig auch</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (CRYSVITA®). Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Burosumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Behandlung von Patienten mit Hypophosphatämie bei onkogener Osteomalazie verfügbar wird.</p>	<p>gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p>Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um &gt; 15% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ergeben sich aufgrund der 24-wöchigen Behandlungsdauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, hinsichtlich der Adjustierung und Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung für die Responderanalysen des WOMAC sowie infolge von Abweichungen in den Studienunterlagen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Ketteler – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

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:	

## Literaturverzeichnis

1. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36
2. Brandenburg VM, Ketteler M, Frank RD, Schmitt H, Floege J, Behler CM, Riehl J. Bone pain with scintigraphy suggestive of widespread metastases--do not forget phosphate. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Mar;17(3):504-7.

### 5.3 Stellungnahme von Dr. Seefried, Musculoskeletal Center Würzburg

Datum	21.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	Dr. Lothar Seefried

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) ist eine genetische determinierte Erkrankung aufgrund von Veränderungen im PHEX Gen mit konsekutiv erhöhter FGF-23 Aktivität. Die Gesamtheit der Effekte einer gesteigerten FGF-23 Aktivität auf die verschiedenen Gewebe unter Berücksichtigung der differentiellen Expression unterschiedlicher FGF-Rezeptoren ist bisher nur teilweise verstanden (1). Die Wahrnehmung der Erkrankung gerade im klinischen Kontext basiert bislang vorwiegend auf den Pathomechanismen der verminderten Aktivierung von 1,25OH-Vitamin D3 durch eine Suppression der 1<math>\alpha</math>-Hydroxylase. Entsprechend fokussierte auch die Therapie bei Kindern aber auch bei Erwachsenen in der Vergangenheit auf eine Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D. Diese mehrfach tägliche Substitution ist für die Patienten<sup>1</sup> verbunden mit erheblichen Restriktionen sowohl hinsichtlich der Einnahmemodalitäten wie auch im Hinblick auf das begrenzte Verbesserungspotential wie auch das Spektrum möglicher Nebenwirkungen. Zudem erweist sich auch die jeweils individuell einzustellende Dossierung als erhebliche Herausforderung für die Behandelnden und erfordert ein hohes Maß an Erfahrung, die bei einer</p>	

<sup>1</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seltene Erkrankung naturgemäß nicht flächendeckend vorhanden sein kann. Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten bestätigen den sich aus dieser Gemengelage ergebenden Leidensdruck gerade auch für betroffene Erwachsene (2, 3)</p> <p>Die mit dem FGF-23 Antikörper nun gegebene Möglichkeit einer Behandlung die gezielt den zentralen Pathomechanismus der Erkrankung adressiert, stellt insofern aus Sicht der Behandelnden einen ganz wesentlichen Fortschritt in der Therapie zum unmittelbaren Nutzen für die Patienten dar, zumal man damit potentiell auch Symptome und Krankheitsmanifestationen verbessert werden können, die kausal aus dem erhöhten FGF-23 resultieren und unabhängig von der renalen Phosphatreabsorption oder der Vitamin D Aktivierung sind.</p> <p>Nach Durchsicht des o.g. Dossiers zur Nutzenbewertung von Burosumab speziell bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit XLH möchte ich die gebotene Möglichkeit der Stellungnahme von daher nutzen für einige inhaltliche Anmerkungen aus klinischer Sicht. Dies erfolgt auf Grundlage der publizierten Daten der zulassungsrelevanten Studie (4-6) in Verbindung mit weiteren publizierten Erkenntnissen zur Erkrankung sowie der persönlichen Erfahrung in der regelmäßigen Betreuung zahlreicher XLH Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die wesentlichen Überlegungen befassen sich dabei mit folgenden Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Relevanz des Endpunkts Serumphosphat und der gewählten Bestimmungsintervalle</li><li>2. Relevanz der Endpunkts 6-Minute Walk Test</li><li>3. Relevanz der Patient Reported Outcome Measures als Endpunkt</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

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><u>Serum-Phosphat als Endpunkt</u></p> <p>Wenngleich belastbare Daten zu einem unmittelbaren kausalen Zusammenhang zwischen Serum-Phosphat Spiegel einerseits und Morbidität und Mortalität andererseits fehlen, so gilt der Wert vor dem Hintergrund des oben Gesagten zusammen mit der renalen Phosphatschwelle (TmP/GFR) bislang doch als wesentlicher Surrogatparameter und Indikator für die Normalisierung der Mineralhomöostase und somit als wesentliche Voraussetzung für die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte und die Primär- und Sekundärprävention XLH-assoziiierter Defizite (7).</p> <p>Bzgl. der Wahl des Zeitpunktes der Bestimmung sind verschiedene Überlegungen zu berücksichtigen. Ideal und wünschenswert sind normwertige Phosphat Spiegel über das gesamte Dosierungsintervall von 4 Wochen hinweg. Pharmakodynamisch kommt es nach der Gabe von Burosumab zu einem raschen Anstieg der Werte für das Serum-Phosphat und die TmP/GFR mit dem Maximum um Tag 7</p>	<p><u>Serumphosphat</u></p> <p>Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.</p> <p>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

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>sowie nahezu identischen Werten am Tag 14, gefolgt von einem kontinuierlichen Rückgang bis Tag 28 und der damit turnusgemäß nächsten Gabe (8). Während eine frühzeitige Messung um Tag 7 und auch noch in der Mitte des Dosierungsintervalls insofern primär dazu dient, eine Überdosierung bzw. einen zu starken Anstieg der Phosphatwerte im Sinne einer Hyperphosphatämie auszuschließen, wäre eine Messung zum Ende des Dosierungsintervalls geeignet um eine Unterdosierung mit einem Absinken der Phosphatspiegel unter den Zielbereich zum Ende des Behandlungszyklus auszuschließen. Die Bestimmung der Werte in der Mitte des Dosierungsintervalls sowie zum Ende des Dosiszyklus stellt insofern ein der klinischen Versorgungsrealität sinnvoll entsprechendes Vorgehen dar.</p>	<p>aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
	<p><u>6-Minute Walk Test (6MWT)</u></p> <p>Der 6MWT ist insbesondere bei XLH ein sehr guter und patientenrelevanter Endpunkt zur Evaluation des Nutzens der Therapie. Jenseits der etablierten Vorgaben für die Validität und Re-Test Reliabilität sind im Falle der XLH die entscheidenden limitierenden Faktoren einerseits die über die Jahre akquirierten</p>	<p><i>Gefähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

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>orthopädischen Probleme, insbesondere Beindeformitäten und arthrotische Veränderungen und andererseits die unmittelbare Stoffwechseleinstellung und Ihre Auswirkung auf Schmerz, muskuläre Erschöpfbarkeit und Fatigue. Unter der Maßgabe, das im Verlauf der Studien die erstgenannten Aspekte nicht chirurgisch adressiert wurden, sind detektierte Verbesserungen damit wesentlich auf einen therapie-assoziierte Verbesserung der zweitgenannten Parameter als patientenrelevante Endpunkte zurückzuführen. Insgesamt stellt der 6MWT ein sehr guter Messinstrument der alltagsrelevanten Mobilität dar und wird auch bei anderen seltenen Skeletterkrankungen insbesondere auch bei Erwachsenen regelmäßig eingesetzt und empfohlen (9, 10)</p>	<p>Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p>
	<p><u>Patient Reported Outcome (WOMAC, BPI, BFI)</u></p> <p>Die grundsätzliche Relevanz der Angaben der Patienten zum Empfinden und zur Leistungsfähigkeit unter der Therapie ist unzweifelhaft. Gerade der longitudinale Verlauf der Angaben erlaubt erfahrungsgemäß recht verlässliche Rückschlüsse zum Ansprechen auf die Therapie. Sehr interessant an den Studiendaten sind</p>	<p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p> <p>Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

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>insbesondere die Verbesserungen in den Kategorien Steifheit und Körperliche Funktion, da sich dies auch mit unseren Erfahrungen im klinischen Einsatz der Therapie deckt und von den Patienten als sehr rasche Verbesserung wahrgenommen wird, die man so selbst unter eine optimal eingestellten Substitutionstherapie nicht in dieser Ausprägung wahrnimmt.</p>	<p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p><i>Schmerzen: Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF)</i></p> <p>Schmerzen wurden in der Studie UX023-CL303 als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF- Fragebogen erhoben.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

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>Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Anhand des Items 3 „Schlimmste Schmerzen“ wurden Responderanalysen für Verringerungen um &gt; 15 und &gt; 30 % durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse für die Verringerung um &gt; 15 % herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF für die Verringerung um &gt; 15% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p><i>Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)</i></p> <p>Fatigue wurde in der Studie CL303 mittels BFI erhoben. Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BFI zeigte sich in der Studie UX023-CL303 in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Takashi Y, Fukumoto S. FGF23 beyond Phosphotropic Hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):755-67.
2. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-34.
3. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2020.
4. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenicky P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018.
5. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2183-91.
6. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(3):271-84.
7. 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):435-55.
8. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2565-73.
9. Genest F, Rak D, Petryk A, Seefried L. Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus.* 2020;4(9):e10395.
10. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4-17.

#### 5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Oheim, UK Hamburg-Eppendorf (UKE)

Datum	22.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab / Crysvida®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Ralf Oheim</i> Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Phosphatdiabetes (auch Phosphat-Mangel-Rachitis oder früher Vitamin-D-resistente Rachitis) wird eine Gruppe von angeborenen Systemerkrankungen bezeichnet, die durch einen chronischen renalen Phosphatverlust gekennzeichnet ist. Der chronisch erniedrigte Serum-Phosphat-Spiegel ist das wesentliche pathophysiologische Charakteristikum dieser Entität und führt zu einer chronisch progredienten Multisystemerkrankung. Im Vordergrund steht dabei oft die Beteiligung des Bewegungsapparates. So führt der chronische Phosphatverlust zu einer schweren Mineralisationsstörung des Skelettsystems. Diese Mineralisationsstörung, umgangssprachlich Knochenerweichung, führt im Wachstum zu Deformierungen vor allem der gewichtsbelasteten unteren Extremität und zu Kleinwuchs. Im Erwachsenenalter führt die Mineralisationsstörung des Skelettsystems unter anderem zu Insuffizienzfrakturen und Knochenschmerzen; ebenfalls vor allem im Bereich der unteren Extremität. Darüber hinaus führt der erniedrigte Serum-Phosphatspiegel über zum Teil noch nicht vollständig verstandene Mechanismen zu chronischen Muskelschmerzen, Kraftverlust, multiplen Zahnabszessen, Schwerhörigkeit etc. Des weiteren spielt die Niere eine zentrale Rolle sowohl für die Krankheitsentstehung als auch für die Morbidität und Mortalität betroffener Patient*innen.</p> <p>Die häufigste Form des sogenannten Phosphatdiabetes ist die X-chromosomal-dominant vererbte Hypophosphatämie (X-linked</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hypophosphatemia - XLH) verursacht durch Mutationen im <i>PHEX</i>-Gen. Hierbei konnte der Fibroblasten-Wachstums-Faktor 23 (FGF23) als zentraler Faktor in der Pathogenese des renalen Phosphatverlustes identifiziert werden. Mit dem humanen FGF23-Antikörper Burosumab steht nun erstmals eine spezifische Therapie für diese häufigste Form des angeborenen Phosphatdiabetes (XLH) zur Verfügung. Die konventionelle Therapie versucht hingegen den durch den FGF23-Anstieg verursachten Phosphat-Mangel sowie die erniedrigten Spiegel von aktivem Vitamin D auszugleichen. Dies ist allerdings regelhaft auch durch eine sehr konsequente, mehrfach tägliche Einnahme von Phosphat nur unzureichend möglich (1).</p> <p>Nachfolgend finden sich Anmerkungen zu der Nutzenbewertung von Burosumab hinsichtlich folgender Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• S. 9 / 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</li><li>• S.18 / 2.3.2 Morbidität / Serumphosphat / Patientenrelevanz</li><li>• S. 24 / 27 / 2.3.2 WOMAC / BPI / Erhebungszeitraum</li><li>• Seite 31 / 2.3.3 Lebensqualität</li><li>• Seite 46ff. / 3.3 Morbidität / 6MWT / WOMAC</li><li>• Seite 67 / 6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit / Seite 70 Tabelle 25 / Sicherheit</li><li>• Ergänzung zum Aspekt der Darreichungsform</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Anmerkung: zu S. 9 / 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Die Studie UX023-CL304 wurde für die Bewertung nicht herangezogen, da mit der Studie CL303 Evidenz mit einer Kontrollgruppe vorliegt. Dies ist einerseits nachvollziehbar, verwundert aber auch, da die Studie CL304 (2) eine komplett eigenständige Fragestellung adressiert, nämlich den Effekt einer 48-wöchigen Burosumab-Therapie auf die bei XLH vorliegende Mineralisationsstörung (Osteomalazie). Gerade diese Studie ist einerseits für das Verständnis der XLH sowie andererseits für den Wirkmechanismus und das Wirkpotential von Burosumab von ganz entscheidender Bedeutung. XLH-Patient*innen leiden hinsichtlich des Bewegungsapparates vor allem unter Beschwerden im Bereich der unteren Extremität; Schmerzen, Minderbelastbarkeit etc. Hier spielt, pathophysiologisch-nachvollziehbar, das Ausmaß der Knochen-Mineralisations-störung eine zentrale Rolle. Da Burosumab nach nur 48 Wochen Therapie bei XLH-Patient*innen eine Reduktion des Osteoidvolumens (OV/BV) im Mittel um ca. 50% erreichen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>konnte, scheint dies eine vielversprechende Therapieoption für symptomatische Patient*innen zu sein, die diesen keinesfalls vorenthalten werden darf!</p> <p>Diese Studie unterstreicht darüber hinaus die Bedeutung des Surrogat-Parameters Serum-Phosphat aus klinischer Sicht, da die Normalisierung des Serum-Phosphat-Wertes mit der Verbesserung der Knochen-Mineralisation einhergeht, was ebenfalls pathophysiologisch komplett nachvollziehbar ist!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würdigung der Studie UX023-CL304 mit Blick auf die signifikante Reduktion der Mineralisationsstörung von XLH Patient*innen nach einer 48-wöchigen Therapie mit Burosumab.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>zu S.18 / 2.3.2 Morbidität / Serumphosphat / Patientenrelevanz</p> <p>"Als Laborparameter stellt Serumphosphat keinen unmittelbaren patientenrelevanten Endpunkt dar."</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>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Auch wenn diese Einschätzung grundsätzlich richtig und nachvollziehbar ist, ist hier noch einmal mit Nachdruck zu betonen, dass der renale Phosphatverlust, und damit einhergehend der chronisch erniedrigte Serum-Phosphat-Spiegel, der wesentliche pathophysiologische Treiber des Phosphatdiabetes ist. Mit Burosumab besteht nun erstmals die therapeutische Möglichkeit, den Phosphat-Serum-Spiegel kontinuierlich in den physiologischen Bereich anzuheben. Dies war bisher mit der konventionellen Therapie kaum möglich und, auch aus Sorge vor Nebenwirkungen, ausdrücklich kein Therapieziel (1). Der spezifische Wirkmechanismus von Burosumab erlaubt es erstmals, den Serum-Phosphat-Spiegel nachhaltig zu normalisieren und stellt daher aus pathophysiologischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen dar!</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden nur die 24-Wochen-Daten der CL303-Studie herangezogen. Dabei wurden Patient*innen untersucht, die (hoch-wahrscheinlich) Jahrzehnte (Median 41,9; min 20,0; max 63,4) einen erniedrigten Serum-Phosphat-Spiegel hatten. Im Verhältnis dazu ist eine Therapie über 24 Wochen ein sehr kurzer Zeitraum. Es ist aus pathophysiologischer Sicht anzunehmen, dass eine Therapie über einen längeren Zeitraum mit längerfristiger Normalisierung des Serum-Phosphat-Spiegels zu einer weiteren</p>	<p>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Verbesserung der Beschwerdesymptomatik führen kann. Hinweise darauf, dass dem so ist, finden sich unter anderem in den nicht zur Bewertung herangezogenen 48 Wochen Daten der CL303 Studie (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der großen Bedeutung eines physiologischen Phosphat-Serum-Spiegels für die Knochengesundheit im Speziellen und die Gesundheit des Bewegungsapparates im Allgemeinen sowie Würdigung des innovativen Wirkprinzips von Burosumab in der Behandlung von XLH-Patient*innen mit der Möglichkeit einer therapeutischen Normalisierung des Serum-Phosphat-Spiegels.</p>	<p>Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>zu S. 24 / 27 / 2.3.2 WOMAC / BPI / Erhebungszeitraum</p> <p>"Zusätzlich sollte in der Interpretation beachtet werden, dass ... nur Aussagen für einen geringen Anteil der Studienzeit erlaubt."</p> <p>Auch diese Feststellung ist natürlich grundsätzlich richtig, aber hier aus meiner Sicht einseitig im Sinne einer Limitation dargestellt. Andere Vorgehensweisen haben bekanntermaßen ebenfalls</p>	<p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p> <p>Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Limitationen. Die tägliche Abfrage zum Beispiel, würde zwar im Idealfall den ganzen Studienzeitraum abdecken, ist aber sehr aufwendig und entsprechend anfällig für eine abnehmende Compliance der Beteiligten und entsprechend unvollständige Datensätze. Eine Abfrage über einen längeren Zeitraum (z. B. über eine Woche oder einen Monat) hat hingegen das Problem der verfälschten Erinnerung (sog. Recall-Bias). Gleiches gilt für Seite 29 vorletzter Absatz (Interpretation BFI).</p>	<p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p><i>Schmerzen: Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF)</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Schmerzen wurden in der Studie UX023-CL303 als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF- Fragebogen erhoben.</p> <p>Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Anhand des Items 3 „Schlimmste Schmerzen“ wurden Responderanalysen für Verringerungen um &gt;15 und &gt;30 % durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse für die Verringerung um &gt; 15 % herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF für die Verringerung um &gt; 15% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Anmerkung: zu Seite 31 / 2.3.3 Lebensqualität</p> <p>Leider wurden in der zur Auswertung herangezogenen Studie CL303 keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Es gilt aber grundsätzlich festzuhalten, dass für erwachsene Patient*innen mit einer XLH im internationalen Schrifttum eine signifikante Reduktion der Lebensqualität gut dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere auch für Patient*innen unter konventioneller Therapie (4, 5, 6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Würdigung der Tatsache, dass bei erwachsenen XLH Patient*innen die Lebensqualität (auch unter konventioneller Therapie) signifikant reduziert ist.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Anmerkung: zu Seite 46 ff / 3.3 Morbidität / 6MWT / WOMAC</p> <p>In der CL303 Studie zeigen sich die Änderung der Gehstrecke im 6MWT sowie die ausgewerteten WOMAC Qualitäten 'Steifheit' und 'Physische Funktion' signifikant verbessert, allerdings nicht sehr robust. Dabei ist zu beachten, dass der betrachtete Behandlungszeitraum von 24 Wochen in einem Patientenkollektiv im Alter von 41,9 Jahren (Median) mit einer angeborenen Stoffwechselstörung extrem kurz ist. Insofern ist positiv hervorzuheben, dass überhaupt signifikante Verbesserungen funktioneller Tests nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus wird die physische Funktion, hier vor allem auch der unteren Extremität, durch diverse, bei XLH gemeinsam vorliegende Pathologien beeinflusst. Da kommen neben der Mineralisationsstörung der Knochen unter anderem Fehlstellungen sowie fehlerstellungsbedingte Arthrosen, Enthesiopathien und Myopathien zum Tragen. Selbstredend sind nicht alle diese Pathologien einer kurzfristigen systemischen Therapie zugänglich.</p>	<p><i>Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können).</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers plausibel dargelegt, dass aufgrund eines Berechnungsfehlers ein fehlerhafter Baseline-Wert nach Datenbankschluss in der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 korrigiert wurde. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die korrigierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 konnte in der mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 24 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden (LS Mean Differenz: 19,8 Meter), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p><i>Steifheit, Physische Funktion, Schmerzen: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Fragebogen</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Der WOMAC wurde in der Studie UX023-CL303 zur patientenberichteten Beurteilung von Schmerzen, Steifheit und physischer Funktionsfähigkeit eingesetzt.</p> <p>Für die Subskala „Schmerzen“ zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den WOMAC-Fragebogen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen eine Abnahme um mindestens 15 normalised units (nu) aufwiesen, nachgereicht.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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>Anmerkung:</p> <p>zu Seite 67 / 6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit / Seite 70 Tabelle 25 / Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit der Burosumab-Therapie ist anhand der ausgewerteten Studie nicht abschließend zu bewerten. Vor allem liegen keine belastbaren mittel- und langfristigen Daten dazu vor!</p> <p>Allerdings gilt es festzuhalten, dass sich aus den vorliegenden Daten kein erhöhtes Risikoprofil nach 24-wöchiger Therapie mit Burosumab ableiten lässt. Die Hyperphosphatämie ist als Therapie-spezifische Nebenwirkung zu verstehen, die nur passager auftrat und am ehesten durch konsequente Vermeidung einer Überdosierung bzw. vorsichtiger Dosissteigerung vermieden werden kann. Interessanter Weise wird die Hyperphosphatämie hier aufgeführt, wobei der Serum-Phosphat Spiegel ansonsten bei der Nutzenbewertung wenig Beachtung findet. Wenn man, in Analogie dazu, die Hypophosphatämie ebenfalls als UE aufführt, was es aus klinischer Sicht ist, dann verschiebt sich die Risikobewertung hinsichtlich des Phosphat-Serum-Spiegels zu Gunsten Burosumab.</p> <p>Darüber hinaus sind Zahnabszesse ein Charakteristikum der Grunderkrankung (XLH). Im Rahmen der Studie CL303 wurde nach</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie UX023-CL303 wurden bei 2 Patienten im Burosumabarm (2,9%) und bei 2 Patienten im Kontrollarm (3,0%) jeweils schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) festgestellt. Für 8 Patienten im Burosumabarm (11,8%) und 9 Patienten im Kontrollarm (13,6%) zeigten sich jeweils schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad 3 oder 4). Hieraus kann für die Endpunkte SUEs und UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 brach kein Patient aufgrund von UE die Therapie mit Burosumab oder mit Placebo ab. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der XLH umfasst sind. Es zeigte sich für die Endpunkte Arthralgie (PT) und Oropharyngeale Schmerzen (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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)
	den vorliegenden Informationen nicht spezifisch nach Zahnabszessen gesucht, sondern nur deren spontanes Auftreten dokumentiert. Asymptomatische Zahnwurzelabszesse finden sich aber bei vielen XLH-Patient*innen auch im eigenen Patientengut (7, 8).	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Ergänzung zum Aspekt der Darreichungsform</p> <p>Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Darreichungsform aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen darstellen kann. Die konsequente Umsetzung der konventionellen Therapie erfordert ein hohes Maß an Therapietreue mit strikter Einnahme von mehreren Dosen Phosphat und aktivem Vitamin D über den Tag verteilt. Neben den Nebenwirkungen einer solchen Therapie, wie vor allem gastrointestinale Beschwerden aber auch das Risiko eine Nephrocalcinose oder einen Hyperparathyreoidismus zu entwickeln, ist eine solche Therapie im Alltag rein organisatorisch schwierig umzusetzen (1). Die monatliche Gabe eines Antikörpers stellt in diesem Zusammenhang eine erhebliche Erleichterung für die Patient*innen dar und stellt vor allem die Phosphat-Versorgung</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Oheim

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)
	ohne weitere Interventionen für einen Zeitraum von 4 Wochen sicher.	

## Literaturverzeichnis

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenhauer D, Santos F, Levtchenko 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.
2. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, Zhang L, Mealiffe M, San Martin J, Portale AA. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res.* 2019 Dec;34(12):2183-2191.
3. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley R, Jan De Beur S, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing S, Ito N, Javaid M, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann R, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Zhang L, Theodore-Oklotka C, Mealiffe M, San Martin J, Insogna K. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019 Sep;105(3):271-284.
4. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, Theodore-Oklotka C, San Martin J. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019 May 7;3(7):1321-1334.
5. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, Briot K. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):325-33.
6. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021 Jan;32(1):7-22.
7. Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Hald JD, Haubek D. Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta. *J Oral Rehabil.* 2021 Feb;48(2):160-168.
8. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S. Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med.* 2019 Mar 23;15(1):8.

Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab (Crysvita®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2021 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Burosumab (Crysvita®) von Kyowa Kirin GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Burosumab ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH), die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen.</p> <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte bei der Veränderung der Symptome.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Burosumab (CRYSVITA®). Burosumab wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Burosumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie UX023-CL303 mit Datenschnitt zu Woche 24 vorgelegt. Aus der Studie UX023-CL303 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich in Studie UX023-CL303 für den Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo. Zum</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumab-Arm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placebo-Arm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht.</p> <p>Für die Endpunkte Schmerzen erhoben mittels WOMAC, Fatigue erhoben mittels BFI und Krankheitszustand erhoben mittels PGI-I zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Subskala „Steifheit“ wurde in der Responderanalyse (Abnahme um <math>\geq 15</math> nu) ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo gezeigt. Für die Subskala „Physische Funktion“ konnte in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Für die Subskala „Schmerzen“ wurden keine Responderanalysen nachgereicht.</p> <p>Für die Domänen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF zeigte sich in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Schlimmste Schmerzen“ konnte in der Responderanalyse des BPI-SF (Item 3) für die Verringerung um <math>&gt; 15\%</math> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Burosumab.</p> <p>Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ergeben sich aufgrund der 24-wöchigen Behandlungsdauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, hinsichtlich der Adjustierung und Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung für die Responderanalysen des WOMAC sowie infolge von Abweichungen in den Studienunterlagen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Zudem bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 auch auf Patienten, die keine Symptomatik in Form von Knochenschmerzen aufweisen, anwendbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Burosumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit XLH vorliegt.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für den zentralen Endpunkte Serumphosphat aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung</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>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.</p>	<p>Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphat Spiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten 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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*

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:	

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V

Datum	19.02.2021
Stellungnahme zu	Burosumab/Crysvita®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Burosumab (Crysvita®) bietet derzeit die einzige kausale Therapie von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern 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 kann gesteigert werden, die Steifheit nimmt ab.</p> <p>Dies ist insbesondere relevant bei Erwachsenen mit XLH, die in diesem Verfahren im Fokus stehen, da für diese Patienten bisher keine Therapieoption bestand.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts Serumphosphat anerkennen</u></p> <p>Zum Endpunkt Serumphosphat wird vom G-BA ausgeführt, dass dieser keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt darstelle. Zudem habe der pU keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt. Der G-BA führt aber aus: „Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwerts bis zum</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>Der Serumphosphatwert wurde in der Studie UX023-CL303 zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 10, Woche 12, Woche 14, Woche 18, Woche 20, Woche 21, Woche 22, Woche 24 und zum vorzeitigen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Erreichen des Normalbereichs ist als Therapieziel jedoch der klinisch bedeutsame Parameter.“</i></p> <p>Das Ziel der Therapie der XLH, die zu einer chronischen Hypophosphatämie führt, ist u. a. ein möglichst normaler Serumphosphat-Blutspiegel. Eine Verminderung des Serumphosphats wirkt sich im Ergebnis aufgrund der biologischen Zusammenhänge positiv auf den Gesundheitszustand eines Patienten aus, während hohe Serumphosphat-Spiegel für den Patienten mit gesundheitlichen Komplikationen einhergehen.</p> <p>Sofern in der vorliegenden Dossierbewertung eine fehlende Validierung kritisch anklingt, ist zu berücksichtigen, dass bei sehr kleinen Patientenpopulationen Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar sind. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.</p> <p>Aufgrund der dargestellten Zusammenhänge bei einer seltenen Erkrankung sollten der Endpunkte 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>Abbruch/ Behandlungsende erhoben. In der Studie UX023-CL303 wurden die Anteile in den Behandlungsgruppen ausgewertet, die einen mittleren Serumphosphatwert oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in der Mitte (primärer Endpunkt) und zum Ende eines Dosiszyklus aufwiesen.</p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Personen mit mittlerem Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL in der Mitte des Dosiszyklus zeigte sich in Studie UX023-CL303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber Placebo.</p> <p>Die Auswertung zum Ende des Dosiszyklus fand ausschließlich deskriptiv statt. Zum Ende des Dosiszyklus erreichten 46 Patienten aus dem Burosumabarm (67,6%) und 4 Personen aus dem Placeboarm (6,1%) einen mittleren Serumphosphatspiegel <math>\geq 2,5</math> mg/dL.</p> <p>Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten 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: BPI

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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Burosumab (D-588)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2021  
von 14:00 Uhr bis 15:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Herr Dr. Schmidt

Frau Dr. Katzenmaier

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**:

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldeter Teilnehmer des **Musculoskelettales Center Würzburg (MCW)**:

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)**:

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses; heute ausnahmsweise einmal dienstags Anhörung, weil wir gestern in Berlin einen Feiertag hatten. Herzlich willkommen! Wir sind jetzt im Stellungnahmeverfahren Burosumab. Als Basis für diese Orphan-Anhörung haben wir die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Februar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin GmbH, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, als Einzelsachverständige und Kliniker Herr Dr. Seefried, Muskuloskelettales Centrum Würzburg, und Herr Professor Dr. Oheim, UKE, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir ein wieder ein Wortprotokoll führen, der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Kyowa, müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Dr. Schmidt und Frau Dr. Katzenmaier, Herr Professor Dr. Ketteler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Herr Dr. Seefried, Muskuloskelettales Center Würzburg, Herr Professor Dr. Oheim, UKE, Herr Dr. Wilken vom BPI und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu seinem Wirkstoff und zur Dossierbewertung des G-BA Ausführungen zu machen, und danach würden wir wie gewohnt in unsere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Döß, bitte schön, Sie haben das Wort. – Herr Döß, die übliche Story, Sie müssten sich entstimmen.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Ich hoffe, Sie können mich jetzt hören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Döß, wunderbar! Dann legen Sie einmal los.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank und bitte entschuldigen Sie die technische Störung gerade. – Vielen Dank, Herr Hecken, für die kurzen Worte von Ihrer Seite und die Möglichkeit für uns, vorab noch einmal auf unsere Stellungnahme einzugehen und die weiteren Erläuterungen im Kontext der frühen Nutzenbewertung zu geben.

Ich möchte kurz unser Team vorstellen. Wir haben virtuell Herrn Dirk Maessen von unserer Medizinischen Abteilung vertreten, gleichfalls Herrn Paul Schmidt, der uns bei der Statistik unterstützt hat, und Frau Katzenmaier, die Sie schon gesehen haben, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Axel Döß, ich leite den Bereich Market Access bei der Kyowa Kirin GmbH.

Wir sehen uns heute, Herr Professor Hecken, schon zum dritten Mal zu dem Wirkstoff Burosumab, nach zwei Anhörungen im Kinder-Verfahren im August 2018 und im Februar 2020. Burosumab wurde zunächst für Kinder und im zweiten Schritt letztes Jahr auch für die Erwachsenen zugelassen. Ich möchte zunächst kurz auf die Erkrankung an sich eingehen und die Krankheitslast schildern. Die X-chromosomale Hypophosphatämie, XLH abgekürzt, ist eine seltene, genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Einschränkungen führt. Ursächlich hierfür ist ein Funktionsverlust des sogenannten PHEX-Gens, das eine Überexpression von FGF-23 nach sich zieht und dadurch einen chronischen Phosphatverlust verursacht. Die

Folgen zeigen sich bei Kindern meist in Form von rachitisbedingten Skelettdeformationen, die zu schweren Knochenfehlstellungen, Kleinwuchs führen und mit starken Ganganomalien und Schmerz verbunden sind.

Zweitens haben die betroffenen Patienten eine starke Einschränkung, sowohl in der Mobilität als auch darauf aufbauend im Alltag und in der sozialen Teilhabe. Bis zur Zulassung von Burosumab war keine Therapieoption verfügbar, die die chronische Hypophosphatämie beheben konnte. Die Langzeitfolgen bei dieser bestehenden chronischen Phosphatunterversorgung zeigen sich insbesondere im Erwachsenenalter in Form von ausgeprägter Osteomalazie, also Knochenerweichung, schmerzhaften Pseudofrakturen. Zusätzlich treten noch Enthesopathien, Spinalstenosen und erschwerend hinzu eine frühe Arthrose ein. Die Betroffenen leiden somit an einem Bündel vielfältigster Symptome; die sich sowohl in Form von Steifheit als auch Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und insbesondere chronischer Müdigkeit äußern. Wie sich sicherlich jeder vorstellen kann, sind diese XLH-Patienten aufgrund der schwerwiegenden Folgeerscheinungen in ihrer Lebensqualität und in der aktiven Teilhabe am Leben und am Alltag erheblich beeinträchtigt.

Bisher versuchte man, dem renalen Phosphatverlust durch eine orale Phosphatgabe entgegenzuwirken. Dadurch lässt sich jedoch das primäre Ziel der XLH-Therapie, eine dauerhaft normalisierte Serumphosphatkonzentration im unteren Normbereich, nicht erreichen; in keinem Falle. Im Gegenteil, die Phosphatgabe stimuliert sogar die FGF-23-Ausschüttung, fördert somit den renalen Phosphatverlust und trägt zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Folgen bei. Die chronische Hypophosphatämie bleibt dauerhaft bestehen. Zudem ist die Phosphatgabe mit dem Auftreten von schweren Folgeerscheinungen wie Nephrokalzinose und Hyperparathyreoidismus assoziiert. Erschwerend kommen gastrointestinale Nebenwirkungen hinzu, die zusätzlich zu einer geringen Therapieadhärenz beitragen. Dieses Thema haben wir schon bei den Kinder-Anhörungen besprochen.

Aufgrund des mangelnden Nutzen-Risiko-Profiles wird die Therapie daher häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Der therapeutische Bedarf ist aufgrund fehlender Therapiealternativen hoch. Studien höheren Evidenzgrades für Phosphat fehlen völlig; ein Nutzen ist daher auch nicht belegt. Unser monoklonaler Antikörper Burosumab ist hingegen die erste den Pathomechanismus adressierende Therapieoption. Im Gegensatz zu der reinen Supplementation mit Phosphat bindet Burosumab den im Überschuss vorhandenen Wachstumsfaktor FGF-23 und wirkt so dem renalen Phosphatverlust entgegen. Durch diese neuartige Therapie kann die Serumphosphatkonzentration im Blut wieder normalisiert werden, ohne zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zu führen, die mit einer Phosphatsubstitution assoziiert sind. Diese Normalisierung des höheren Phosphats ist die Voraussetzung für eine physiologische Phosphathomöostase.

Die Studie UX023-CL303, die die Grundlage der Bewertung durch den G-BA war, unterstreicht hierbei den beträchtlichen Zusatznutzen von Burosumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit XLH. Obwohl diese Patienten mitunter seit Jahrzehnten an einer chronischen Hypophosphatämie und den damit verbundenen Folgeerscheinungen gelitten haben und obwohl diese Patienten eine konventionelle Therapie teilweise über mehrere Jahrzehnte erhielten, wird durch die Behandlung mit Burosumab bereits innerhalb kurzer Zeit – wir sprechen hier über einen Zeitraum von wenigen Wochen – die Serumphosphatkonzentration ausreichend erhöht und auch langfristig im unteren Normbereich gehalten. Die dadurch erzielte ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich direkt positiv auf den Gesundheitszustand der XLH-Patienten aus.

So fördert Burosumab die Ausheilung von Frakturen und Pseudofrakturen, die sonst nur selten oder auch gar nicht verheilen, und reduziert damit letztlich das Ausmaß der Osteomalazie. Die Studie hat anhand von validierten patientenrelevanten Endpunkten gezeigt, dass dies wiederum die Gehfähigkeit und die physische Funktion der Patienten signifikant verbessert und das Ausmaß der Steifheit signifikant reduziert. Wir begrüßen an dieser Stelle noch einmal die Anerkennung der patientenrelevanten Endpunkte Gehfähigkeit, physische Funktion und Steifheit in der Nutzenbewertung, die die Vorteile dieser Therapie ebenso unterstreichen.

Durch die Wiederherstellung der Serumphosphathomöostase modifiziert Burosumab bei Erwachsenen somit langfristig die reversiblen Folgeerscheinungen der XLH, hält das weitere Fortschreiten der Erkrankung auf und verbessert so die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Wir plädieren daher heute nochmals dafür, den patientenrelevanten Endpunkt Serumphosphat in der Nutzenbewertung von Burosumab zu berücksichtigen. Ich möchte hierbei noch einmal betonen, dass die Betrachtung der Langzeitdaten nach 96 Wochen Therapie von höchstem Interesse ist und alle Daten valide erhoben und dokumentiert wurden. Wir haben das in unserer Stellungnahme ausführlich aufgezeigt. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit an dieser Stelle und freue mich jetzt auf den weiteren Austausch. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Döß, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Döß hat gerade ausgeführt, dass die Patienten unter einem Bündel vielfältigster Symptome leiden, deshalb zunächst eine Wissensfrage: Wie ist die Krankheitsausprägung der XLH bei Erwachsenen üblicherweise? Welche Symptomatiken stehen dabei im Vordergrund? Sind alle erwachsenen Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig? Und dann der Punkt, den Herr Döß auch angesprochen hat – das zieht sich eigentlich durch alle Stellungnahmen –: Wie sehen Sie den Stellenwert des Serumphosphatwertes? Sie sagen alle, dass er ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Wir haben ihn in der Nutzenbewertung eher als Surrogatparameter angesehen und ergänzend dargestellt. Es gibt sicher Diskussionsbedarf, weil man trotz der wesentlichen Veränderungen bei dem Serumphosphat zwar selten bei einzelnen Morbiditätsendpunkten – –

**Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN):** Vielleicht kann ich aus Sicht der Nephrologie etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Herr Professor Ketteler.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN):** Diese Patienten sind furchtbar selten, aber diese Nephrokalzinose, die durch die Schwere der Hyperphosphaturie bei reinem Phosphatersatz gelegentlich zustande kommt, ist absolut patientenrelevant. Wir sehen eigentlich ein zusätzliches zweites Krankheitsbild, das aber einen ähnlichen Pathomechanismus hat, nämlich die onkogene Osteomalazie. Hier wird dieser FGF-23-Überschuss durch Tumoren des Knochens, meistens gutartige Tumoren, verursacht und bewirkt ein ganz ähnliches Krankheitsbild, nämlich eine schwere Hypophosphatämie. Diese Patienten entwickeln quasi eine ganz ausgeprägte Osteomalazie im Sinne einer letztendlich messbaren Osteoporose und werden häufig dadurch auffällig, dass die sich die Knochen brechen. Die haben schwere Frakturen, und diese Frakturen heilen schlecht. Dieses ebenfalls äußerst seltene Krankheitsbild kommt dann in den Fokus, weil die Patienten irrational niedrige Phosphatwerte haben, und dann muss man auf die Suche nach diesen meistens recht kleinen Tumoren gehen. Gerade im Erwachsenenbereich gibt es auch in der Nephrologie sehr wenig

zahlenmäßig umfangreiche Erfahrungen, aber die Hypophosphatämie und die Hyperphosphaturie sind absolut patientenrelevante Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ketteler. – Herr Professor Oheim, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Vielen Dank. – Ich bin von Haus aus Orthopäde und Unfallchirurg. Wir sehen diese Patienten. Es ist klar, dass das eine Negativselektion ist, das heißt, wir sehen die Patienten mit Beschwerden, wir sehen nicht die, denen es gut geht und die uns nicht aufsuchen. Deshalb zu Ihrer anfangs gestellten Frage, ob alle behandlungsbedürftig sind: Dazu wäre meine Antwort: Zu einem bestimmten Zeitpunkt glaube ich das definitiv, ja. Es gibt Phasen – das kennen wir auch von anderen seltenen Erkrankungen, Knochenerkrankungen –, sogenannte Honeymoon-Phasen, wenn die aus dem Wachstum heraus sind, dass die in der Lebensphase der maximalen Leistungsfähigkeit zwischen 20 und 40 Jahren vielleicht relativ wenig Beschwerden haben, dann aber doch immer mehr Beschwerden dazukommen. Wir sehen dramatische Verläufe bei jungen Patienten, wir sehen milde Verläufe bei älteren Patienten. Es ist sehr heterogen, aber wir sind auf jeden Fall sehr dankbar, dass es diese neue Option gibt, weil wir diese Patienten haben, die in der konservativen Therapie nicht zu führen sind. Das ist aufgrund von nicht heilenden Insuffizienzfrakturen, aufgrund von Knochenschmerzen, aufgrund von Muskelschmerzen etc. Die sind massiv eingeschränkt, wenn sie schwer betroffen sind. Das muss man auf jeden Fall sagen.

Zu der Frage mit dem Phosphat, bin ich ein wenig zwischen Baum und Borke. Ich verstehe Ihre Argumentation gut, dass das ein Surrogatparameter ist. Ich glaube, wir sind hier in der frühen Nutzenbewertung, und da muss man anerkennen, dass es Burosumab, also der FGF-23-Antikörper, erstmals schafft, das Serumphosphat zu normalisieren. Natürlich müssen wir im Verlauf zeigen können, dass das einen Unterschied macht, nämlich dass es diesen Patienten besser geht. Ehrlicherweise bin ich aber davon überzeugt, dass man das wird zeigen können. Jetzt haben Sie die 24-Wochen-Daten ausgewertet und zu Recht gesagt, mit Blick auf die funktionellen Ergebnisse scheint das nicht sehr belastbar. Da bin ich auch bei Ihnen. Aber, wie gesagt, das ist eine sehr frühe Bewertung, und die mittel- und langfristigen Daten sind schon gut. Die, glaube ich, werden auch überzeugend sein. Insofern würde ich da ein klares Jein sagen. Aus unserer Sicht, pathophysiologisch ist es extrem wichtig, den Phosphatwert zu normalisieren aus Sicht des Knochenbefundes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (MCW):** Vielen Dank. – Ich kann eigentlich nahtlos anknüpfen und mich relativ kurzfassen, vielleicht in drei Punkten. Erst einmal zur Frage der Behandlungsnotwendigkeit und des Leidensdrucks: Tatsächlich sind die Patienten im mittleren Erwachsenenalter häufig relativ gut kompensiert und können gut kompensieren. Mit zunehmendem Alter werden die Beschwerden mehr, sowohl die sich aus der Erkrankung selbst ergeben als auch die Komplikationen, die sich aus der Langzeitsubstitution mit Phosphat ergeben. Das heißt, beides akkumuliert mit zunehmendem Alter. Insofern besteht für alle Patienten, die wir sehen – da knüpfe ich an das an, was Herr Oheim gesagt hat – tatsächlich ein bestimmter Therapiebedarf. Das ist im Prinzip auch schon der zweite Punkt.

Brauchen alle Patienten eine Therapie? Die, die uns aufsuchen, suchen uns auf, weil sie offensichtlich einen Behandlungsbedarf haben. Es gibt mutmaßlich Patienten, die ohne Therapie zurechtkommen. Wie groß deren Zahl ist, lasse ich einmal dahingestellt. Ob man denen etwas Gutes tun könnte, müssen wir auch dahingestellt lassen. Aber es gibt durchaus eine große Zahl an Patienten, die einen Behandlungsbedarf hat, sowohl – und das ist das, was Herr Professor Ketteler angesprochen hat – als Konsequenzdruck aus der langfristig nicht ganz optimalen Therapie und den Nebenwirkungen der Therapie mit der Phosphatsubstitution als auch durch eine unzureichende Versorgung bei defizienter Phosphatsubstitution.

Das bringt mich zum dritten Punkt, nämlich der Frage: Ist Phosphat ein guter Zielparameter? Das Serumphosphat ist für die Substitutionstherapie – ich lege mich einfach einmal fest – kein guter Zielparameter. Es ist für die Therapie mit dem Antikörper rein vom Pathomechanismus her durchaus ein adäquater Zielparameter zur Therapieüberwachung im ersten Schritt. Inwiefern klinische Symptome und der konkrete Patientennutzen mit dem Serumphosphat korrelieren, das ist tatsächlich etwas, was wir im Moment noch nicht abschließend beurteilen können, weil die bisherigen Studien traditionell, die zum Krankheitsverständnis alle unter Substitutionstherapie erfolgt sind, und unter der ist Phosphat kein guter Parameter. Unter der jetzigen Burosumab-Behandlung ist Phosphat ein guter Parameter, die Korrelation mit den funktionellen Endpunkten wird sicher die Zukunft ergeben. Aber im Moment ist es der beste, den wir haben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Seefried. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, GKV-SV, dann Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Lenzen, bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen bislang. – Ich habe Ihren Stellungnahmen bisher zwei Sachen entnommen, die eine ist, dass nicht alle Patienten tatsächlich behandlungsbedürftig sind, sondern nur die Patienten, die symptomatisch sind, um es kurz zusammenzufassen. In der Studie war es so, dass nur Patienten mit Knochenschmerzen eingeschlossen waren, wobei das Anwendungsgebiet jetzt erst einmal weiter gefasst ist. Meine Frage ist allerdings: Wie sehen Sie den Stellenwert der bisherigen Standardtherapie? Ich habe es so verstanden, dass die Phosphatsubstitution der bisherige Standard ist. Herr Döb hat ausgeführt, dass die Patienten teilweise schon jahrzehntelang damit behandelt wurden. Jetzt ist die in der Studie ausgeschlossen gewesen. Wäre es nicht zumindest zum Beispiel für den Kontrollarm interessant gewesen, sich die Daten im Vergleich zur Phosphatsubstitution anzuschauen und zu schauen, wie Burosumab überhaupt im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard ist? Dazu würde mich Ihre Meinung interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lenzen. – Wer möchte beginnen? – Herr Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (MCW):** Die Schwierigkeit, die sich da ergibt, ist, dass es keinen einheitlichen Standard gibt, sondern dass es eine Substitutionstherapie ist. Es liegt in der Natur der Sache, dass die sehr individuell dosiert und ausgelegt wird. Das heißt, man wird keine standardisierte Kontrolltherapie hinbekommen. Die Substitutionsdosierungen sind sehr behandlerindividuell, nicht nur patientenindividuell, sondern behandlerindividuell, beruhen auf Erfahrungswerten. Die Spannweite dessen, wie viel substituiert wird, ist riesig. Das heißt, es gibt dafür bis heute keinen Standard. Man geht immer einen Grat zwischen einerseits

Versuchen, möglichst viel Phosphat zuzuführen, und andererseits hat man das Risiko, all die Nebenwirkungen von der Nephrokalzinose über den Hyperparathyreoidismus bis hin zur Spinalkanalstenose durch die Knochenappositionen in Kauf zu nehmen. Das bekommt man in einer Studie nicht stratifiziert und nicht normalisiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Seefried. – Herr Oheim.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Von meiner Seite: Ich verstehe die Idee gut, und die scheint naheliegend. Es ist aber tatsächlich so, dass es im Erwachsenenalter keine standardisierte Substitution gibt. Es gibt noch nicht einmal eine standardisierte Empfehlung, dass jeder Erwachsene substituiert werden sollte. Common sense war bisher: bis abgeschlossenes Wachstum behandeln und dann schauen, wie die Situation ist. Es gibt da alles. Es gibt Patienten, die setzen das sofort ab, es gibt Patienten, die reduzieren und führen das weiter, es gibt Patienten, die führen das in der hohen Dosierung weiter. Deshalb ist das sehr uneinheitlich. Man kann sicherlich trotzdem überlegen, so einen Arm zu haben. Was Sie am Anfang gesagt haben, glaube ich auch, dass man nicht sagen kann, dass jeder Patient mit einer Phosphatdiabetesdiagnose behandelt werden muss. Nur, wie gesagt, zu uns kommen die symptomatischen, und dann ist es tatsächlich ähnlich wie bei den Kindern, dass man sagt: Wenn die nicht behandelt werden, versucht man das konventionell.

Dann gibt es verschiedene Dinge, auf die wir schauen: Beschwerden des Patienten, Mineralisationsstörungen, Röntgenbilder, Frakturen, Laborparameter und auch die Nebendiagnosen bzw. die Kontraindikationen. Wie ist es – das kann Professor Ketteler viel besser sagen – mit der Nephrokalzinose? Traue ich mich, bei einem symptomatischen Erwachsenen mit einer fortgeschrittenen Verkalkung der Niere noch weiter zu substituieren und das Phosphat weiter zu steigern? Wir hoffen, dass das Risiko mit der spezifischen Therapie viel geringer ist bzw. dass es kein Risiko gibt, was aber auch noch gezeigt werden muss. Aber insofern ist das wirklich sehr individuell. Man muss schauen, man muss mit dem Patienten besprechen, wen man vor sich hat. Ich glaube auch, dass man begründen muss, wenn man eine teure neue Antikörpertherapie verwendet, warum man die verwendet. Dann sind es ehrlicherweise entweder Kontraindikationen der konventionellen Therapie oder – und das ist in meiner Wahrnehmung der häufigste Fall –, dass die konventionelle Therapie nicht ausreicht, um die Frakturen zum Heilen zu bringen, um die Schmerzen zu lindern etc. Dann bin ich sehr froh, diese Option zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Oheim. – Herr Professor Ketteler.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN):** Ich bin insofern in einem Bias, weil ich wie Herr Oheim nur die Patienten sehe, bei denen die Standardtherapie nicht funktioniert, also, die Probleme haben, die Nierensteine oder eine Nephrokalzinose bekommen. Da ist der Fakt so: Je mehr Phosphat substituiert wird, desto größer wird die Phosphatkonzentration im Urin, und desto mehr wird dieses Verkalkungsrisiko angefacht. Deshalb wird zum Beispiel nach Nierentransplantationen, wo Patienten von der Dialyse mit hohen FGF-23-Spiegeln dann mit einer guten Niere plötzlich unheimlich viel Phosphat ausscheiden können – Auch in dieser Situation sind Nierenverkalkungen assoziiert. Was ich nicht sagen kann, ist, wie viel Prozent oder wie viele Patienten mit diesem Krankheitsbild keine Probleme mit der Niere haben. Ich weiß nicht, wie hoch die Proportion derer ist, die ich sehe. Insofern kann ich zu der Breite des

Problems keine Aussage machen. Aber bei denen, die mit Symptomen bei mir landen, ist die bisherige Standard- oder die konventionelle Therapie ein Trigger für dieses Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ketteler. – Herr Lenzen, ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Lenzen:** Ja, sie ist erst einmal soweit beantwortet. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert, KBV.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwei Fragen, einmal zu den Phosphatbestimmungen; da ging es ein wenig durcheinander. Wann ist es sinnvoll, die überhaupt zu bestimmen? Es gibt hier Werte, die am Ende des Therapiezyklus sind, also kurz bevor die nächste Dosis gegeben wird, erhoben worden und manche in der Mitte. Was ist hier der relevante Wert? Ich kenne es aus dem therapeutischen Drug-Monitoring von Arzneimitteln, dass man eigentlich eher den Talspiegel bestimmt, also die Konzentration kurz vor der nächsten Medikamenteneinnahme.

Die zweite Frage, da es in der Nutzenbewertung doch eher auf die klinisch relevanten Endpunkte, die der Patient selber spürt, ankommen wird, da der Wert der Phosphatbestimmung nicht so ganz unumstritten zu sein scheint: Wann würde man unter einer Therapie mit Burosumab erwarten, dass tatsächlich eine Besserung hinsichtlich von Fatigue, Muskelschmerzen, Muskelsteifigkeit auftritt? Ist das etwas, was man tatsächlich nach 24 Wochen schon erwarten kann, oder doch eher etwas, wobei etwas länger therapiert werden muss? Wie sind da die Erfahrungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte beginnen? – Jetzt lassen Sie sich gegenseitig den Vortritt. Eben hat Herr Seefried begonnen, jetzt ist Herr Oheim dran. Hamburg first, dann kommt Würzburg und dann machen wir als Letztes wieder Herrn Ketteler.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Sehr gut, so machen wir es. – Ganz kurz zum Phosphatwert: Aus meiner Sicht bin ich pathophysiologisch bei Ihnen, dass der Talspiegel, das heißt, der Wert nach vier Wochen vor der nächsten Gabe, der spannende ist, weil wir da sehen, ob wir es schaffen, die Patienten über die Zeit im unteren Normbereich zu halten. Nichtsdestotrotz ist der Zweiwochenwert gerade bei der Einstellung wichtig, weil wir keine Hyperphosphatämie haben wollen. Wir wollen die Patienten nicht überdosieren und den Phosphatwert praktisch physiologisch halten. Deshalb ist es für die Einstellung wichtig, dass man nach zwei Wochen und nach vier Wochen schaut. Wenn die Patienten eingestellt sind und ihre Dosis haben, kann man aus meiner Sicht den Vierwochenwert nehmen, um zu schauen, ob sie gut versorgt sind.

Bei dem anderen kann ich Ihnen nur zustimmen. Es ist genau so: Wenn wir in dieser Studie – die Patienten waren im Median 40 Jahre, also 40 Jahre eine angeborene Phosphatstoffwechselstörung – dann 24 Wochen behandeln, ist nicht wirklich anzunehmen, dass sich das so dramatisch ändert. Wir sehen aber in den weiterlaufenden Daten nach 48 und 96 Wochen, dass sich die Daten, gerade auch die funktionellen Daten, weiter verbessern. Wir brauchen diese Studien mit dem längeren Behandlungszeitraum auf jeden Fall. Ich bin überzeugt, dass die Daten liefern und zeigen können, dass das auch einen funktionellen Unterschied macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Seefried und dann Herr Ketteler.

**Herr Dr. Seefried (MCW):** Ich kann es kurz machen. Tatsächlich ist es genau so. Wir müssen vermeiden, dass wir eine Hyperphosphatämie haben, daher der frühe Bestimmungszeitraum, am Ende des Dosierungsintervalls nicht komplett aus dem Normbereich herausrutschen. Die Bestimmung nach zwei Wochen ist insofern ein sinnvoller Kompromiss, als man da noch relativ weit oben ist und genau die Hyperphosphatämie vermeidet, rein von der Halbwertszeit her. Wenn man die Dosiskurven, die Pharmakokinetik anschaut, ist man nach zwei Wochen noch nahezu genauso hoch wie nach drei Tagen. Man stellt damit sicher, dass man nicht die Komplikationen und Risiken einer Hyperphosphatämie unter der Therapie in Kauf nimmt. Man kann aus dem langfristig gemittelten Zweiwochenmittelwert, glaube ich, schon gut absehen, wo sich der Patient einpendeln wird. Stichwort Langzeittherapie. Genau nach 24 Wochen sieht man erste Erfolge. Aber bei einer lebenslang akquirierten Einschränkung, einem lebenslang skelettal akquirierten Defizit dauern die Umbauvorgänge natürlich länger. Man sieht, wie die Studien jenseits der 24 Wochen zeigen, dass die Verbesserung deutlich länger braucht, bis sie einen Endpunkt „?“ irgendwann erreicht. Aber jedenfalls ist dieser Prozess, diese Verbesserung nach 24 Wochen nicht am Ende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Seefried. – Herr Professor Ketteler, Sie haben genickt bei dem, was die Vorredner gesagt haben. – Herr Ketteler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN):** Ich habe nicht viel hinzuzufügen. – Ich halte die Phosphatmessungen, wie die durchgeführt werden, generell für sehr robust. Da hat man sicherlich kein Problem. Auch ich denke, dass der Talspiegel der wichtigste ist. Ich habe eine Patientin, die von der Kindheit-/Jugendbetreuung auf den Vierwochenrhythmus übernommen wurde, die nach zweieinhalb Wochen etwa wieder beginnende und zunehmende muskuloskelettale Beschwerden beklagt hat. Hier wollte ich bei einem der nächsten Termine den Zwei- und Vierwochenwert abnehmen, um für mich zu schauen, ob hier eine – ich sage jetzt einmal – weitgehende Korrelation mit einem überproportionalen Phosphatabfall besteht. Dazu kann ich noch nichts sagen, das ist auch nur ein Fall. Aber im Grunde genommen stimme ich mit den Vorrednern komplett überein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich jetzt einmal Frau Wenzel-Seifert: War Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Miesevic-Kallenbach von der FB Med.

**Frau Miesevic-Kallenbach:** Danke schön. – Ich habe Fragen an das Team von Kyowa. Sie haben uns mit der Stellungnahme die Information gegeben, dass die relativen Risiken, die Sie für das Dossier nachberechnet hatten, nicht adjustiert waren. Da würde ich gerne fragen, inwiefern Sie überprüft haben oder ob Sie überprüft haben, ob die Stratifizierungsvariablen einen Einfluss auf die relativen Risiken haben.

Meine andere Frage bezieht sich auf die ANCOVA-Analysen. Wir hatten darauf hingewiesen, dass die für die EMA durchgeführt wurden. Mich interessiert: Was zeigen die ANCOVA-

Analysen? Zeigen die auch statistisch signifikante Unterschiede, wo die GEE-Analysen welche zeigen konnten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Döß.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Frau Kallenbach, für die Frage. Ich würde hier an meine beiden Kollegen übergeben, an Frau Katzenmaier bzw. Herrn Schmidt, der das sehr dezidiert für das ANCOVA-Modell beantworten kann.

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

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Zu den relativen Risiken möchte ich kurz ergänzen, bevor ich an Herrn Schmidt abgebe. Wir haben im Dossier die nicht adjustierten dargestellt. Zusätzlich sind in den Tabellen im Modul V die adjustierten relativen Risiken enthalten. Wenn man diese vergleicht, sind die eigentlich bei den meisten Endpunkten sehr ähnlich und unterscheiden sich in der Aussage des Ergebnisses nicht. Bezüglich der ANCOVA-Analysen würde ich an Herrn Schmidt übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Katzenmaier. – Herr Dr. Schmidt.

**Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin):** Bezüglich der ANCOVA-Analysen: Es wurden zusätzlich zu den GEE-Analysen von der EMA ANCOVA-Analysen unter der Angabe gefordert, dass die Annahme der Normalverteilung bei den GEE-Modellen zweifelhaft ist. GEE-Modelle verlangen keine Annahme der Normalverteilung, insofern ist die Frage eigentlich nicht ganz berechtigt gewesen. Aber die ANCOVA-Analysen wurden trotzdem durchgeführt und nach meinem Wissen sind die Ergebnisse nicht stark verschieden von den GEE-Modellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kallenbach, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Miesevic-Kallenbach:** Ich würde gerne bezüglich der ANCOVA-Analysen ein wenig nachhaken. Was heißt „nicht stark unterschiedlich“? Sie hatten in den Stellungnahmen dargelegt, dass die Normalverteilung gegeben war, also die ANCOVA-Analysen wären dann adäquat gewesen. Vor diesen Ausführungen hat es mich verwundert, dass sie trotzdem nicht beigefügt waren.

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

**Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin):** Die GEE-Analysen berücksichtigen letztendlich die Messwiederholungen in den Daten auf eine sehr flexible Art und Weise. Man kann die Kovarianzmatrix so gestalten, dass das eine Abhängigkeit berücksichtigt, die über die ANCOVA-Analyse einfach nicht möglich ist. Insofern sind die GEE-Analysen hier tatsächlich zu bevorzugen, gerade gegenüber den ANCOVA-Ergebnissen. Ich gehe davon aus, dass deshalb letztendlich wirklich auf die GEE-Analysen eingegangen wurde und nicht auf die ANCOVA-Ergebnisse, zumal sich die Ergebnisse nicht stark unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Katzenmaier ergänzend.

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Das, was Herr Schmidt gesagt hat, kann ich nur bestätigen. Bei den beiden Analysen – ich habe nicht für jeden Endpunkt die exakten Zahlen in Erinnerung – aber an der Aussage hat sich durch die beiden Analysen nichts unterschieden. Man hat immer noch die gleiche Aussage erhalten, und das wurde letztendlich im Zulassungsprozess so durch die EMA anerkannt. Da hier keine abweichenden Ergebnisse vorhanden waren, haben wir diese auch nicht zusätzlich dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kallenbach, okay jetzt oder noch eine Nachfrage?

**Frau Miesevic-Kallenbach:** Nein, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Kobza vom IQWiG und dann Herrn Lenzen vom GKV-SV. – Herr Kobza, bitte.

**Herr Dr. Kobza:** Ich habe eine Frage an den pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Sie hatten im damaligen Burosumab-Verfahren, in dem es um Kinder und Jugendliche ging, eine Routinedatenanalyse angeführt. In der Analyse wurden auch Zahlen für Erwachsene ausgewiesen, die deutlich höher liegen als die von Ihnen veranschlagten Zahlen. Sie haben die Analyse nicht herangezogen und dies in Ihrer Stellungnahme damit begründet, die Analyse sei zur Abschätzung der Prävalenz von XLH zwar bei Kindern geeignet, jedoch nicht bei Erwachsenen. Können Sie uns dafür eine nachvollziehbare Begründung liefern? In der Stellungnahme haben wir sie nicht gefunden.

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

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Kobza, für die Frage. In der Tat haben wir uns entschieden, für die Erwachsenenpopulation auf eine andere epidemiologische Untersuchung zurückzugreifen, und zwar ist es die Untersuchung von Hawley et al., die Ende 2019 erschienen ist. Um das noch einmal ein wenig in den Kontext zu rücken: Es ist so, dass bei der Krankenkassendatenanalyse auf ICD-10-Codes zurückgegriffen wurde. So macht man das, Sie kennen das sicherlich alles. Insofern entsteht hier eine gewisse Unsicherheit, was das Thema der Codes selber angeht. Da wir uns im Bereich einer seltenen Erkrankung befinden, können wir letztendlich nicht sicherstellen, ob die Codes auch – ich sage es einmal so, bitte niemand falsch verstehen an der Stelle – richtig verwendet wurden. Insofern haben wir gesagt, dass – – Zumindes zum damaligen Zeitpunkt war es die beste Evidenz, die wir im Kontext der Versorgung hier in Deutschland finden konnten.

Wir haben uns dann aber für den Erwachsenenbereich entschieden und gesagt: Okay, es gibt diese neue Evidenz von Hawley, die sozusagen noch einen Schritt weitergeht. Das ist auch eine Datenbankanalyse aus englischen Krankenkassendaten, so nenne ich es jetzt einmal, aus dem NHS-System mit den sogenannten Reedcodes, die dort verwendet werden, in Kombination mit den Laborparametern, also dem Phosphatparameter, der hier entsprechend noch einmal korreliert wurde. Da hat man festgestellt, dass die Prävalenz bei den Erwachsenen tatsächlich eine niedrigere ist, zumindest in diesem Kontext. Wir sehen auch hier in Deutschland, wenn wir uns die Kinderpopulation noch einmal anschauen, dass wir uns eher am unteren Ende der epidemiologischen Prävalenz befinden. Wir hatten bei den Kindern schon gesagt 1 : 60.000, aus der Arbeit von Rafaelsen. Das scheint sich jetzt, zumindest was aus diesen epidemiologischen Daten von Hawley herauskommt, zu bestätigen. Insofern haben

wir uns damals entschieden und gesagt, okay, das sind jetzt neuere Daten, die gehen eher in diese Richtung und insofern würde das möglicherweise mit dem, was die Kliniker wegen der Behandlungsbedürftigkeit der Patienten angesprochen haben – – Es gibt offensichtlich einen Teil der Patienten, die am Ende nicht behandlungsbedürftig sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Döb. – Herr Kobza, okay?

**Herr Dr. Kobza:** Ja, vielleicht noch ein kurzer Punkt dazu: Bei der Hawley-Studie, die Sie herangezogen haben, sieht man, dass es dort unterschätzende Faktoren gibt, was die Patientenzahl angeht, das heißt, sowohl etwas, was die Autoren dazu genannt haben als auch die in unserer Bewertung vor dem Hintergrund. Sie haben auch die Unsicherheit bei ICD-10-Codes und Analysen, die damit verbunden sind, angesprochen. Letztlich war es so, dass in Ihrer Analyse zwar ICD-10-Codes herangezogen wurden, aber davon ausgegangen wurde, dass von denjenigen, die den Code E 8330 haben, etwa 80 Prozent auch eine XLH haben. Für die Kinder haben Sie das damals angeführt, für die Erwachsenen sehe ich da keine so großartig andere Situation. Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, da können eventuell noch weitere ICD-10-Codes berücksichtigt werden. Dann würde das sogar dafür sprechen, dass man bei einer noch höheren Zahl landen könnte. Also letztlich hat es uns etwas gewundert, dass Sie dieser Unsicherheit nicht Rechnung getragen haben, indem Sie gesagt haben: Okay, wir ziehen zusätzlich diese Routinedatenanalyse heran, um eine entsprechende Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszuweisen.

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

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielleicht noch ganz kurz: Das ist sicherlich eine Sache, die wir an dieser Stelle möglicherweise nicht gemacht haben. Ich sage es einmal so: Wir haben in dieser Richtung einige Marktuntersuchungen durchgeführt, die eher die Patientenzahl wiedergeben, die wir im Dossier genannt haben. Ich will aber nicht ausschließen – und das ist auch der Punkt, auf den Sie letztlich anspielen –, zu sagen, dass die Indikation selber auf die Erwachsenen-XLH-Patienten abzielt. Damit wäre faktisch zunächst einmal keine Einschränkung vorhanden. Das sehen wir in dieser Indikation tatsächlich nicht so. Aber ich glaube, mein Kollege Maessen wollte noch ergänzen.

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

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Es gibt noch einige Limitationen, wenn man sich die Evidenzgeschichte der XLH und die Epidemiologie über die letzten zehn Jahre anschaut. Da ist heute viel mehr Awareness da, als es früher jemals gewesen ist. Aber die höchsten und sichersten Aussagen kann man aus den Studien ziehen, in denen Patientenkollektive mittels PHEX-Gen-Analyse beispielsweise tatsächlich als bestätigte XLH-Patienten herausgekommen sind. Das ist ausschließlich in pädiatrischen Populationen der Fall, sodass wir im Moment damit leben müssen, wie es bei den erwachsenen XLH-Patienten in Ermangelung allgemein verfügbarer Daten zur genetischen Verteilung wirklich ist. Das ist etwas, was man in Zukunft noch näher beleuchten muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maessen. – Dann habe ich jetzt Herrn Lenzen vom GKV-SV. – Bitte schön, Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Danke schön. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Nutzenbewertung wird sowohl für Morbidität als auch für Sicherheitsendpunkte eine – Zitat – „enorm hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen“ kritisiert. In der schriftlichen Stellungnahme konnte ich das aufgrund Ihrer Angaben zumindest für den Six-Minute-Walking-Test soweit nachvollziehen, wobei das Ergebnis nicht besonders robust zu sein scheint, wenn Änderungen im Baselinewert von einem einzigen Patienten dazu führen, dass die statistische Signifikanz nicht mehr gegeben ist. Aber es wird weiterhin eine hohe Anzahl von Abweichungen bei den Sicherheitsendpunkten kritisiert. Es wird dargestellt, dass für mehrere Endpunkte Änderungen nach Datenbankschluss und somit auch nach Data-Cleaning vorgenommen wurden und Inkonsistenzen in den Studienberichten zu unterschiedlichen Datenschnitten resultieren. Insgesamt stellt die Nutzenbewertung fest, dass dadurch die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse geschwächt ist. Können Sie hierzu einmal Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Döß, bitte.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Lenzen, für die Frage. – Ich denke, Ihnen werden jetzt verschiedene Kollegen antworten. Ich möchte noch kurz etwas zur Einordnung des Six-Minute-Walking-Tests und der Datenkorrektur – Sie haben es angesprochen – sagen. Wenn wir uns diese Daten anschauen, ist es sehr ungewöhnlich, dass ein an XLH erkrankter Patient an Baseline, der schon eine schwere Erkrankung hat, in sechs Minuten 860 Meter gehen kann. Da muss man sich aus Plausibilitätsgründen überlegen, inwieweit eine Korrektur hier tatsächlich gerechtfertigt ist, und unseres Erachtens ist das so, weil dieser Patient 8,6 Kilometer pro Stunde laufen würde. Das entspricht schon einem leichten Joggen. Ich halte es, ehrlich gesagt, schon allein aus diesen genannten Gründen für korrekturbedürftig, und das ist auch entsprechend gemacht worden. Ich glaube, zu den unerwünschten Ereignissen kann Frau Katzenmaier noch entsprechende Ausführungen machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Katzenmaier.

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Zu den unerwünschten Ereignissen möchte ich sagen, dass es sich hierbei lediglich um numerische Abweichungen handelt. Die Aussage der Ergebnisse und auch die Signifikanz ändern sich dadurch nicht. Also, wir haben nach wie vor keinen signifikanten Unterschied, wenn man sich den Burosumab-Arm und den Placeboarm anschaut. Diese Veränderungen oder die Änderungen dieser unerwünschten Ereignisse sind auf diese Datenbereinigung zurückzuführen. Das hatten wir in der Stellungnahme noch einmal adressiert, die kontinuierlich durchgeführt wurde. Daher sind auch diese unterschiedlichen Angaben entstanden. Wie gesagt, an der Aussage des Sicherheitsprofils von Burosumab ändert sich aber dadurch definitiv nichts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Katzenmaier. – Jetzt habe ich noch Herrn Maessen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Ich würde gern zu dem Thema Sechs-Minuten-Gehtest noch kurz ergänzen, dass bei diesem Patienten, um den es da geht – – Der hatte zu dem Baselinetest diesen Wert, der sehr schwierig nachzuvollziehen ist und eigentlich nur auf einem Fehler beruhen kann. Der hatte aber in seiner Run-In-Untersuchung zuvor einen Wert, der weit unterhalb dieser Normwerte lag, ich glaube von 460 Metern, die er an Gehstrecke

innerhalb dieser sechs Minuten zurücklegen konnte, was nach menschlichem Ermessen dafür spricht, dass es sich um Erhebungsfehler handelt. Das muss man schon berücksichtigen, wenn die Kommutation nur aufgrund dieses einen Wertes signifikant ist. Die ist, glaube ich, ein bisschen schwieriger. Wenn man den vermeintlichen 860-Meter-Weg berücksichtigt, dann wird es nicht signifikant. Ich glaube, gerade das Herausstreichen dieses Wertes macht das Ergebnis besser und plausibler; das möchte ich schon betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maessen. – Herr Lenzen, Frage beantwortet oder nicht?

**Herr Dr. Lenzen:** Noch nicht so ganz. Also, wie gesagt, das mit dem Six-Minute-Walking-Test, wenn da ein grob inplausibler Wert festgestellt wurde, das kann ich nachvollziehen. Aber noch einmal zu den unerwünschten Ereignissen: Wie kommt es, dass in den Studienberichten – es ist schön, dass sich dadurch die Signifikanz und grundsätzliche Aussagekraft nicht ändert – überhaupt zu diesen Änderungen? Ich kann mir das so schwer vorstellen, dass dann zwischen den unterschiedlichen Datenschnitten oder Versionen des Studienberichtes auf einmal unterschiedliche Ergebnisse dastehen. Das Data-Cleaning müsste doch schon vorher stattgefunden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Katzenmaier.

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Wie gesagt, dieses Data-Cleaning fand kontinuierlich statt, das heißt, nach Woche 24, nach Woche 48 und nach Woche 96. Wie ich schon gesagt habe, die Signifikanz ändert sich dadurch nicht. Uns liegt nicht zu jedem unerwünschten Ereignis die Information vor, welche Änderungen das waren. Insgesamt beeinflusst das aber das Gesamtbild nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen, okay?

**Herr Dr. Lenzen:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe auch noch eine Frage oder Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für die für uns doch sehr wichtigen Patienten Reported Outcomes Mittelwertdifferenzen mit Hedges'-g-Analysen eingereicht – teilweise gibt es da einige Unstimmigkeiten hinsichtlich des Zeitpunktes, aber jedenfalls sind sie eingereicht worden. In einem Fall ist die Hedges'-g-Schwelle nur sehr knapp verfehlt worden. Wir haben seitens des neuen Methodenpapiers des IQWiG, der Version 6.0, die Möglichkeit, uns Responderanalysen mit der Responder Schwelle 15 Prozent anzuschauen. Insbesondere dann, wenn wie in diesem Fall für die Tests keine validierten MIDs vorliegen, ist das ersatzweise möglich. Ich wollte anfragen, ob es Ihnen möglich ist, diese zeitnah nachzureichen.

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

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert, für die Frage. Hier würde ich zunächst an den Kollegen Schmidt weiterleiten. Grundsätzlich, wenn uns das möglich ist, können wir solche Daten sicherlich nachreichen.

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

**Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin):** Die Responderanalyse mit einer Schwelle von 15 Prozent wird ausdrücklich als Alternative angeboten, also nicht in dem Methodenpapier. Es spricht erst einmal nichts dagegen, die zu rechnen und nachzureichen. Allerdings gehe ich nicht davon aus, dass das nun einen signifikanten Unterschied zu der Bewertung mit dem Hedges'g machen wird. Aber natürlich spricht nichts gegen eine Nachreichung in dem Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, okay. Es liegt natürlich im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers, ob er es einreichen will oder nicht. Das war nur eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau. Ich würde es auch als Angebot werten; ob man ein Angebot annimmt oder nicht, das ist immer Ihre Sache. – Herr Lenzen, bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Noch eine Frage an den Hersteller, aber eher zur grundsätzlichen Studienplanung: Es fällt auf, die Patienten sind teilweise schon schwer betroffen, teilweise auch nicht, sind schon länger betroffen, haben durchaus relevante Einschränkungen in ihrem Alltag. Wir haben gerade diskutiert, dass das Serumphosphat einige Schwierigkeiten in der Aussagesicherheit nach sich zieht. Die Frage ist: Warum haben Sie in der Studie nicht auch die Lebensqualität erhoben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lenzen. – Herr Döb, bitte.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Lenzen, auch für diese Frage. – Hier gebe ich zunächst Frau Katzenmaier und wahrscheinlich auch an Dirk Maessen weiter.

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

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Das stimmt, die Lebensqualität wurde hier nicht erhoben, dafür wurden andere patientenberichtete Endpunkte erhoben, die auch die Krankheitsschwere ermitteln. – Soweit meine Aussage dazu. Herr Maessen kann vielleicht noch ergänzen.

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

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Ich denke, die Erhebung der allgemeinen Lebensqualität ist sicherlich etwas, was man in der Zukunft noch machen sollte; da stimmen wir Ihnen zu. Ich denke, es ist sinnvoll, hier auf laufende klinische Projekte auch in Deutschland zu verweisen, in denen genau solche Daten erhoben werden. Einer aus der Gruppe kann dazu sicherlich noch mehr sagen. Das sind schon wichtige Fragen. Für mich ist es aber genauso wichtig – Sie haben die 24 Wochen mehrfach angesprochen –, dass es leicht zu einer chronisch progressiven Erkrankung in einem relativ kurzen Zeitraum kommen kann, insbesondere bei den funktionellen Parametern, die sicherlich mit der Lebensqualität sehr stark korrelieren, die weiteren Verläufe der Datenschnitte nach 48 und 96 Wochen anzuschauen. Diese Patienten wurden übrigens alle nach Abschluss der Studie nach den 96 Wochen in Follow-up-Studien weiter beobachtet, um hier weitere Evidenz über die Zeit zu gewinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maessen. – Jetzt habe ich Frau Helfert, PatV.

**Frau Helfert:** Eine Frage an Herrn Professor Dr. Oheim: Sie schreiben in der Stellungnahme, dass Sie dafür plädieren, die Studie UX023-CL304 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Könnten Sie uns das noch einmal näher erläutern?

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

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Sehr gern. – Die Gründe, warum nur die 303 herangezogen wurde, sind klar dargelegt. Aus meiner Sicht ist die 304-Studie so wichtig, weil sie das Wirkpotenzial dieses Antikörpers in dieser sehr kurzen Zeit zeigt. Wir als Osteologen glauben oder sind davon überzeugt, dass vor allem Beschwerden des Bewegungsapparates der unteren Extremität viel mit der Mineralisationsstörung zusammenhängen, also weicher Knochen, der unter Last nachgibt; das macht Schmerzen, das macht Insuffizienzfrakturen, das macht Gelenkfehlstellungen, das macht dann Arthrosen etc. Also, diese Mineralisationsstörung des Knochens ist ein fundamentales Problem aus orthopädisch-unfallchirurgisch/osteologischer Sicht.

In dieser Studie konnte gezeigt werden – also kleine Fallzahl, 10 Patienten –, dass innerhalb dieser kurzen Zeit in 24 Wochen das Mineralisationsdefizit um die Hälfte gesenkt werden konnte, sprich: Wir haben mineralisierten Knochen und nicht mineralisierten Knochen, und nach der Behandlung mit Burosumab ist der nicht mineralisierte Knochen zur Hälfte mineralisiert. Das zeigt aus unserer Sicht, dass dieser Pathomechanismus, warum wir sagen, Phosphat ist wichtig – Phosphat ist für die Mineralisation wichtig. Dass das bei der Verbesserung der Mineralisation gut hilft, zeigt diese Studie anhand kleiner Fallzahl. Mir ging es dabei um den Wirkmechanismus, um zu zeigen, dass das ein potentes Medikament ist und genau, wenn wir diese Fragestellung haben, uns das sehr helfen kann. – Das war meine Idee dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oheim. – Frau Helfert, ist das okay?

**Frau Helfert:** Das ist soweit beantwortet. – Kann ich noch eine Frage anschließen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Frau Helfert:** Dann fände ich es interessant – Das ist eine Frage an die Kliniker, das kann Herr Dr. Seefried oder vielleicht auch Herr Professor Dr. Oheim beantworten, auch der Pharmaunternehmer hatte etwas dazu geschrieben: Inwieweit sehen Sie eine Zielerreichung des Phosphatwertes im unteren Normbereich als korrekt oder adäquat an? Dazu gab es auch Veränderungen im Laufe der Burosumab-Therapie. Das fände ich noch interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte? – Herr Seefried? – Sie haben sich zuerst bewegt.

**Herr Dr. Seefried (MCW):** Vielen Dank für die Frage. Tatsächlich wissen wir das nicht abschließend, aber wir können davon ausgehen – Man kann lange über Phosphatversorgung sprechen, aber die Phosphatversorgung in unseren westlichen Ländern ist ohnehin überdurchschnittlich hoch, und damit sind auch Normwerte, die wir haben, eher

hoch angesiedelt. Das heißt, wir können im Moment davon ausgehen, dass für den Organismus tatsächlich ein Angeben in dem unteren Normbereich ausreichend ist, um eine suffiziente Phosphatversorgung zu gewährleisten. Das knüpft im Prinzip an diese Studie an, die gerade angesprochen wurde, die 304, was Ralf Oheim schon gesagt hat. Offensichtlich reicht das, und die Studie zeigt, dass wir damit tatsächlich dieses Mineralisationsdefizit doch relativ effizient und geradlinig ausgleichen können. Das heißt, es kommt in relativ überschaubarer Zeit zu einer Kompensation des Mineralisationsdefizits. Wenn man diese beiden Datenpunkte zusammennimmt, können wir mit Stand heute davon ausgehen, dass ein Anheben in den unteren Normbereich durchaus dahin gehend suffizient ist. Es wird wesentlich sein, das zukünftig zu korrelieren, wirklich mit weiteren Lebensqualitätsdaten. Herr Maessen hat das schon angesprochen. Diese Untersuchungen sind unterwegs, wie es damit unter der Stabilisierung des Knochens zu einer Verbesserung der Funktionalität und letzten Endes in der Konsequenz auch in der Lebensqualität kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oheim, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Ich wollte vielleicht ergänzend dazu noch einmal klarmachen: Die neue Therapie mit Burosumab ist tatsächlich ein Paradigmenwechsel. Ich glaube, wir würden alle sagen, dass es gut ist, wenn der Phosphatwert grundsätzlich im physiologischen Bereich liegt. Mit der konventionellen Therapie, das heißt mit der Phosphatgabe, erreichen wir das kaum. Wenn wir das als Ziel ausgeben würden, dann würden wir so viel Phosphat geben müssen, dass wir damit den Patienten massiv schädigen, vor allem die Niere schädigen. Wir haben die hohen FGF-23-Werte, das Phosphat läuft immer wieder durch die Niere, und je mehr wir oben hineinkippen, desto mehr läuft durch die Niere. Wenn wir jetzt aber ein Medikament haben, das spezifisch diesen Treiber dieses Mühlrades bremst, dann wird es realistisch, und dann können wir in den physiologischen Bereich kommen. Unsere Annahme ist, dass physiologische Serumphosphatwerte gut sind. Das ist mit Burosumab erstmals möglich, ohne diese hohen Phosphatdosen geben zu müssen. Damit ist das sicherlich die erste Idee, dass sich das auf viele Dinge positiv auswirkt, wenn man es schafft, den Phosphatwert im physiologischen Bereich zu halten. Das ist die Grundannahme, und das war vorher nicht wirklich möglich, aber es sollte auch keiner versuchen, weil man dann wirklich die Niere schädigt. Das ist, glaube ich, so ein bisschen, warum das mit Burosumab anders ist, was vorher unter konventioneller Therapie kein Ziel war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oheim. – Herr Professor Ketteler, das Stichwort Niere ist gefallen. Da schaue ich ganz fixiert in Ihre Richtung. Ergänzungen oder alles korrekt? Oben hineinkippen, durchlaufen, unten wieder raus.

**Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN):** Wenn zu viel unten rauskommt, ist es auch schlecht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Umso älter wir werden, umso größer ist das Problem. – Okay. Nichts hinzuzufügen. – Frau Helfert, Frage beantwortet? – Danke. – Dann habe ich jetzt noch Herrn Maessen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Ich würde gerne bezüglich der Frage von Frau Helfert noch kurz ergänzen. Das ist genau die Diskussion, die wir gerade hatten, wann der Phosphat Spiegel gemessen wird, was notwendig ist, um die Sicherheit für den Patienten zu optimieren. Es ist

im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der EMA sehr stark herausgekommen, dass der Phosphatwert im unteren Normbereich eingestellt werden soll, um alle möglichen Risikokonstellationen, die zu einer erhöhten Phosphatkonzentration, erst im Serum, später auch im Urin führen, zu vermeiden. Das ist ein Sicherheitsfaktor, der versucht, diese Balance aufrechtzuerhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maessen. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Keine? – Nein. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – ich nehme an, Herr Döb, Sie machen das – die Möglichkeit geben, die zurückliegende exakt eine Stunde noch einmal im Wortprotokoll zu rekapitulieren und mit Unterstreichungen und Gelbungen die wesentlichen Punkte hervorzuheben. Dann können wir die Anhörung beenden. – Herr Döb, bitte schön.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Möglichkeit und danke auch an die Diskutanten für die Diskussion, die wir führen konnten. Wir haben in der kurzen Zeit doch viele Punkte aufgegriffen, auch von den Klinikern viel gehört, was das Thema Behandlungsbedürftigkeit angeht, Serumphosphat. Herr Kobza, mit Ihnen konnten wir noch einmal das Thema der Zielpopulation diskutieren. Herr Lenzen hat die Punkte unerwünschte Ereignisse, Six-Minute-Walking-Test noch einmal diskutiert. Ich glaube, dazu konnten wir einiges sagen. Frau Helfert, vielen Dank an Sie, noch einmal die 304-Daten als wesentlichen Parameter nachzufragen. Wir müssen – das Angebot geht jetzt an Frau Wenzel-Seifert – noch einmal diskutieren – dazu würden wir uns im Nachgang mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss kurz abstimmen –, wie eine mögliche Nachreichfrist ist.

Insofern will ich zusammenfassen: Wir haben mit Burosumab einen Wirkstoff in der Versorgung der betroffenen XLH-Patienten, der – das haben wir in überragender Weise ausreichend diskutiert – auch die Phosphathomöostase wiederherstellen kann, als Voraussetzung sozusagen der Wiederherstellung der funktionellen Aspekte dieser Patienten. Ich will auch noch einmal auf den Umstand eingehen, dass wir die Daten zum Datenschnitt 48 und 96 Wochen zur Auswertung tatsächlich heranziehen sollten. Wir haben auch über den Fakt der Datenkorrektur ausführlich diskutiert. Ich will noch einmal sagen, dass aus Plausibilitätsgründen ein schwer erkrankter Patient mit XLH mit einer Wahrscheinlichkeit – ich sage das einmal tatsächlich – gegen Null nicht in der Lage ist, eine so lange Gehstrecke zurückzulegen. Also, das nur als Anregung für die weitere Diskussion im Unterausschuss. Daraus folgernd ergibt sich im patientenrelevanten Endpunkt des Six-Minute-Walking-Tests auch eine signifikante Verbesserung, wie sie in den Datenschnitten 48 und 96 Wochen entsprechend korrigiert werden und unserer Ansicht nach damit eingehend ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Betroffenen. Noch einmal die ausdrückliche Bitte, das zu berücksichtigen.

Zur Serumphosphatkonzentration als primären Endpunkt der Studie 303 möchte ich auch noch kurz Stellung nehmen. Wir haben in der Studie gesehen, dass über 92 Prozent oder fast 92 Prozent der Erwachsenen mit XLH bereits eine Phosphatsupplementation von mindestens einem Jahr vor Studienbeginn erhalten haben. Es wiesen alle Studienteilnehmer trotzdem eine chronische Hypophosphatämie und die damit assoziierten charakteristischen Folgeerscheinungen der XLH-Erkrankung auf. Unserer Meinung nach wird das Nichtansprechen, insbesondere bei dem Vergleich der Serumphosphatkonzentration bei diesen Patienten, die unmittelbar vor Studienbeginn noch einmal eine Phosphatgabe erhielten, und den Studien, die kein Phosphat zu sich nahmen, deutlich.

All die diskutierten Parameter und Dinge, die wir jetzt hatten, zeigen für uns sehr deutlich, dass Serumphosphatkonzentration im Blut der Parameter zur Einstellung der Patienten – – Das haben die Kliniker bestätigt, es ist ein Paradigmenwechsel in der Form der Behandlung dieser Patienten erfolgt. Den im Falle der XLH-patientenrelevanten primären Endpunkt der Phosphatkonzentration im unteren Normlevel bitten wir aus den hier diskutierten Gründen zu berücksichtigen. – Das war meine Zusammenfassung. Vielen Dank an alle Beteiligten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Döb, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an Ihr Team und an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Nur eine Anmerkung: Wenn Sie noch die von Frau Wenzel-Seifert angesprochenen Daten nachreichen wollten, dann bitte bis Montag in einer Woche, weil wir danach sofort in die AG und in die Unterausschussberatung gehen, wo wir ein ganz enges Zeitfenster haben. Herzlichen Dank. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen und die adressierten Daten, die Sie noch nachreichen können, sind selbstverständlich nur ein Angebot; das ist ganz klar. Aber, wie gesagt, ein invitatio ad offerendum sollte man üblicherweise nach besten Kräften zu erfüllen versuchen. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Resttag. Die Anhörungen sind für heute durch. Ganz herzlichen Dank, damit ist die Sitzung für heute geschlossen. Noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:06 Uhr