

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])
Kyowa Kirin GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse der Studie BUR-CL207.....	15
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper (engl.: <i>anti-drug antibody</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Anteroposterior
ATP	Adenosintriphosphat
ALP	Alkalische Phosphatase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Einheitliche Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (engl.: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DGPAED	Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EG	EU-Kinderverordnung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Ende der Behandlung (engl.: <i>End of Treatment</i>)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HFI	hereditärer Fruktoseintoleranz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
iPTH	Intaktes Parathormon (engl.: <i>Intact Parathyroid Hormone</i>)
KI	Konfidenzintervall
LLN	Untere Grenze des Normalbereichs (engl.: <i>lower limit of normal</i>)
LS	Least Squares
MW	Mittelwert
PHEX	Phosphat-regulierendes X-gebundenes Endopeptidase-Homolog (engl.: <i>Phosphate regulating endopeptidase X-linked</i>)
PT	Bevorzugter Term nach MedDRA (engl.: <i>Preferred Term</i>)
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RR	Relatives Risiko
RSS	Rickets Severity Score
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl.: <i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschte Ereignisse
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i>)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kyowa Kirin Holdings B.V.
Anschrift:	Bloemlaan 2 2132NP Hoofddorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Burosumab
Handelsname:	Crysvita®
ATC-Code:	M05BX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38635
Pharmazentralnummer (PZN)	13654878 13654855 13654861 19233184 19233190 19233209
ICD-10-GM-Code	E83.3
Alpha-ID	I125310 ^a
a: es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code E83.3 vor.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.	Säuglinge (≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) 29.05.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.	Kinder ($\geq 1 - < 18$ Jahre) 19.02.2018
	Erwachsene (≥ 18 Jahre) 30.09.2020
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.	25.07.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Säuglinge mit XLH (≥ 1 Monat – < 1 Jahr)	Eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der beiden durchgeführten Beratungsgespräche 2017-B-176 und 2020-B-003 am 08.11.2017 und 11.03.2020 legte der G-BA für die Altersgruppe der Kinder ab einem Jahr mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) eine Behandlung mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest. Der G-BA geht des Weiteren davon aus, dass zusätzlich zu der Phosphatsubstitution auch eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) bei Kindern mit XLH als Vergleichstherapie indiziert ist.

Sowohl die deutsche S1-Leitlinie „Hereditäre Hypophosphatämische Rachitiden“ als auch die europäischen Leitlinien bestätigen, dass nach aktuellen Therapiestandard auch für die Patientenpopulation der Neugeborenen und Säuglinge mit einem Alter von >1 Monat bis unter einem Jahr eine Phosphatsubstitution in Kombination mit einer Vitamin-D-Substitution begonnen werden sollte.

Auf Basis desselben zugrunde liegenden Pathomechanismus, des chronisch-progredienten Krankheitsverlaufs der XLH und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien lässt sich deshalb die Phosphatsubstitution in Kombination mit einer Vitamin-D-Substitution als adäquate zVT auf die vorliegende Patientenpopulation von Patienten mit XLH im Alter zwischen ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr übertragen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) (Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-783) hat der G-BA in der finalen Beschlussfassung eine „Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination“ als Vergleichstherapie für die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern ab einem Jahr und röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung bestätigt. Als Evidenzbasis zur Herleitung der zVT referenziert der G-BA die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019, welche Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit XLH beinhaltet. Sowohl die Leitlinie Haffner *et al.*, 2019, als auch die aktualisierte Leitlinie Haffner *et al.*, 2025, empfehlen auch für die Behandlung von Kindern mit XLH im Alter von unter einem Jahr als medikamentöse Therapie eine Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol).

Damit erfüllt die angegebene zVT „Phosphatsubstitution und die zusätzliche Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol)“ die Kriterien 1 und 4 nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA für die Herleitung der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die

Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Arzneimittel Crysvida[®] enthält den Wirkstoff Burosumab, einen rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörper gegen FGF23. Burosumab ist seit Februar 2018 zur Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen. Im September 2020 wurde das Anwendungsgebiet auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) erweitert.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Erweiterung der Zulassung des Wirkstoffes Burosumab (Crysvida[®]) auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH. Ziel ist die Ableitung des Zusatznutzens der Burosumab-Therapie gegenüber der zVT bestehend aus einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D.

Hierfür werden im vorliegenden Dossier zum einen die zulassungsbegründende, einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 herangezogen, die die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Patienten im Alter von < 1 Jahr untersucht hat. Zum anderen erfolgt eine Bewertung auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten mit XLH im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt und bereits für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Altersgruppe herangezogen wurde. Die Darstellung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit/Verträglichkeit.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie UX023-CL301 auf die < 1 -jährigen Patienten diskutiert. Die Studie wurde bei XLH-Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt und zeigt die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Burosumab mit der durch den G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet definierten zVT, bestehend aus einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D. Die Ergebnisse der durchgeführten RCT UX023-CL301 wurden bereits im Rahmen einer früheren Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt und durch den G-BA bewertet. Für die genannte Altersgruppe wurde der Therapie mit Burosumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sowie in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von älteren auf jüngere Populationen übertragen werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragbarkeit von Evidenz zwischen Altersgruppen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert.

Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist eine angemessene Vergleichbarkeit der betroffenen Populationen. Dieses Konzept der Vergleichbarkeit basiert auf folgenden Kriterien:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird die Vergleichbarkeit der relevanten Populationen im Hinblick auf diese Kriterien diskutiert.

Kriterium 1: Burosumab wirkt identisch bei Patienten mit XLH unterschiedlicher Altersstufen

Bei allen Altersgruppen, die mit Burosumab behandelt werden, liegt derselbe krankheitsverursachende Gendefekt vor, eine Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen (Phosphat-regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom). Mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich somit nur um eine Erweiterung der Patientenpopulation um eine jüngere Altersgruppe, sodass die Therapie mit Burosumab frühestmöglich initiiert werden kann, um Folgeschäden hocheffektiv zu verhindern (siehe Modul 3).

Die *PHEX*-Mutation führt zu einer erhöhten Expression und Aktivität des phosphaturischen Faktors Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23), einem zentralen Regulator der Serumphosphat-Homöostase. Die Akkumulation von FGF23 bewirkt in den proximalen Nierentubuli eine verminderte Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Cotransportersystems, was zu einer gesteigerten renalen Phosphatausscheidung und einer ausgeprägten Hypophosphatämie führt. Zusätzlich hemmt FGF23 die Bildung von Calcitriol durch Hemmung der 1- α -Hydroxylase und Stimulation der 24- α -Hydroxylase, was den Calcitriol-Katabolismus fördert. Diese Mechanismen führen zu einer reduzierten intestinalen Absorption von Phosphat und Calcium und beeinträchtigen dadurch die lebenslange Mineralisierung von Knochen sowie dentalen Hartgeweben. Die Folge sind die zentralen Symptome der XLH wie Rachitis-bedingte Skelettdeformationen, Osteomalazie, Wachstumsstörungen der langen Röhrenknochen, Gangstörungen, strukturelle Zahndefekte und disproportionierte Kleinwuchs.

Burosumab (Crysvita®) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1, der spezifisch an FGF23 bindet und dessen überschüssige biologische Aktivität hemmt. Dadurch wird die tubuläre Rückresorption von Phosphat gesteigert, die Bildung von Calcitriol gefördert und die intestinale Absorption von Calcium und Phosphat verbessert. Diese Effekte tragen bereits innerhalb weniger Tage zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase und zur Förderung der Knochenmineralisierung bei.

Daten aus klinischen und präklinischen Studien zeigen, dass die Phosphat-regulierenden Mechanismen bereits im frühen Säuglingsalter funktionell ausgereift und hochaktiv sind. Bei gesunden Säuglingen unter 6 Monaten übersteigt die renale tubuläre Phosphatrückresorption die Werte älterer Kinder und Erwachsener, was mit den höheren physiologischen Serumphosphatspiegeln in dieser Entwicklungsphase übereinstimmt. Auch das Skelettsystem ist funktionell weit entwickelt: Die Wachstumsfuge im Säuglingsalter ist hochaktiv, mit beschleunigter Phosphatintegration und Chondrozytenhypertrophie im Vergleich zu älteren Kindern. Parallel dazu sind Vitamin-D-Stoffwechsel und intestinale Mineralstoffaufnahme im frühen Säuglingsalter robust. Die Umwandlung von 25(OH)D zu Calcitriol erfolgt bereits ab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dem ersten bis zweiten Lebensmonat effizient, mit höheren Calcitriolspiegeln als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die intestinale Resorption von Calcium und Phosphat ist ab der vierten Lebenswoche wirksam und steigt proportional zu den Calcitriolspiegeln. Insgesamt zeigen die Studien, dass renale, skelettale und intestinale Signalwege, die für den Wirkmechanismus von Burosumab relevant sind, bereits im frühen Säuglingsalter physiologisch ausgereift und funktionsfähig sind, sodass keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Patienten im Alter von < 1 Jahr und älteren Patientengruppen zu erwarten sind.

Da die Burosumab-Dosierung im Rahmen der Behandlung individuell, basierend auf dem Therapieansprechen, titriert wird, sind potenzielle Unterschiede in der Pharmakokinetik und Wirksamkeit zwischen den Altersgruppen von geringerer Relevanz und nicht zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der XLH ist bei Patienten unterschiedlicher Altersstufen vergleichbar

Die XLH ist eine chronische, progrediente und multisystemische Erkrankung mit einheitlicher genetischer Ursache: Einem Defekt im *PHEX*-Gen. Dieser Gendefekt ist bereits pränatal vorhanden und bleibt lebenslang bestehen. Da die < 1 -jährigen Kinder der Zielpopulation denselben *PHEX*-Defekt aufweisen wie die ≥ 1 bis < 18 -jährigen Kinder und Jugendlichen im zugelassenen Anwendungsgebiet, ist ein vergleichbarer Verlauf der Krankheitsprogression zu erwarten.

Bereits im frühesten Kindesalter zeigen sich die Auswirkungen der XLH in Form von Wachstumsretardierungen und ersten Skelettdeformitäten, die teilweise nur durch belastende orthopädische Eingriffe korrigiert werden können. Eine aktuelle Studie von Przygodda *et. al.*, 2026 zeigt, dass XLH-Patienten bereits bei Geburt Körperproportionen aufweisen, die von der Norm abweichen. Insbesondere zeigt sich eine reduzierte Körperlänge im Verhältnis zu Körpergewicht und Kopfumfang. Das Risiko für eine unterdurchschnittliche Körpergröße bei Geburt ist bei XLH-Patienten im Verhältnis zu gesunden Säuglingen um das 2,5-Fache erhöht. Im weiteren Verlauf der körperlichen Entwicklung bleibt das Wachstum vermindert, wobei sich die Disproportion zwischen Körperlänge und Kopfumfang im frühen Kindesalter deutlich verstärkt. Auch die durch niedrige Serumphosphatspiegel bedingte Hypomineralisation neu gebildeter Knochen führt bereits bei Säuglingen zu leichten Verkrümmungen der unteren Extremitäten, die sich mit zunehmender Belastung zu schweren Fehlstellungen wie O-Beinen (Genua vara) oder X-Beinen (Genua valga) entwickeln und mit Ganganomalien und Knochenschmerzen verbunden sind. Analog zu den skelettalen Veränderungen wirkt sich die chronische Hypophosphatämie auch auf die Zahnentwicklung aus, die für die Milchzähne bereits pränatal und für die Zähne des bleibenden Gebisses ab dem Zeitpunkt der Geburt beginnt. In diesen frühen Entwicklungsphasen erfolgt die entscheidende Mineralisation der dentalen Hartgewebe, die einen maßgeblichen Einfluss auf die spätere Zahnstruktur hat und bei der XLH infolge der verminderten Phosphatverfügbarkeit grundlegend gestört ist. Die in diesem Zeitfenster entstehenden Störungen der Mineralisation prägen die Struktur der Zahnhartgewebe dauerhaft. Dadurch wird die Entstehung von Zahnabszessen sowie abnormen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zahnschmelzbildungen begünstigt. Die gestörte Mineralisation betrifft dabei nicht nur den Zahnschmelz, der keinerlei zelluläre Reparaturfähigkeit besitzt, sondern insbesondere auch das Dentin, das infolge der verminderten Phosphatverfügbarkeit dünn, unzureichend mineralisiert und strukturell instabil ausgebildet wird. Auch der Wurzelzement weist lediglich eine begrenzte regenerative Kapazität auf. Histologisch ist das Auftreten von interglobulärem Dentin charakteristisch, was auf eine Hemmung der Mineralisationsfronten infolge von Hypophosphatämie, erhöhten Mineralisationsinhibitoren und reduzierter $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Aktivität hinweist. Diese strukturellen Zahndefekte führen bereits im Säuglings- und frühen Kindesalter zu einer erhöhten Anfälligkeit für spontane dentale Abszesse, die auch ohne vorausgehende Karies auftreten können, sowie zu vergrößerten Pulpakammern, verzögertem Zahndurchbruch und Schmelzfrakturen. Die resultierenden Schmerzen, wiederholten dentalen Eingriffe und funktionellen Einschränkungen können die Nahrungsaufnahme erschweren und sind mit einer verminderten mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie psychosozialen Belastungen verbunden, die insbesondere bei Kindern und Jugendlichen die soziale und schulische Integration beeinträchtigen können. Zusammen mit den skelettalen Deformitäten tragen diese Manifestationen bereits im frühen Lebensalter erheblich zur Krankheitslast bei. Die täglichen Schmerzen und die körperlichen Behinderungen führen schon in sehr jungen Jahren zu erheblichen Beeinträchtigungen und Einschränkungen im Alltag.

Bei einem natürlichen Verlauf der XLH ohne ausreichende therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden ausgeprägter, je älter ein Patient wird. Da die im Kindesalter erworbenen Deformitäten mit Abschluss des Wachstums irreversibel sind und deren Ausprägung in negativem Zusammenhang mit dem Diagnosealter steht, ist ein frühzeitiger Therapiebeginn essenziell, um die Manifestation und das Fortschreiten krankheitsbedingter Komplikationen zu verhindern. Dies gilt auch für die Zahnentwicklung, da die Mineralisation der dentalen Hartgewebe überwiegend pränatal sowie in den ersten Lebensjahren erfolgt und strukturelle Defizite, die in diesem Zeitraum entstehen, dauerhaft bestehen bleiben. Eine verzögerte Diagnosestellung und Therapieeinleitung erhöht daher nicht nur das Risiko irreversibler skelettaler Schäden, sondern auch das Auftreten persistierender dentaler Defekte mit langfristigen funktionellen und lebensqualitätsrelevanten Konsequenzen.

Mehrere Studien belegen, dass eine frühzeitige Therapie im Säuglingsalter mit besseren Ergebnissen hinsichtlich des Wachstums, biochemischer Parameter und radiologischer Befunde assoziiert ist. In der Studie BUR-CL207 wurden für 6 Patienten bereits vor Studienbeginn XLH-bezogene Symptome berichtet. Bei allen 6 Patienten wurden die ersten Symptome innerhalb der ersten 7 Lebenswochen berichtet. Diese Beobachtungen indizieren den frühen Krankheitsbeginn der XLH und stützen die klinische Begründung für einen frühzeitigen Therapiebeginn bei Säuglingen im Alter von < 1 Jahr. Weiterhin unterstreichen diese Beobachtungen die Bedeutung der Behandlung des Phosphatmangels und niedrigen Calcitriol-Spiegels mit Burosumab in dieser Altersgruppe, um den Progress hochgradig beeinträchtigender Skelettdeformitäten so früh wie möglich zu verhindern bzw. zu verzögern.

Zusammenfassend ist zwar ein altersabhängiges Erscheinungsbild der XLH zu erwarten, wobei die Unterschiede durch den fortschreitenden Krankheitsverlauf bedingt und zu erklären sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zugrundeliegende Pathophysiologie, der *PHEX*-Funktionsverlust und die daraus resultierende Hypophosphatämie, sowie die klinische Progression sind bei XLH-Patienten unabhängig vom Alter vergleichbar. Skeletale und dentale Manifestationen sind bereits ab Geburt in Ansätzen vorhanden, wobei ihre Ausprägung mit zunehmendem Alter deutlich zunimmt.

Das Kriterium 2 zur Vergleichbarkeit des Erscheinungsbildes ist somit erfüllt.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab sind bei XLH-Patienten unterschiedlicher Altersstufen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie BUR-CL207 im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden ausführlich in Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht der zentralen Studienergebnisse ist in Tabelle 1-7 enthalten. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird darüber hinaus die Übertragbarkeit von Studienergebnissen aus der älteren XLH-Patientenpopulation diskutiert.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse der Studie BUR-CL207

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	Es sind keine Todesfälle während des Studienzeitraums aufgetreten.	
Morbidität		
Rachitissymptomatik		
Rickets Severity Score (RSS)		
Absolute Veränderung des RSS zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	13 -2,77 (1,615) [-3,75; -1,79] < 0,001
	Hedges‘ g ^a [95%-KI]	2,08 [1,31; 3,20]
Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1	n/n (%) ^b	11/13 (84,6)
Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (RSS = 0)	n/n (%) ^b	0/13 (0)
Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score		
RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	15 1,87 (0,352) [1,67; 2,06] < 0,001
	Hedges‘ g ^c [95%-KI]	5,01 [3,55; 8,06]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
Anteil an Patienten mit einem RGI C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten	n/n (%) ^d	13/15 (86,7)
Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) 95%-KI	14 11,86 (2,107) [10,64; 13,07]
Absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	14 -0,13 (0,752) [-0,57; 0,30] 0,522
	Hedges' g ^a [95%-KI]	0,14 [-0,30; 0,61]
Absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm) zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) 95%-KI	16 3,45 (1,419) [2,69; 4,21]
Fontanellenschluss zu Woche 48/ EOT		
Posteriore Fontanelle	Geschlossen n/N (%) Offen n/N (%) n.b. n/N (%)	16/16 (100) 0/16 (0) 0/16 (0)
Anteriore Fontanelle	Geschlossen n/N (%) Offen n/N (%) n.b. n/N (%)	12/16 (75) 4/16 (25) 0/16 (0)
Sphenoide Fontanelle	Geschlossen n/N (%) Offen n/N (%) n.b. n/N (%)	16/16 (100) 0/16 (0) 0/16 (0)
Mastoide Fontanelle	Geschlossen n/N (%) Offen n/N (%) n.b. n/N (%)	16/16 (100) 0/16 (0) 0/16 (0)
Klinisch signifikante Einsenkungen oder Vorwölbungen	Ja n/N (%) Nein n/N (%) n.b. n/N (%)	1/16 (6,3) 14/16 (87,5) 1/16 (6,3)
Serumphosphat		
Absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	15 0,571 (0,3784) [0,361; 0,780] < 0,001
	Hedges' g ^a [95%-KI]	1,309 [0,826; 1,997]
1,25(OH)₂D		
Absolute Veränderung des 1,25(OH) ₂ D-Levels (pg/mL) im Serum zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	14 8,43 (46,801) [-18,59; 35,45] 0,512

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
	Hedges' g ^a [95%-KI]	0,21 [-0,63; 1,10]
ALP		
Absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) [95%-KI] p-Wert	15 -189,9 (293,63) [-352,5; -27,3] 0,025
	Hedges' g ^a [95%-KI]	0,7 [0,3; 1,2]
Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels		
Absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) 95%-KI	15 -4,1 (33,99) [-23,0; 14,7]
Absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	n MW (SD) 95%-KI	12 -26,47 (42,769) [-53,64; 0,71]
Sicherheit		
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten		
Anzahl der Patienten mit UE	n/N (%)	16/16 (100)
Anzahl der Patienten mit SUE	n/N (%)	2/16 (12,5)
Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden ^c		
Grad 1 (mild)	n/N (%)	5/16 (31,3)
Grad 2 (moderat)	n/N (%)	10/16 (62,5)
Grad 3 (schwer)	n/N (%)	1/16 (6,3)
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	n/N (%)	0/16 (0)
Grad 5 (Tod)	n/N (%)	0/16 (0)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	n/N (%)	1/16 (6,3)
Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)	n/N (%)	15/16 (93,7)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch oder Studienabbruch führten	n/N (%)	0/16 (0)
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	15/16 (93,8)
Nasopharyngitis	n/N (%)	7/16 (43,8)
Rhinitis	n/N (%)	7/16 (43,8)
Infektion der oberen Atemwege	n/N (%)	6/16 (37,5)
COVID-19	n/N (%)	5/16 (31,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
Bronchiolitis	n/N (%)	3/16 (18,8)
Windpocken	n/N (%)	3/16 (18,8)
Konjunktivitis	n/N (%)	2/16 (12,5)
Ohreninfektion	n/N (%)	2/16 (12,5)
Gastroenteritis	n/N (%)	2/16 (12,5)
Otitis media	n/N (%)	2/16 (12,5)
Roseola	n/N (%)	2/16 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	n/N (%)	12/16 (75,0)
Fieber	n/N (%)	12/16 (75,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	n/N (%)	9/16 (56,3)
Obstipation	n/N (%)	4/16 (25,0)
Erbrechen	n/N (%)	3/16 (18,8)
Abdominalschmerz	n/N (%)	2/16 (12,5)
Diarrhoe	n/N (%)	2/16 (12,5)
Zahnen	n/N (%)	2/16 (12,5)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	8/16 (50,0)
Parathormon im Blut erhöht	n/N (%)	4/16 (25,0)
Vitamin D erniedrigt	n/N (%)	4/16 (25,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	n/N (%)	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	n/N (%)	6/16 (37,5)
Husten	n/N (%)	4/16 (25,0)
Rhinorrhoe	n/N (%)	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	n/N (%)	5/16 (31,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	n/N (%)	4/16 (25,0)
Sturz	n/N (%)	2/16 (12,5)
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	n/N (%)	3/16 (18,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	n/N (%)	2/16 (12,5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	2/16 (12,5)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	1/16 (6,3)
Kraniosynostosis	n/N (%)	1/16 (6,3)
Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
Gesamte SOC	n/N (%)	1/16 (6,3)
Kraniosynostosis	n/N (%)	1/16 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	n/N (%)	1/16 (6,3)
Gelenksluxation	n/N (%)	1/16 (6,3)
Anti-Drug-Antikörper		
Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern zu Woche 48/ EOT	Positiv n/N (%)	1/16 (6,3)
	Negativ n/N (%)	0/16 (0)
	Nicht eindeutig n/N (%)	14/16 (87,5)
	Unbekannt n/N (%)	0/16 (0)

a: Der Behandlungseffekt zu Woche 48/EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges‘ g quantifiziert.

b: In die Berechnung des Anteils an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt bzw. mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (RSS = 0) gingen nur Studienteilnehmer ein, für die zu Baseline einen RSS-Gesamtscore von ≥ 1 ermittelt wurde. Diese Patienten bilden die Grundgesamtheit der Analyse.

c: Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde durch die Differenz der Mittelwerte gegenüber dem Nulleffekt sowie den entsprechend berechneten Effektstärkemaß Hedges‘ g quantifiziert.

d: In die Berechnung des Anteils der Patienten mit einem RGI-C-Gesamtscore von ≥ +2 Punkten zu Woche 48/ EOT wurden ausschließlich Studienteilnehmer einbezogen, die zu dieser Visite beurteilt wurden. Die zugrunde liegende Grundgesamtheit umfasst somit nur die Patienten, für die eine Bewertung zum Zeitpunkt der Visite zu Woche 48/ EOT vorliegt.

e: Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE Version 5.0.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität**Anzahl der Todesfälle**

Bei den < 1 -jährigen Patienten der Studie BUR-CL207 sowie bei der älteren Patientenpopulation im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren (Studie UX023-CL301) sind während der Studienzeiträume keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Rachitissymptomatik

In Studie BUR-CL207 wurde die Veränderung der Rachitissymptomatik zwischen Baseline und Woche 48/ EOT anhand des RSS- und RGI-C-Gesamtscores beurteilt. Für die Gesamtpopulation zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Rachitissymptomatik unter der Burosumab-Therapie: Der RSS-Gesamtscore verringerte sich im Mittel um -2,77 Punkte (SD = 1,615; [95 %-KI] = [-3,75; -1,79]; $p < 0,001$), mit einem Hedges' g von 2,08 ([95 %-KI] = [1,31; 3,20]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Bei 84,6 % der Patienten (11 von 13) wurde eine Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt erreicht. Die Analyse des RGI-C-Gesamtscores zu Woche 48/ EOT ergab für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik gegenüber dem Nulleffekt mit einem Mittelwert von 1,87 Punkten (SD = 0,352; [95 %-KI] = [1,67; 2,06]; $p < 0,001$) und einem Hedges' g von 5,01 ([95 %-KI] = [3,55; 8,06]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Bei 86,7 % der Patienten (13 von 15) wurde ein RGI-C-Gesamtscore von $\geq +2$ Punkten erzielt, was einer erheblichen Verbesserung der Rachitissymptomatik entspricht.

Diese Ergebnisse belegen bei < 1 -jährigen Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Rachitissymptomatik unter Burosumab. Diese positive Wirkung korrespondiert mit der Abnahme des Schweregrads der Rachitissymptomatik bei älteren Kindern und Jugendlichen (≥ 1 bis < 18 Jahre). In dieser Altersgruppe zeigte die Analyse der Änderung des RSS-Gesamtscores zu Woche 64 in der Studie UX023-CL301 eine LS-Mittelwertdifferenz von -1,21 Punkten ([95 %-KI] = [-1,59; -0,83]; $p < 0,0001$) mit einem Hedges' g von -1,119 ([95 %-KI] = [-1,710; -0,529]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. Die Analyse der Änderung des RGI-C-Gesamtscores zu Woche 64 ergab eine LS-Mittelwertdifferenz von 1,02 Punkten ([95 %-KI] = [0,72; 1,33]; $p < 0,0001$) mit einem Hedges' g von 1,600 ([95 %-KI] = [1,023; 2,178]). Auch hier lag zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Eine erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik ($\geq +2$ Punkte) konnte in der Studie UX023-CL301 bei 86,2 % der Patienten der Burosumab-Gruppe erzielt werden, was einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der zVT entspricht (RR = 4,598; [95 %-KI] = [2,203; 9,596]; $p < 0,0001$). Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zur Rachitissymptomatik eine konsistente Wirksamkeit von Burosumab über verschiedene Altersgruppen hinweg.

Wachstumsparameter

Das Wachstum der < 1 -jährigen Patienten unter Burosumab wurde in der Studie BUR-CL207 anhand der Körperlänge im liegenden Zustand, des Körpergrößen-z-Scores, des Kopfumfangs sowie der Fontanellenentwicklung beurteilt. Zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte sich unter Burosumab für die Gesamtpopulation eine mittlere Zunahme der Körperlänge um 11,86 cm (SD = 2,107; [95 %-KI] = [10,64; 13,07]), wobei bei allen Patienten ein Wachstum dokumentiert wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analyse der absoluten Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zwischen Baseline und Woche 48/ EOT ergab für die Gesamtpopulation einen Mittelwert von -0,13 (SD = 0,752; [95 %-KI] = [-0,57; 0,30]; $p = 0,522$), der statistisch nicht signifikant war. Da bei Patienten mit XLH insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren ein signifikanter Rückgang des Körpergrößen-z-Scores beobachtet wird, ist die Stabilisierung dieses Parameters unter Burosumab als therapeutischer Erfolg zu werten.

Der Kopfumfang nahm im Mittel um 3,45 cm (SD = 1,419; [95 %-KI] = [2,69; 4,21]) zu, was mit dem physiologischen Wachstum im Säuglings- und Kleinkindalter vereinbar ist. Die Fontanellenentwicklung verlief altersentsprechend: Zu Woche 48/ EOT waren die posterioren, sphenoiden und mastoiden Fontanellen bei allen Patienten geschlossen, die anteriore Fontanelle bei 75 %. Klinisch relevante Einsenkungen oder Vorwölbungen traten nur vereinzelt auf (1 Patient, 6,3 %). Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine unauffällige und altersgerechte Schädelentwicklung unter Burosumab hin.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie BUR-CL207 auf eine klinische Stabilisierung der Wachstumsparameter der < 1-jährigen Patienten unter Burosumab hin, welche vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Studie UX023-CL301 ist. Auch in der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren konnte unter Burosumab eine Stabilisierung bzw. Verbesserung des Körpergrößen-z-Scores erzielt werden. Die Analyse der Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zu Woche 64 zeigte hierbei einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Burosumab gegenüber der zVT mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 0,14 ([95 %-KI] = [0,00; 0,29]; $p = 0,0490$) und einem Hedges' g von 0,490 ([95 %-KI] = [-0,025; 1,005]). Damit bestätigen die Ergebnisse zum Körpergrößen-z-Score eine konsistente Wirksamkeit von Burosumab über verschiedene Altersgruppen hinweg.

Serumphosphat

In der Studie BUR-CL207 wurde die Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) unter Burosumab zwischen Baseline und Woche 48/ EOT analysiert. Unter der Behandlung mit Burosumab zeigte sich bei der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante und klinisch relevante Erhöhung des Serumphosphat-Levels über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 48/ EOT. Die absolute Veränderung betrug im Mittel 0,571 mg/dl (SD = 0,3784; [95 %-KI] = [0,361; 0,780]; $p < 0,001$), mit einem Hedges' g von 1,309 ([95 %-KI] = [0,826; 1,997]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag.

Die beobachteten Veränderungen sind im Kontext der Pathophysiologie von XLH als therapeutisch bedeutsam und klinisch relevant zu bewerten, da die Hypophosphatämie die zentrale Ursache der Ausbildung der Rachitissymptomatik darstellt. Die frühzeitige Korrektur der Phosphathomöostase bei Säuglingen verhindert Rachitis, irreversible Skelettschäden, strukturelle Zahndefekte und langfristige orale Komplikationen, ermöglicht ein normales Wachstum und trägt zur Erhaltung der langfristigen Lebensqualität bei. Eine Normalisierung bzw. signifikante Erhöhung des Serumphosphat-Levels ist daher zusammen mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik eines der therapeutischen Hauptziele der Therapie bei XLH.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gezeigte pharmakodynamische Wirkung von Burosumab korrespondiert mit den Ergebnissen der Studie UX023-CL301. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren konnte unter Burosumab ein rascher Anstieg der Serumphosphat-Konzentration in den altersspezifischen Normbereich erreicht und bis Woche 64 stabil gehalten werden. Im Vergleich zu der zVT zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Burosumab mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 0,74 mg/dl ([95 %-KI] = [0,58; 0,91]; $p < 0,0001$) und einem Hedges' g von 1,981 ([95 %-KI] = [1,368; 2,595]). Diese Ergebnisse bestätigen die konsistente, klinisch relevante Wirksamkeit der Burosumab-Therapie über die verschiedenen Altersgruppen hinweg.

1,25(OH)2D

In der Studie BUR-CL207 wurde die Veränderung des Calcitriol-Levels (pg/mL) unter Burosumab zwischen Baseline und Woche 48/EOT untersucht. Unter der Burosumab-Behandlung konnte für die Gesamtpopulation ein durchschnittlicher Anstieg des Calcitriol-Levels um 8,43 pg/mL (SD = 46,801; [95 %-KI] = [-18,59; 35,45]; $p = 0,512$) beobachtet werden. Dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant.

ALP

In der Studie BUR-CL207 wurde die Veränderung des ALP-Levels im Serum (U/L) zwischen Baseline und Woche 48/EOT untersucht. Unter der Burosumab-Therapie konnte für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels im Serum erzielt werden. Die mittlere absolute Veränderung betrug -189,9 U/L (SD = 293,63; [95 %-KI] = [-352,5; -27,3]; $p = 0,025$) mit einem Hedges' g von 0,7 ([95 %-KI] = [0,3; 1,2]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag.

Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels

Als weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels wurden in der Studie BUR-CL207 die Veränderungen des 25(OH)D- und des iPTH-Levels im Serum unter Burosumab zwischen Baseline und Woche 48/EOT untersucht. Der mittlere Anstieg des 25(OH)D-Levels betrug für die Gesamtpopulation -4,1 nmol/L (SD = 33,99; [95 %-KI] = [-23,0; 14,7]), während das iPTH-Level im Mittel um -26,47 pg/mL (SD = 42,769; [95 %-KI] = [-53,64; 0,71]) sank.

Das 25(OH)D-Level konnte über alle Kohorten hinweg im physiologischen Normbereich von 75–250 nmol/L stabil gehalten werden. Die konsistente Reduktion des iPTH-Levels deutet auf eine Normalisierung des endokrinen Knochenstoffwechsels unter Burosumab hin, da iPTH als zentraler Marker für die Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels sowie für die Aktivität der Nebenschilddrüsen gilt.

Sicherheit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

Genau wie bei den älteren Kindern und Jugendlichen traten bei den < 1 -jährigen Patienten der Studie BUR-CL207 hauptsächlich milde (5 Patienten; 31,3 %) und moderate (10 Patienten; 62,5 %) unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Nur bei einem Patienten (6,3 %) sind schwere UE

aufgetreten. Bei 2 Patienten (12,5 %) traten schwerwiegende UE (SUE) auf. Potenziell lebensbedrohliche UE und tödliche UE traten während der Studie nicht auf. Zudem führte keine der UE zum Therapie- oder Studienabbruch.

UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Während der Studie BUR-CL207 traten bei mindestens 10 % der Patienten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen des Immunsystems“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf.

Der einzige Patient, bei dem während der Studie schwere UE (Grad 3) auftraten, litt an Kraniosynostosis (SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“). Von den 2 Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Burosumab SUE auftraten, litt ein Patient an Kraniosynostosis und ein Patient an Gelenksluxation (SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“).

Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In der Studie BUR-CL207 wiesen insgesamt 2 Patienten (13,3 %) ADA-positive Befunde auf. Bei beiden Patienten wurde der höchste Titerwert jeweils zum Zeitpunkt des ersten positiven Befundes beobachtet; anschließend nahm der Titerwert ab. Ein Patient war bereits zu Baseline sowie in Woche 6 und Woche 16 ADA-positiv, während die nachfolgenden Visiten ein nicht eindeutiges Ergebnis ergaben. Da dieser Patient bereits zu Baseline ADA-positiv war und nach Gabe von Burosumab keine Titersteigerung zeigte, wird die ADA-Reaktion dieses Patienten insgesamt als negativ bewertet. Insgesamt wurde somit lediglich bei einem Patienten ein positiver ADA-Status festgestellt. Dieser hatte weder Einfluss auf die Sicherheit noch auf die Wirksamkeit von Burosumab.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studie BUR-CL207 somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Burosumab, welches bereits in der Studie UX023-CL301 bei älteren Kindern und Jugendlichen (≥ 1 bis < 18 Jahre) demonstriert wurde und zeigten keine neuen oder altersabhängigen Sicherheitsrisiken auf.

Zusammenfassung Kriterium 3

Wie bereits bei den Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren in der Studie UX023-CL301 beobachtet, zeigte sich auch bei den < 1 -jährigen Patienten der Studie BUR-CL207 unter der Behandlung mit Burosumab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Rachitissymptomatik. Diese wurde sowohl anhand des RSS-Gesamtscores als auch des RGI-C-Gesamtscores klinisch bestätigt.

Darüber hinaus konnte unter der Burosumab-Therapie der Körpergrößen-z-Score der < 1 -jährigen Patienten stabil gehalten werden, ein Ergebnis, das mit der, in der Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UX023-CL301 beobachteten, Stabilisierung bzw. Verbesserung des Körpergrößen-z-Scores bei älteren Kindern vergleichbar ist.

Auch die Serumphosphatwerte konnten unter Burosumab sowohl bei den < 1-jährigen Kindern der Studie BUR-CL207 als auch bei den ≥ 1 bis < 18-jährigen Patienten der Studie UX023-CL301 statistisch signifikant und klinisch relevant erhöht werden. Die Wiederherstellung pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel in den Normbereich führt zu einer signifikanten Verbesserung der Knochenmineralisierung und geht bei XLH-Patienten mit einer besseren Mobilität, gesteigerter körperlicher Funktion und reduzierten Schmerzen einher. Darüber hinaus kommt dem Serumphosphat-Level eine hohe Patientenrelevanz im Hinblick auf die Zahnentwicklung zu. Analog zu den skelettalen Veränderungen wirkt sich die chronische Hypophosphatämie bei XLH auch auf die Entwicklung und Mineralisation der dentalen Hartgewebe aus. Die Zahnentwicklung beginnt für das Milchgebiss bereits pränatal und für die Zähne des bleibenden Gebisses ab der Geburt. In diesen frühen Entwicklungsphasen erfolgt die entscheidende Mineralisation von Zahnschmelz, Dentin und Wurzelzement, die bei XLH infolge der verminderten Phosphatverfügbarkeit grundlegend gestört ist und die spätere Zahnstruktur dauerhaft prägt. Da insbesondere der Zahnschmelz keinerlei zelluläre Reparaturfähigkeit besitzt und auch Dentin und Wurzelzement nur eine begrenzte regenerative Kapazität aufweisen, sind die in diesem Zeitfenster entstehenden Mineralisationsdefekte irreversibel. Die gestörte Zahnentwicklung bei XLH ist histologisch unter anderem durch das Auftreten von interglobulärem Dentin charakterisiert und geht klinisch mit strukturellen Zahndefekten einher, die bereits im Säuglings- und frühen Kindesalter zu spontanen dentalen Abszessen, vergrößerten Pulpakammern, verzögertem Zahndurchbruch sowie Schmelzfrakturen führen können. Die daraus resultierenden Schmerzen, wiederholten zahnärztlichen Interventionen und funktionellen Einschränkungen können die Nahrungsaufnahme erschweren und sind mit einer verminderten mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie psychosozialen Belastungen verbunden, die insbesondere bei Kindern und Jugendlichen die soziale und schulische Integration beeinträchtigen.

Zusammenfassend bestätigen die übergreifenden Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte der Studien BUR-CL207 und UX023-CL301 die konsistente Wirksamkeit von Burosumab über verschiedene Altersgruppen hinweg. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der Sicherheit, die in der Studie BUR-CL207 bei den < 1-jährigen Patienten auftraten, das sehr gute Sicherheitsprofil von Burosumab, welches bereits in Studie UX023-CL301 bei älteren Kindern und Jugendlichen (≥ 1 bis < 18 Jahre) demonstriert wurde. Wie bei den älteren Kindern und Jugendlichen traten auch bei den < 1-jährigen Patienten überwiegend milde und moderate UE auf. Schwere und schwerwiegende UE waren selten, und kein UE führte zum Tod oder zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Insgesamt zeichnet sich die Behandlung mit Burosumab über alle Altersgruppen hinweg durch ein ausgewogenes Nutzen-Risiko-Profil aus.

Da die zVT, eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D, für alle Altersgruppen identisch ist (vgl. Modul 3A), ist ein weiteres wesentliches Kriterium für die Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bzw. den Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung ebenfalls erfüllt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Eignung der Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von älteren pädiatrischen Populationen auf < 1-jährige Kinder wurde bereits von der EMA anerkannt. Als Grundlage für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auf die < 1-jährigen Kinder ist auch von der EMA die Studie UX023-CL301 herangezogen worden. Darüber hinaus erkennt die EMA den Nutzen eines frühen Therapiebeginns zur Vermeidung irreversibler skelettaler Veränderungen ausdrücklich an. Mit der Zulassung von Burosumab für Patienten ab einem Alter von einem Monat bestätigt die EMA damit die Übertragbarkeit der Evidenz der älteren Patientengruppe. Bereits bei der Bewertung der ≥ 1 bis < 18-jährigen XLH-Patienten wurde ein Evidenztransfer von den ≥ 1 bis < 13-jährigen Patienten auf die ≥ 13 bis < 18-jährige Patienten sowohl von der EMA als auch vom G-BA akzeptiert. Der G-BA begründete seine Entscheidung damit, dass es sich bei XLH um eine vererbte, progrediente und chronische Erkrankung des Knochenstoffwechsels handelt. Aufgrund der identischen zugrunde liegenden genetischen Ursache, der vergleichbaren Pathophysiologie bei Patienten mit offenen Wachstumsfugen sowie der identischen zVT (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D) wurde eine vergleichbare therapeutische Situation angenommen. Diese Argumentation lässt sich analog auf < 1-jährige Patienten übertragen, da auch in dieser Altersgruppe die Pathophysiologie, der Wirkmechanismus und die zVT identisch sind. Somit ist ein Evidenztransfer auch auf diese jüngste Population sachlich begründet und methodisch konsistent.

Damit ist das Kriterium 3 zur Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit erfüllt.

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Eignung der Übertragbarkeit der Daten von ≥ 1 bis < 18-jährigen Patienten mit XLH auf die < 1-jährigen Patienten mit XLH aus den folgenden Gründen gegeben ist:

Kriterium 1:

- Der Wirkmechanismus ist für alle Altersgruppen identisch. Burosumab (Crysvita®) bindet spezifisch an FGF23 und hemmt dessen überschüssige biologische Aktivität. Dadurch wird die tubuläre Rückresorption von Phosphat gesteigert, die Bildung von Calcitriol gefördert und die intestinale Absorption von Calcium und Phosphat verbessert. Diese Effekte tragen bereits innerhalb weniger Tage zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase und zur Förderung der Knochenmineralisierung bei (3, 16). Der Wirkmechanismus ist altersunabhängig und wurde sowohl bei < 1-jährigen als auch bei älteren Kindern bestätigt.

Kriterium 2:

- XLH ist eine chronische, progrediente Erkrankung mit einheitlicher genetischer Ursache, einem Defekt im *PHEX*-Gen, die bereits pränatal vorliegt und sich im Säuglingsalter klinisch manifestiert. Die Pathophysiologie ist altersunabhängig, was eine Übertragbarkeit der Evidenz unterstützt (vgl. Modul 2 und Modul 3A).

Kriterium 3:

- In beiden Studien, UX023-CL301 und BUR-CL207, zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Rachitissymptomatik und der Erhöhung des Serumphosphat-Levels, welche zusammen die zwei Hauptziele der Therapie bei Kindern mit XLH darstellen. Damit bestätigen die Ergebnisse der Studie BUR-CL207 die pharmakodynamische Wirkung von Burosumab bei älteren Kindern und Jugendlichen (≥ 1 bis < 18 Jahre). Insgesamt zeichnet sich die Behandlung mit Burosumab über alle Altersgruppen hinweg durch ein ausgewogenes Nutzen-Risiko-Profil aus.
- Die zVT „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“ ist für alle Altersgruppen identisch (vgl. Modul 3A).
- Ein Evidenztransfer zwischen pädiatrischen Altersgruppen wurde bereits bei der Bewertung von XLH-Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren sowohl von der EMA als auch vom G-BA akzeptiert. Die Argumentation basierte auf der identischen genetischen Ursache, vergleichbarer Pathophysiologie sowie einer einheitlichen zVT (Phosphatsubstitution + aktives Vitamin D). Diese Begründung lässt sich methodisch konsistent auf die < 1 -jährigen Patienten übertragen.
- Die EMA hat die Studie UX023-CL301 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis unter < 1 Jahr herangezogen und erkennt den Nutzen eines frühen Therapiebeginns zur Vermeidung irreversibler skelettaler Veränderungen ausdrücklich an. Mit der Zulassung von Burosumab für Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr bestätigt die EMA damit die Übertragbarkeit der Evidenz der älteren Patientengruppe.

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit der Evidenz von älteren Patienten auf Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie, des identischen Wirkmechanismus, der konsistenten Wirksamkeit und Sicherheit, der identischen zVT sowie regulatorischer Präzedenzfälle möglich und angezeigt. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH.	Nicht quantifizierbar.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH wurde zum einen die zulassungsbegründende, einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 herangezogen, die die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Patienten im Alter von < 1 Jahr untersucht hat. Zum anderen erfolgt eine Bewertung auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten mit XLH im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt und bereits für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Altersgruppe herangezogen wurde.

Anhand der Daten der Studie UX023-CL301 wurde für die XLH-Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren laut G-BA-Beschluss **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet, der primär in dem statistisch signifikanten Vorteil von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D, begründet ist. Für die Endpunkte Körpergröße (z-score), Rachitissymptomatik, gemessen mittels RGI-C und RSS-Gesamtscore, sowie für den Endpunkt Serumphosphat zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab gegenüber der zVT. Der Serumphosphatwert wird vom G-BA als klinisch bedeutsamer Parameter und Therapieziel eingestuft: „Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter“. Die Daten der Studie UX023-CL301 deuten laut G-BA darauf hin, „dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird“.

Wie bereits bei den Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren in der Studie UX023-CL301 gezeigt, bestätigte sich auch bei den < 1 -jährigen Patienten der Studie BUR-CL207 unter der Behandlung mit Burosumab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Rachitissymptomatik. Diese wurde sowohl anhand des RSS-Gesamtscores als auch des

RGI-C-Gesamtscores gemessen. Darüber hinaus konnte unter der Burosumab-Therapie der Körpergrößen-z-Score der < 1-jährigen Patienten stabil gehalten werden, ein Ergebnis, das mit der, in der Studie UX023-CL301 beobachteten Stabilisierung bzw. Verbesserung des Körpergrößen-z-Scores bei älteren Kindern übereinstimmt. Auch die Serumphosphatwerte konnten unter Burosumab sowohl bei den < 1-jährigen Kindern der Studie BUR-CL207 als auch bei den ≥ 1 bis < 18-jährigen Patienten der Studie UX023-CL301 statistisch signifikant und klinisch relevant erhöht werden. Diese Ergebnisse bestätigen die konsistente Wirksamkeit von Burosumab über verschiedene Altersgruppen hinweg.

Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der Sicherheit, die in der Studie BUR-CL207 bei den < 1-jährigen Patienten beobachtet wurden, das sehr gute Sicherheitsprofil von Burosumab, welches bereits in der Studie UX023-CL301 bei älteren Kindern und Jugendlichen (≥ 1 bis < 18 Jahre) demonstriert wurde. Wie bei älteren Kindern und Jugendlichen traten auch bei den < 1-jährigen Patienten überwiegend milde und moderate UE auf. Schwere und schwerwiegende UE waren selten, und kein UE führte zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Sowohl in Studie BUR-CL207 als auch in Studie UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf. Insgesamt zeichnet sich die Behandlung mit Burosumab über alle Altersgruppen hinweg durch ein positives Nutzen-Risiko-Profil aus.

Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie und des identischen Wirkprinzips kann von einer Übertragbarkeit der Daten auf < 1-jährige Patienten ausgegangen werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie UX023-CL301, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren untersucht wurde, auf < 1-jährige Patienten, wird auch durch die in der Studie BUR-CL207 beobachtete vergleichbare Wirksamkeit und die Bestätigung des sehr guten Sicherheitsprofils unterstützt.

In der Gesamtschau können, unter Berücksichtigung der vergleichbaren Pathophysiologie, des identischen Wirkmechanismus, der konsistenten Wirksamkeit und Sicherheit, der identischen zVT sowie regulatorischer Präzedenzfälle, die Ergebnisse der Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren für alle Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH herangezogen werden. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Somit liegt für die < 1-jährigen Patienten mit XLH ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

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

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

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung

infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Beschreibung der Erkrankung XLH

Die XLH ist eine seltene erbliche Stoffwechselstörung der Phosphat-Homöostase, die durch eine abnorme renale Phosphatrückresorption und Störung des Vitamin-D-Stoffwechsel (und dadurch bedingte reduzierte intestinale Phosphatabsorption) gekennzeichnet ist. Diese pathologische Störung des Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels führt zu einer Hypophosphatämie und zu muskuloskelettalen Symptomen. Die Symptomatik umfasst unter anderem eine sich ausbildende Rachitis und Osteomalazie, Knochenschmerzen, die Deformierung der unteren Extremitäten und eine verminderte Wachstumsrate (disproportionierter Kleinwuchs). Phosphat ist ein integraler Bestandteil vieler biologischer Prozesse, einschließlich der Skelettmineralisierung, der Zell-Signalwege, als Bestandteil von Adenosindiphosphat (ADP) und -triphosphat (ATP) im Energiestoffwechsel sowie als integraler Baustein der DNA. Die symptomatischen Stoffwechselstörungen werden durch eine Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen verursacht, die X-chromosomal dominant weitervererbt wird. *PHEX* kodiert eine membrangebundene Endopeptidase, die in Knochen und Zähnen, allerdings nicht in den Nieren, exprimiert wird. Das dominante *PHEX*-Gen befindet sich auf dem X-Gonosom. Bei einer betroffenen Mutter besteht eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit, dass sie die *PHEX*-Genmutation und damit die Erkrankung an jedes ihrer Kinder weitergibt, unabhängig von deren Geschlecht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein betroffener Vater die *PHEX*-Genmutation an seine Tochter weitergibt, liegt bei 100 %. Die Söhne des betroffenen Vaters erhalten das X-Chromosom von ihrer Mutter (und das Y-Chromosom von ihrem Vater) und erben die Erkrankung somit nicht.

Die klinischen Manifestationen bei Kindern mit XLH resultieren aus überschüssigem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) im Serum, was in der Folge eine chronische Hypophosphatämie bedingt. Die Pathophysiologie der XLH ist sehr komplex und beeinflusst viele lebenswichtige Körpersysteme. Dazu gehört eine gestörte Knochenmineralisierung, die zu Skelettanomalien führt und das Wachstum und die Mobilität beeinträchtigt, eine schlechte Zahngesundheit und muskuläre Probleme. Die Mehrheit der betroffenen Kinder zeigen Anzeichen der Erkrankung in einem sehr frühen Alter und entwickeln schwere Fehlstellungen wie O- (*Genua vara*) oder X-Beine (*Genua valga*). Solche Fehlstellungen führen zu Beinlängen- und Gang-Anomalien. Aufgrund dessen leiden Patienten mit XLH ab ihrer Kindheit unter Schmerzen und funktionellen Einschränkungen. Darüber hinaus können XLH-Patienten auch an Hörverlust leiden. Häufig treten zahnmedizinische Anomalien aufgrund von Defekten im Dentin auf. Dadurch kommt es zu gestörter Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormaler Zahnschmelz- und Kariesbildung. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass neben endogenen Zahnwurzelfehlbildungen auch Entzündungen an der Zahnwurzel durch das Eindringen von Mikroorganismen in Mikropalten oder Mikrostrukturen im Zahnschmelz entstehen können, ohne dass kariöse Läsionen sichtbar sind. Durch den Zahnschmelzverlust und das oftmals einhergehende Ausbleiben des Speichelflusses entsteht ein erhöhtes Infektionsrisiko im Mundbereich. Aufgrund des chronischen Überschusses an FGF23 entwickeln sich die Auswirkungen im

Laufe der Kindheit und Jugend weiter. Die in der Kindheit erworbenen Skelettdeformitäten schreiten weiter voran und beeinflussen das Leben im Erwachsenenalter erheblich, wobei neue Komorbiditäten auftreten. Die im Kindesalter erworbenen Achsen- und Beinfehlstellungen werden nach Abschluss des Skelettwachstums irreversibel und verursachen im Erwachsenenalter zusätzlich starke Gelenk- und Knochenschmerzen.

Charakterisierung der Zielpopulation für XLH

Gemäß der Fachinformation von Burosumab (Crysvita®) lautet das vorliegende Anwendungsgebiet:

„CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.“

Die Zielpopulation, welche in Modul 3 A diskutiert wird, umfasst Kinder im Alter von unter einem Jahr mit einer vererbten oder de novo aufgetretenen XLH und röntgenologischem oder anderem Nachweis einer Knochenerkrankung. Ernährungsbedingte oder durch andere Erkrankungen verursachte Hypophosphatämien (z. B. Dialysepatienten) entsprechen nicht dem hier betrachteten und zugelassenen Anwendungsgebiet.

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

Therapieoptionen und Komplikationen bei der XLH

Bis zur Zulassung von Burosumab gab es keine Therapie, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie adressierte. Aufgrund fehlender adäquater Therapiealternativen versuchte man daher, den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu beheben, obwohl FGF23 durch die Substitutionstherapie weiter erhöht wird. Das komplexe orale Dosierungsschema mit mindestens 5 Einzeldosen Phosphat pro Tag ist sehr belastend und insbesondere für pädiatrische Patienten in der Anwendung komplex und kann Übelkeit, Erbrechen und Durchfall verursachen. Dabei ist anzumerken, dass für Kinder bis zu einem Körpergewicht von 12,24 kg bzw. bis zu einem Alter von zwei Jahren keine zugelassene Applikationsform und Dosierung von Phosphat zur Verfügung steht. Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) empfiehlt eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Dieser ist eine mögliche Nebenwirkung der Phosphatsubstitution, der durch das intermittierende höhere Phosphat und der kompensatorischen Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon bedingt ist. Die Behandlung mit Phosphat und Calcitriol/Alfacalcidol kann sehr aufwendig sein, da die variablen Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, z.B. dem Parathormon-Level, dem AP-Level oder dem Vorliegen einer Hyperkalziurie. Aufgrund dessen ist eine Dosistitration und Überwachung (mit häufigen, gerade für Säuglinge belastenden Blutentnahmen) erforderlich. Zusätzlich werden die Nieren bei der Therapie stark

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beansprucht. Durch die Behandlung mit hochdosiertem Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und einer Nephrokalzinose einhergeht. Bei der Nephrokalzinose kommt es zu kleinen Verkalkungen im Nierenparenchym, ausgelöst durch die Ablagerung von Calcium-Salzen. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verringerten Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch zu Nierensteinen mit Schmerzen und Hämaturie. Die dadurch erforderliche engmaschige Überwachung, die häufigen Kontrolltermine und Blutentnahmen für Labortests können für die Säuglinge und deren Eltern potentiell sehr belastend sein und dadurch die Compliance beeinträchtigen.

Krankheitsbelastung

Aktuelle Studien und Leitlinieninformationen weisen darauf hin, dass die Behandlung der XLH so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, um das Risiko der Folgekomplikationen und -symptomatiken der XLH zu minimieren. Da es sich um eine kongenitale genetische Erkrankung handelt, sind auch Neugeborene und Säuglinge bereits von der XLH und deren Symptomen betroffen, wobei sich die Krankheitsbelastung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auch noch im späteren Alter weiterentwickelt. Infolgedessen wird in den nächsten Abschnitten nicht nur die Krankheitsbelastung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern auch der älteren Patientengruppen mit XLH beschrieben.

Bereits im Kleinkindalter zeigen sich die Auswirkungen der XLH in Form von Wachstumsretardierung und ersten Skelettdeformitäten, welche zum Teil mit stark belastenden orthopädischen Operationen korrigiert werden müssen. Diese Symptomatik korreliert dabei negativ mit dem Alter bei der Diagnose; je später die Patienten diagnostiziert und damit therapiert werden, desto ausgeprägter sind die Wachstumsretardierungen und Skelettdeformitäten. Bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit XLH treten häufig Knochen- und Gelenkschmerzen sowie verminderte Gelenkbeweglichkeit auf, die einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben haben. Außerdem sind die Kinder durch ihre offensichtlichen Fehlbildungen, Gangauffälligkeiten und dentalen Defiziten immer wieder einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag ausgesetzt. Insbesondere die Ganganomalien sind erheblich und führen zu einer starken Beeinträchtigung der XLH-Patienten. Charakteristisch bei der XLH ist hierbei der „watschelnde“, breitbeinige Gang, der mit einer deutlich reduzierten Gehgeschwindigkeit einhergeht. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen. Neben den durch die Skelettanomalien bedingten Schmerzen beim Gehen, berichten die XLH-Patienten auch von der Angst, beim Gehen zu stürzen, wodurch die Teilnahme an sozialen und alltäglichen Aktivitäten weiter eingeschränkt wird. Eine alleinige orale Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D kann bei frühzeitiger Behandlung diese chronischen Symptomatiken zwar lindern, die Erkrankung jedoch nicht heilen; radiologische Läsionen bilden sich nicht vollständig zurück und die ALP-Serumwerte bleiben weiterhin über dem Normalwert von gesunden Kindern im gleichen Alter. Etwa die Hälfte aller XLH-Patienten weist trotz Behandlung mit Phosphat einen anhaltenden Kleinwuchs auf. Bei einem Behandlungsbeginn im 1. Lebensjahr besteht eine bessere Wachstumsprognose. Ein großer Teil der erwachsenen Patienten berichtet zudem, dass sie an

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens einer Komorbidität leiden, die im Zusammenhang mit den bereits in der Kindheit aufgetreten Symptomen wie Minderwuchs, Deformation der unteren Extremitäten und eingeschränkter Mobilität stehen.

Therapeutischer Wert von Burosumab zur Behandlung der XLH

Mit der Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebiets ist Burosumab (Crysvita®) indiziert zur Behandlung von XLH bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie und deckt damit den beschriebenen, ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf für diese Patientengruppe ab. Weiterhin liegt ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den herkömmlichen, nicht zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten vor. Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung der XLH-Erkrankung, welche insbesondere auf einer frühzeitigen Abschwächung schwerwiegender Symptomen (u.a. die verringerte Wachstumsgeschwindigkeit/Kleinwuchs, die erheblichen Funktionsstörungen und die damit einhergehenden starken Schmerzen) basiert. Aufgrund der raschen Verbesserung des Serumphosphatspiegels mit Wiederherstellung der Mineral- und Vitamin-Regulation und der damit verbundenen Normalisierung des Knochenstoffwechsels kommt es unter der Burosumab-Therapie zu einer funktionellen Rückbildung der Rachitis und skelettaler Veränderungen, die zu einer Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen führen. Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung führt zu einem deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich zudem auch auf die Zusammensetzung der Körpermasse aus, fördert die Bildung von Muskelmasse und steigert die Mobilität der XLH-Patienten. Die häufig bei einer Phosphatsubstitution beobachteten schweren Folgeerkrankungen, wie z. B. ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, treten bei der Behandlung mit Burosumab nicht auf. Der Wechsel von der Phosphatsubstitution auf die Burosumab-Therapie führt sogar nachweislich zu einer Abnahme der renalen Calcium-Ausscheidung und hat dadurch das Potenzial, langfristig die Entstehung von Nephrokalzinosen zu verhindern. Eine Behandlung mit Burosumab sollte aufgrund dieser vielfältigen Vorteile nach heutigem Stand so früh wie möglich nach Diagnosestellung initiiert werden.

Burosumab bietet die Möglichkeit das Leben der XLH-Patienten signifikant positiv zu beeinflussen, indem es bereits im Neugeborenen- und Säuglingsalter durch Normalisierung des Serumphosphatspiegels eine therapeutisch bedeutsame Verzögerung der Krankheitsprogression erreicht und die Entstehung von irreversiblen schwerwiegenden Folgen (z. B. Bein- und Gelenkdeformationen) verhindert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Säuglinge mit XLH (≥ 1 Monat – < 1 Jahr)	3 – 9
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Säuglinge mit XLH (≥ 1 Monat – < 1 Jahr)	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.	Nicht quantifizierbar.	3 – 9
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Säuglinge mit XLH (≥ 1 Monat – < 1 Jahr)	52.753,32 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Säuglinge mit XLH (≥ 1 Monat – < 1 Jahr)	Phosphat-substitution (Reducto-spezial®) Filmdoubletten	Patienten mit einer Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.	Keine Angabe zu den Kosten der Behandlung möglich / patientenindividuell unterschiedlich
		Vitamin-D-Substitution (Alfacalcidol Theramex®) Weichkapseln	Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/ Osteomalazie	204,33 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete

Orale Phosphatpräparate und aktive Vitamin-D-Derivate (z. B. Calcitriol) müssen 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Da Burosumab jedoch die Synthese von aktivem Vitamin D erhöht (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Bedarf der Patienten für einen Ersatz oder eine Ergänzung mit inaktivem Vitamin D abgeklärt werden. Ein Vitamin-D-Ersatz oder eine Supplementierung mit inaktiven Formen kann entsprechend den lokal geltenden Leitlinien unter Überwachung der Serumkalzium- und Serumphosphatwerte begonnen oder fortgesetzt werden. Zu Behandlungsbeginn muss der Nüchtern-Serumphosphatspiegel unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzlich zur regelmäßigen Überwachung während der Behandlung sollte die Kalziumkonzentration im Serum vor Einleitung der Behandlung und 1–2 Wochen nach Einleitung und Dosisanpassungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphataemia, XLH)

Dosierung bei Säuglingen mit XLH im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten

Vor Beginn der Behandlung sollte eine Hypophosphatämie durch Nüchtern-Serumphosphatwerte unterhalb der altersadjustierten unteren Normgrenze (LLN) bestätigt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 1-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden.

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisanpassung über einen Zeitraum von 6 Wochen alle 2 Wochen und in den folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen bestimmt werden, danach entsprechend klinischer Notwendigkeit (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,2-0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosiserhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Dosisumstellung im Alter von 6 Monaten

Ab einem Alter von 6 Monaten ist, falls beim Patienten eine Dosiserhöhung erforderlich ist, das nachstehend beschriebene Dosierungsschema anzuwenden.

Dosierung bei Säuglingen mit XLH im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr

Vor Beginn der Behandlung sollte eine Hypophosphatämie durch Nüchtern-Serumphosphatwerte unterhalb der altersadjustierten LLN bestätigt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 1-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisanpassung über einen Zeitraum von 6 Wochen alle 2 Wochen und in den folgenden 2 Monaten alle 4 Wochen bestimmt werden, danach entsprechend klinischer Notwendigkeit (siehe auch Abschnitt 4.2, Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete). Blutproben zur Bestimmung des Nüchtern-Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosiserhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Alle Patienten

Zur Senkung des Risikos für eine ektopische Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des normalen Referenzbereichs anzustreben (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Die Behandlungen können 3 Tage vor oder nach dem geplanten Behandlungstermin durchgeführt werden, wenn dies aus praktischen Gründen erforderlich ist. Wenn ein Patient eine Dosis verpasst, sollte die Behandlung mit Burosumab so bald wie möglich mit der verschriebenen Dosis wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Burosumab darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit XLH unter einem Alter von 4 Monaten wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Basierend auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien bei Studienteilnehmern im Alter von < 12 Monaten (siehe Abschnitt 5.1) scheint die Elimination bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 12 Monaten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 12 Monaten relativ langsamer zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Einzelheiten zur Anfangsdosis und zu Dosisanpassungen in dieser Population sind oben beschrieben.

Ältere Patienten

Zu Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Burosumab soll in Oberarm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel injiziert werden.

Die Höchstmenge des Arzneimittels pro Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Wenn an einem Behandlungstag eine größere Menge als 1,5 ml gegeben werden muss, ist die Gesamtmenge des Arzneimittels auf zwei Dosen aufzuteilen und an zwei oder mehr verschiedenen Injektionsstellen zu injizieren. Die Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Dosen unter 10 mg sollte die Durchstechflasche mit einer Konzentration von 10 mg/ml verwendet werden, um eine genaue Dosierung sicherzustellen.

Zur Handhabung von Burosumab vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei manchen Patienten kann eine Selbstanwendung/Anwendung durch eine Betreuungsperson mit der Durchstechflasche und/oder der Fertigspritze in Frage kommen. Sobald keine unmittelbaren Dosisanpassungen mehr zu erwarten sind, kann die Anwendung von einer Person vorgenommen werden, die sachgerecht in die Injektionstechniken eingewiesen worden ist. Nach der Einleitung der Behandlung oder nach einer Dosisänderung sollte die erste Selbstanwendung einer Dosis unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Die klinische Überwachung des Patienten, einschließlich der Überwachung der Phosphatspiegel, muss je nach Bedarf und entsprechend den Anweisungen weiter unten fortgesetzt werden. Der für Patienten bestimmte Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage enthält eine ausführliche Anleitung.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit oralen Phosphatpräparaten, aktiven Vitamin-D-Derivaten (siehe Abschnitt 4.5).

Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Normalbereichs aufgrund des Risikos für eine Hyperphosphatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultrasonographie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden. Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Kalzium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1 Monat -2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.

Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -senkung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

Zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie muss die Behandlung mit Burosumab bei Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie unterbrochen werden, wenn sie sich einer Behandlung des zugrunde liegenden Tumors unterziehen. Die Burosumab-Behandlung soll nur dann wiederaufgenommen werden, wenn der Serumphosphatwert des Patienten unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus

Bei Patienten, die mit Burosumab behandelt wurden, wurden erhöhte Kalzium- oder Parathormonwerte im Serum gemeldet. Faktoren wie Hyperparathyreoidismus, längere Immobilisierung, Dehydratation, Hypervitaminose D oder Nierenfunktionsstörungen können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Insbesondere bei Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet. Die Kalzium- und Parathormonwerte im Serum sollten vor und während der Behandlung mit Burosumab kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperkalzämie ($> 3 \text{ mmol/l}$) sollte Burosumab erst dann gegeben werden, wenn die Hyperkalzämie ausreichend behandelt ist.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Überempfindlichkeit

Therapeutische Proteine wie Burosumab können Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. In klinischen Studien wurden leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Ausschlag an der Injektionsstelle) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Durchstechflasche; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 15,30 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 30,61 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieses Arzneimittel enthält 0,335 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht, daher wird eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten mit XLH in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 214 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Fieber (53 %), Husten (52 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (48 %), Kopfschmerz (43 %), Erbrechen (43 %), Schmerz in einer Extremität (38 %), Zahnabszess (36 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Diarrhoe (25 %), Ausschlag (19 %), Übelkeit (18 %), Obstipation (14 %) und Zahnkaries (10 %).

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit XLH oder erwachsenen Patienten mit TIO in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 300 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Rückenschmerzen (30 %), Reaktion an der Injektionsstelle (29 %), Kopfschmerz (28 %), Zahninfektion (28 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Muskelkrämpfe (18 %), Restless-Legs-Syndrom (16 %), Schwindelgefühl (16 %) und Obstipation (13 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche mit XLH:

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, Bluterguss, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 48 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten meist 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Urtikaria, Anschwellen des Gesichts, Dermatitis usw.) wurden bei 39 % der Kinder und Jugendlichen gemeldet, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Alle gemeldeten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung wurde bei etwa 8 % der Kinder und Jugendlichen ein erniedrigter 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel festgestellt, der möglicherweise auf eine verstärkte Umwandlung in aktiviertes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zurückzuführen ist. Eine Supplementierung mit inaktivem Vitamin D konnte die Plasmaspiegel erfolgreich normalisieren.

Immunogenität

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Insgesamt lag die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Burosumab bei pädiatrischen Patienten, bei denen Burosumab angewendet wurde, bei 11 %, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Inzidenz von neutralisierenden ADA bei pädiatrischen Patienten betrug 3 %. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien an Patienten mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 2,0 mg/kg Körpergewicht bzw. einer Höchstdosis von 90 mg alle zwei Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 1,0 mg/kg Körpergewicht oder einer maximalen Gesamtdosis von 128 mg alle 4 Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit TIO wurden Dosen von bis zu 2,0 mg/kg oder einer maximalen Gesamtdosis von 184 mg alle 4 Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, Burosumab abzusetzen und die biochemische Reaktion zu beobachten.