

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
AK	Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
EPAR	European Public Assessment Report
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.
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
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
Hyp-Mausmodell	Mausmodell der hypophosphatämischen Rachitis
IgG1	Immunglobulin G1
<i>PHEX</i>	Phosphat-regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: <i>Phosphate regulating endopeptidase X-linked</i>)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Burosumab
Handelsname:	Crysvita®
ATC-Code:	M05BX05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13654878	EU/1/17/1262/001	Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.	1 Durchstechflasche
13654855	EU/1/17/1262/002	Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.	1 Durchstechflasche
13654861	EU/1/17/1262/003	Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.	1 Durchstechflasche
19233184	EU/1/17/1262/004	Eine Fertigspritze enthält 10 mg Burosumab in 0,33 ml Lösung.	1 Fertigspritze
19233190	EU/1/17/1262/005	Eine Fertigspritze enthält 20 mg Burosumab in 0,67 ml Lösung.	1 Fertigspritze
19233209	EU/1/17/1262/006	Eine Fertigspritze enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.	1 Fertigspritze

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

X-chromosomale Hypophosphatämie

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene, chronische und genetisch bedingte Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen Einschränkungen führt (1). Die Erkrankung wird durch eine Funktionsverlustmutation im PHEX-Gen (Phosphat-regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom) verursacht, die zu einer erhöhten Expression und damit zu einer übermäßigen Aktivität des phosphaturischen Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) führt (2). Insgesamt wurden bislang mehr als 400 verschiedene PHEX-Mutationen identifiziert (3). Der FGF23 ist der zentrale Regulator der Serumphosphat-Homöostase (2). In den proximalen Nierentubuli bewirkt die Akkumulation von FGF23 eine Abnahme der Expression des Typ II Natrium-Phosphat-Cotransportersystems, das an der Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn beteiligt ist. Infolgedessen wird

vermehrt Phosphat über die Nieren ausgeschieden und die Ausbildung einer schweren Hypophosphatämie induziert. Zusätzlich supprimiert FGF23 die Bildung von Calcitriol, indem es die Transkription des Enzyms 1- α -Hydroxylase hemmt und die Expression der 24- α -Hydroxylase stimuliert, wodurch der Katabolismus von Calcitriol gefördert wird (4). Gemeinsam tragen diese Mechanismen zu einer reduzierten intestinalen Absorption von Phosphat und Calcium bei und führen zu einer verminderten Knochenmineralisierung. Der Knochenstoffwechsel der XLH-Patienten ist lebenslang beeinträchtigt und führt in der Folge zu den zentralen Symptomen der XLH, wie die durch Rachitis bedingten Skelettdeformationen, Osteomalazie, das reduzierte Wachstum der langen Knochen, Gangstörungen und ein disproportionierter Kleinwuchs (5).

Klinische Manifestationen

Die klinischen Symptome der XLH können sich schon im frühesten Kindesalter entwickeln. Die häufigsten klinischen Manifestationen bei der Diagnose von pädiatrischen XLH-Patienten sind Wachstumsverzögerung und Zeichen einer aktiven Rachitis, die bei den Patienten häufig bereits zu verschiedenen Knochendeformitäten geführt hat (6). Eine Studie von Przygodda *et. al.*, 2026 zu den anthropometrischen Parametern von XLH-Patienten bei der Geburt zeigte zudem, dass bereits neugeborene XLH-Patienten Körperdisproportionen in Form von einer reduzierten Körperlänge in Relation zum Körpergewicht und zum Kopfumfang aufweisen. Das Risiko für eine unterdurchschnittliche Körpergröße bereits bei der Geburt ist bei XLH-Patienten um das 2,5-fache erhöht. Während das Wachstum im frühen Kindesalter weiterhin vermindert bleibt, nimmt die Disproportion zwischen Körperlänge und Kopfumfang während der ersten Lebensjahre stark zu (7, 8). Außerdem führt die durch niedrige Serumphosphatspiegel bedingte Hypomineralisation neu gebildeter Knochen bereits bei Säuglingen, die ihre Beine noch nicht vollständig belasten, zu leichten Verkrümmungen der unteren Extremitäten (9). Diese entwickeln sich zu schweren Fehlstellungen wie O- (Genua vara) oder X-Beinen (Genua valga), sobald das Kind zu laufen beginnt, und sind mit starken Ganganomalien und Knochenschmerzen verbunden (2, 10). 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 Mineralisierung der dentalen Hartgewebe, die bei XLH infolge der verminderten Phosphatverfügbarkeit grundlegend gestört ist und einen maßgeblichen Einfluss auf die spätere Zahnstruktur hat. Die in diesem Zeitfenster entstehenden Störungen der Mineralisierung prägen die Struktur der Zahnhartgewebe dauerhaft. Dadurch wird die Entstehung von Zahnabszessen sowie abnormen Zahnschmelzbildungen begünstigt (5, 11, 12). Die gestörte Mineralisierung 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 das Wurzelzement weist lediglich eine begrenzte regenerative Kapazität auf. Histologisch ist das Auftreten von interglobulärem Dentin charakteristisch, was auf eine Hemmung der Mineralisierung infolge von Hypophosphatämie, erhöhten Mineralisationsinhibitoren und reduzierter 1,25(OH) $_2$ 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 (12-15). 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 (16, 17). 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. Sobald das Wachstum nachlässt, werden die in der Kindheit erworbenen Deformationen irreversibel (10, 11). Als Konsequenz daraus wird die Ausprägung einer präarthrotischen Deformität gefördert, so dass ein Drittel der 18-35-jährigen XLH-Patienten bereits eine Arthrose aufweist, die mit starker Steifheit sowie Knochen- und Gelenkschmerzen assoziiert ist (18). Eine weitere typische Manifestation der XLH im Erwachsenenalter ist die Osteomalazie, die auf einer Demineralisierung des Knochens beruht und die Entstehung von schmerzhaften (Pseudo-) Frakturen begünstigt. Hinzu kommen mineralisierende Enthesopathien an multiplen Gelenken und Spinalstenosen. Neben den skelettalen und rheumatischen Beschwerden treten Muskelschmerzen, Fatigue und Gehörverlust auf (19). Aufgrund dieses komplexen und schweren Krankheitsbildes sind die Lebensqualität sowie die aktive Teilnahme von XLH-Patienten am alltäglichen Leben, unabhängig vom Alter, stark beeinträchtigt (1).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Vor der Einführung von Burosumab gab es keine spezifisch für XLH zugelassene Behandlungsoption. Daher wurde bei Kindern versucht, den chronischen Phosphatverlust durch orale Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D auszugleichen. Seit 2018 ist Burosumab für pädiatrische XLH-Patienten ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen und stellt seitdem den Behandlungsstandard dar (20). Nach derzeitigem Stand sollte die medikamentöse Therapie von XLH so früh wie möglich erfolgen (21). XLH-Patienten unter einem Jahr werden aktuell weiterhin mit einer Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D behandelt (5). Dabei ist das komplexe orale Dosierungsschema mit mindestens fünf Einzeldosen Phosphat pro Tag sehr belastend und insbesondere für pädiatrischen 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 (22, 23). Hervorzuheben ist zudem, dass unter einer Phosphatsubstitution sowohl der Phosphatverlust als auch die überschüssige biologische Aktivität von FGF23 bestehen bleiben. Zudem wird die Konzentration an zirkulierendem FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich der renale Phosphatverlust begünstigt (24). Für den Großteil der pädiatrischen XLH-Patienten ist die Behandlung mit oralem Phosphat daher unzureichend und schwer praktikabel und pathophysiologisch nicht sinnvoll.

Die Konsequenz dieser unzureichenden Behandlungsoption und der daraus resultierenden bestehenden Hypophosphatämie manifestiert sich letztendlich auch im Erwachsenenalter. Trotz einer jahrelangen Phosphatgabe weisen alle Erwachsenen mit XLH schwere

Folgeerscheinungen der Erkrankung wie z. B. Enthesopathien, Skelettdeformationen und (Pseudo-)Frakturen auf (18). Hinzu kommen die Folgen einer Langzeitbehandlung mit oralem Phosphat, die sich durch sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinose äußern.

Innovativer Wirkmechanismus von Burosumab

Mit Burosumab (Crysvita®), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), der spezifisch den phosphaturischen Faktor FGF23 bindet, steht nun erstmalig auch für Patienten im Alter von unter einem Jahr eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der XLH-Erkrankung so früh wie möglich eingreift.

Im Blutkreislauf des Menschen bindet Burosumab FGF23 und hemmt dessen überschüssige biologische Aktivität, wodurch die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere gesteigert wird. Zudem wird die Bildung von Calcitriol gefördert und die Absorption von Calcium und Phosphat im Darm stimuliert. Gemeinsam tragen diese Maßnahmen bereits innerhalb von wenigen Tagen zur Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase bei und fördern die Knochenmineralisierung. Im Gegensatz zur oralen Gabe von Phosphat, werden durch Burosumab physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, ohne zusätzlich die FGF23-Expression zu triggern. Dadurch wird einem weiteren Phosphatverlust entgegengewirkt und die häufig auftretenden Nebenwirkungen und therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution, wie gastrointestinaler Beschwerden, sekundärem Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinose, vermieden (5, 18, 25, 26).

Burosumab ist somit die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapie für Kinder in einem Alter ab einem Monat mit XLH, die es ermöglicht, den hohen therapeutischen Bedarf zu adressieren. Durch Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase verbessert Burosumab die multiplen Auswirkungen der Dysfunktion des Knochenstoffwechsels und hat das Potenzial, langfristig das Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten. Zu den positiven Effekten einer Burosumab-Behandlung bei Kindern zählen durch die Normalisierung des Serumphosphats die Verbesserung der Rachitis-Symptomatik, des Wachstums und der Gehfähigkeit sowie die Reduktion der Achsenfehlstellungen und funktionellen Störungen (25, 27).

Eine frühzeitige und adäquate Therapie zur Verbesserung der Phosphathomöostase bei Kindern mit XLH kann den Krankheitsverlauf nachhaltig positiv beeinflussen, indem sie das Fortschreiten charakteristischer Symptome verlangsamt oder sogar verhindert. Es gilt dabei: Je früher die Therapie begonnen wird, desto maßgeblicher sind die positiven Effekte auf den weiteren Krankheitsverlauf. Die Aufrechterhaltung der Phosphathomöostase von frühester Kindheit an ist für XLH-Patienten entscheidend, um die Knochenqualität zu optimieren, das Wachstum zu fördern und Knochendeformationen sowie langfristige Folgekomplikationen zu verhindern (28, 29). Darüber hinaus ist eine stabile Phosphatverfügbarkeit während der frühen Entwicklungsphasen entscheidend für die regelrechte Zahnentwicklung, da die pränatale Mineralisation von Dentin und Zahnschmelz sowie die Entwicklung des Milch- und bleibenden Gebisses die Grundlage für die spätere dentale Struktur bilden. Da insbesondere der

Zahnschmelz keine zelluläre Reparaturfähigkeit aufweist und auch Dentin und Wurzelzement nur eine begrenzte regenerative Kapazität besitzen, ist das Potenzial therapeutischer Interventionen im späteren Kindesalter deutlich eingeschränkt. Eine frühzeitige Normalisierung der Phosphathomöostase kann somit wesentlich dazu beitragen, irreversible strukturelle Zahndefekte, spontane dentale Abszesse sowie langfristige orale Komplikationen zu vermeiden und die dentale Gesundheit sowie die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität nachhaltig zu verbessern (12-17).

Die in der Studie BUR-207 erhobenen Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)-Daten, untermauern zusätzlich die Sicherheit und Wirksamkeit bei einer frühen Initiierung der Burosumab-Therapie. Die pharmakokinetischen Daten zeigten dosisproportionale Anstiege der Burosumab-Exposition, wobei eine Verdopplung der Dosis (0,4 mg/kg alle 2 Wochen bei Säuglingen < 6 Monate vs. 0,8 mg/kg alle 2 Wochen bei Säuglingen von 6 bis < 12 Monaten) zu einer entsprechenden Verdopplung der Exposition führte. Weitere, der EMA vorgelegte, simulationsbasierte Analysen unter Verwendung populationsbasierter PK/PD-Modelle bestätigen diese Ergebnisse konsistent über die gesamte untersuchte Altersgruppe hinweg (30).

Säuglinge unter einem Jahr wiesen aufgrund einer geringeren Clearance leicht erhöhte Expositionen bei 0,8 mg/kg Burosumab im Vergleich zu Kindern im Alter von ≥ 1 Jahr auf. Die daraus resultierenden Anstiege der Serum-Phosphatspiegel blieben jedoch zwischen beiden Altersgruppen vergleichbar, was mit der zugrunde liegenden sigmoidalen PK/PD-Beziehung erklärbar ist. Insgesamt lässt sich kein erhöhtes Risiko für Hyperphosphatämie oder andere sicherheitsrelevante Ereignisse ableiten (30).

Die PK/PD-Ergebnisse wurden zudem für die Ableitung der empfohlenen Dosierungsschemata herangezogen (siehe Modul 3). Insgesamt bestätigen die vorliegenden PK/PD-Daten die Sicherheit, Wirksamkeit und Dosisadäquatheit der alters- und gewichtsadaptierten Dosierungsstrategie (30).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	Säuglinge (≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) XX.XX.XXXX	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 2-3 entstammen dem European Public Assessment Report (EPAR) (Crysvita®): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: XX/XXXX) (31).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. 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 (≥ 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in der Tabelle 2-4 entstammen dem EPAR (Crysvita®): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (31).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden dem EPAR (Crysvita®): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: XX/XXXX) entnommen (31). Zur Identifikation von zusätzlich relevanter Literatur fand eine orientierende Literaturrecherche statt. Die Identifikation von in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Hypophosphatämie erfolgte anhand der ABDA-Datenbank (Stand der Abfrage:).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research*. 2020;29(7):1883–93.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(7):1381–8.
3. Zhang C, Zhao Z, Sun Y, Xu L, JiaJue R, Cui L, et al. Clinical and genetic analysis in a large Chinese cohort of patients with X-linked hypophosphatemia. *Bone*. 2019;121:212–20.
4. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*. 2009;5(11):611–9.
5. Haffner D, Emma F, Seefried L, Hogler W, Javaid KM, Bockenhauer D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature reviews Nephrology*. 2025.
6. Rodriguez-Rubio E, Gil-Pena H, Chocron S, Madariaga L, de la Cerda-Ojeda F, Fernandez-Fernandez M, et al. Phenotypic characterization of X-linked hypophosphatemia in pediatric Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):104.
7. Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, Skrinar A, Chen CY, San Martin J, et al. Growth Curves for Children with X-linked Hypophosphatemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(10):3243–9.
8. Przygodda S, Brieger LC, Bohlen AV, Rehberg M, Konrad M, Schlingmann KP, et al. Anthropometric characteristics at birth and growth outcome in patients with X-linked hypophosphatemia treated with oral phosphate and active vitamin D. *Pediatr Nephrol*. 2026.
9. Vakharia JD, Matlock K, Taylor HO, Backeljauw PF, Topor LS. Craniosynostosis as the Presenting Feature of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 5):S515–S9.
10. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):58.
11. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13–30.
12. Foster BL, Boyce AM, Millan JL, Kramer K, Ferreira CR, Somerman MJ, et al. Inherited phosphate and pyrophosphate disorders: New insights and novel therapies changing the oral health landscape. *J Am Dent Assoc*. 2024;155(11):912–25.

13. Foster BL, Tompkins KA, Rutherford RB, Zhang H, Chu EY, Fong H, et al. Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(4):281–314.
14. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014;93(7 Suppl):7S–19S.
15. Chavez MB, Kramer K, Chu EY, Thumbigere-Math V, Foster BL. Insights into dental mineralization from three heritable mineralization disorders. *J Struct Biol*. 2020;212(1):107597.
16. Nguyen C, Celestin E, Chambolle D, Linglart A, Biosse Duplan M, Chaussain C, et al. Oral health-related quality of life in patients with X-linked hypophosphatemia: a qualitative exploration. *Endocr Connect*. 2022;11(1).
17. Okawa R, Nakano K. Dental Manifestations and Oral Management of X-Linked Hypophosphatemia. *Endocrines*. 2022;3(4):654–64.
18. Ultragenyx pharmaceutical I. UX023-CL303: Clinical Study Report - Week 96: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2019.
19. Skrinar A, Marshall A, Javier San Martin MD, Dvorak-Ewell M. X-Linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. *Hip*. 2015;13(7.8):40.0.
20. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e V. S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 06.2022. 2016. [Abgerufen am: 12.02.2026]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-0081_S1_Hereditaere-hypophosphataemische-Rachitiden_2022-08.pdf.
21. Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3591–7.
22. G-BA. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Burosumab. 2020. [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-497/2020-02-10_Wortprotokoll_Burosumab_D-492.pdf].
23. Hormosan Pharma GmbH. Reducto®-spezial - Fachinformation. 2018. [Abgerufen am: 29.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009975>.
24. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(11):E352–7.
25. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10189):2416–27.
26. Ræder H, Shaw N, Netelenbos C, Bjerknes R. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *European journal of endocrinology*. 2008;159(suppl_1):S101–S5.
27. Ultragenyx pharmaceutical I. Clinical Study Report UX023-CL301: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) 2019.

28. Glorieux FH, Bonewald LF, Harvey NC, van der Meulen MCH. Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):30.
29. Lafage-Proust MH. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. *Ther Adv Rare Dis.* 2022;3:26330040221074702.
30. CHMP. CHMP extension of indication variation assessment report. CRYSVITA (Burosumab). Procedure No. EMA/VR/0000263400. . 2026.
31. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026. 2026. [Abgerufen am: 11.06.2026].