

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 4 A

*Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie
bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit
Hypophosphatämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	49
4.2.3 Informationsbeschaffung	51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	52
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Metaanalysen	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	90
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	97
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	102

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	104
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	104
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	105
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	105
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	106
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	106
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	109
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	109
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	110
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	111
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	111
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	113
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	119
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	148
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Rachitissymptomatik – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Serumphosphat – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.5	Morbidität: 1,25(OH) ₂ D – weitere Untersuchungen	177
4.3.2.3.3.6	Morbidität: ALP – weitere Untersuchungen	182
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.8	Sicherheit – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	203
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	205
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	226
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	226

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	226
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	227
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	228
4.6	Referenzliste.....	230
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		236
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		240
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		242
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		243
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		258
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		261

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen.....	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Studienergebnisse der Studie BUR-CL207.....	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen.....	51
Tabelle 4-6: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	101
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4 -20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	103

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	104
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	106
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	106
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	107
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	108
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	110
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	111
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-38: Patientenverteilung nach Kohorte und insgesamt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-40: XLH-Diagnose und Familienanamnese nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-41: XLH-spezifische Krankengeschichte nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128

Tabelle 4-42: Nicht-XLH-spezifische Krankengeschichte nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-43: Vorthherapie nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-44: Begleittherapie nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-45: Begleittherapie, die bis zur ersten Burosumab-Dosis eingenommen wurde, nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-46: Therapietreue nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-47: Ausmaß der Exposition mit Burosumab nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-48: Verabreichung des Studienmedikaments nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	149
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Rachitissymptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) – Gesamtscore zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) – Responderanalyse zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT und Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität: Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm) zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität: Serumphosphat – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität: 1,25(OH) ₂ D – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH) ₂ D-Levels (pg/mL) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Morbidität: ALP – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Morbidität: Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	188
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sicherheit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-77: Übersicht der Studienergebnisse der Studie BUR-CL207.....	210

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	226
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	259
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BUR-CL207	262

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
6MWT	6-Minuten-Gehtest (engl.: <i>6 Minute Walk Test</i>)
95 %-KI	95%-Konfidenzintervall
ADA	Anti-Drug-Antikörper (engl.: <i>anti-drug antibody</i>)
ALP	Alkalische Phosphatase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Anteroposterior
AUC	Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (engl.: <i>area under the serum concentration-time curve</i>)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CHO-Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
CL/F	Apparente Clearance bei oraler Gabe (engl.: <i>apparent total clearance</i>)
C _{avg}	Beobachtete durchschnittliche Serumkonzentration des Arzneimittels (engl.: <i>observed average serum drug concentration</i>)
C _{max}	Beobachtete maximale Serumkonzentration des Arzneimittels (engl.: <i>observed maximum serum drug concentration</i>)
CONSORT	Konsolidierte Standards für die Berichterstattung über klinische Studien (engl.: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CSR	Klinischer Studienbericht (engl.: <i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	Einheitliche Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (engl.: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee (engl.: <i>Data Safety Monitoring Board</i>)
ECL	Elektrochemilumineszenz
EDC	Elektronisches Datenerfassungssystem (engl.: <i>electronic data capture system</i>)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	Ende der Studie (engl.: <i>End of Study</i>)
EOT	Ende der Behandlung (engl.: <i>End of Treatment</i>)
ET	Vorzeitige Beendigung (engl. <i>Early Termination</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.
FAS	Vollständige Analysepopulation (engl.: <i>Full Analysis Set</i>)
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
FU	Nachbeobachtung (engl.: <i>Follow-Up</i>)
G-BA	Gemeinsame 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
ICF	Einwilligungserklärung nach Aufklärung (engl.: <i>informed consent form</i>)
iPTH	Intaktes Parathormon (engl.: <i>Intact Parathyroid Hormone</i>)
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
LLN	Untere Grenze des Normalbereichs (engl.: <i>lower limit of normal</i>)
LMS	Lambda-Mu-Sigma-Methode
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl.: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MGRS	Multizentrische Studie zur Erstellung von Wachstumsreferenzwerten (engl.: <i>Multicentre Growth Reference Study</i>)

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Modell mit festen und einer modellierten Kovarianzstruktur für wiederholte Messungen (engl.: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>)
MTC	Vergleich multipler Behandlungen (engl.: <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MW	Mittelwert
NAb	Neutralisierender Antikörper
n.b.	Nicht berechenbar
NCHS	Nationales Zentrum für Gesundheitsstatistik (engl.: <i>National Center for Health Statistics</i>)
PA	Posteroanterior
PD	Pharmakodynamik
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: <i>Phosphate regulating endopeptidase X-linked</i>)
PHS	Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit (engl.: <i>Physical Health Summary</i>)
PODCI	Instrument zur Erfassung pädiatrischer Behandlungsergebnisse (engl.: <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>)
POSNA	Nordamerikanische Gesellschaft für Kinderorthopädie (engl.: <i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i>)
PROMIS	Informationssystem zur Erfassung von patientenberichteten Behandlungsergebnissen (engl.: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>)
PT	Bevorzugter Term nach MedDRA (engl.: <i>Preferred Term</i>)
PTH	Parathormon (engl.: <i>Parathyroid Hormone</i>)
Q2W	Alle 2 Wochen
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RGI-C	Radiologischer Gesamteindruck der Veränderung (engl.: <i>Radiograph Global Impression of Change</i>)
RSS	Rachitis-Schweregrad-Score (engl.: <i>Rickets Severity Score</i>)
SAF	Sicherheitsanalyse-Population (engl.: <i>Safety Analysis Set</i>)
SF-10	Standardisierter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardisierte MedDRA-Abfragen (engl.: <i>Standardised MedDRA Queries</i>)
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl.: <i>System Organ Class</i>)
SRM	Standardisierter Reaktionsmittelwert (engl.: <i>Standardized response mean</i>)
STE	Surrogat-Schwellenwerteffekt (engl.: <i>Surrogate Threshold Effects</i>)
STROBE	Leitlinie zur Verbesserung der Berichterstattung von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (engl.: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (engl.: <i>Treatment emergent adverse events</i>)
TREND	Leitlinie zur transparenten Berichterstattung von Studien mit nicht-randomisierten Designs (engl.: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (engl.: <i>Upper limit of normal</i>)
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
V/F	Apparentes Verteilungsvolumen nach oraler Gabe (engl.: <i>apparent volume of distribution</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i>)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments 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 zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, 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 wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Arzneimittel Crysvita[®] enthält den Wirkstoff Burosumab, einen rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörper gegen FGF23 (1). Burosumab ist seit Februar 2018 zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen (1). 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 (Crysvita[®]) auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH. Ziel ist die Ableitung des Zusatznutzens der Burosumab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (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 (2, 3). Die Darstellung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit/Verträglichkeit.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des zu untersuchenden Anwendungsgebiets von Burosumab entspricht der durch die Zulassung definierten Teilpopulation der Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie:

Crysvita[®] ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung sowie bei Erwachsenen (1).

Intervention

Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen FGF23, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellkulturen unter Verwendung von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird (1).

Bei der für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von ≥ 1 Monat zugelassenen Intervention handelt es sich um eine subkutane Injektionslösung mit alters- und gewichtsabhängiger Dosierung, die individuell anhand des Therapieansprechens titriert wird. Das Ansprechen wird dabei über den Nüchtern-Serumphosphatspiegel beurteilt.

Vergleichstherapie

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern von ≥ 1 bis < 18 Jahren eine orale Gabe von Phosphat bestimmt. Um die Folgeerkrankung der Phosphatsubstitution zu vermeiden, geht der G-BA von einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) aus. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D (4, 5).

Kyowa Kirin übernimmt die Entscheidung des G-BA auch für das neue vorliegende Anwendungsgebiet auf Basis der in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründe. Die zVT für das zu untersuchende Anwendungsgebiet von Crysvita[®] stellt somit eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D dar.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Todesfälle
 - Anzahl der Todesfälle (im Rahmen der Sicherheit erhoben)

Morbidität

- Rachitissymptomatik
 - *Rickets Severity Score* (RSS)
 - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS
 - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1
 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0)
 - *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) Score zu Woche 48/ EOT
 - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT
 - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq + 2$
- Wachstumsparameter
 - Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)
 - Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT
- Serumphosphat
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)
- 1,25(OH)₂D
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum
- ALP
 - Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum
- Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum
 - Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum

Sicherheit

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl Patienten mit UE
 - Anzahl Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)

Datenquellen

BUR-CL207

Die Studie BUR-CL207 war eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie die in insgesamt neun Studienzentren in sechs Ländern (drei in Großbritannien, zwei in Frankreich, eins in Schweden, eins in Österreich, eins in Spanien und eins in Italien) durchgeführt wurde. Die Studie bewertete die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH.

Die Studie bestand aus einer bis zu 30-tägigen Screeningphase, einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einem 8-wöchigen Safety-Follow-Up. Der Studienplan zur Rekrutierung umfasste 3 Kohorten mit zwei Altersgruppen (Kohorte 1 und 2: ≥ 6 Monate bis < 12 Monate; Kohorte 3: < 6 Monate). Die Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 3 erhielten eine Burosumab-Startdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht, die Patienten in Kohorte 2 eine Startdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht. Die Studie wurde mit Kohorte 1 begonnen. Da nach

4-wöchiger Behandlung der Patienten dieser Kohorte keine Sicherheitsrisiken identifiziert wurden, wurde die Behandlung der Patienten in Kohorte 2 und Kohorte 3 parallel initiiert.

Während der Behandlungsdauer der Studie konnte die Burosumab-Dosis basierend auf dem Nüchtern-Serumphosphatwert der Patienten in 0,4 mg/kg-Schritten auf maximal 2 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die jeweilige Dosis wurde im 2-wöchigen Abstand subkutan verabreicht. Aufgrund des kleinen Volumens der Dosis, wurde die verabreichte Menge auf die nächsthöheren 0,1 ml aufgerundet.

Evidenztransfer

Die Nutzenbewertung für Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr erfolgt zudem durch eine Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz aus der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3).

Im Vergleich zur einarmigen Studie BUR-CL207 weist die Studie UX023-CL301 aufgrund des Vorhandenseins einer Vergleichsgruppe, die mit der für das zu bewertende Anwendungsgebiet indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“ behandelt wurde, sowie aufgrund der Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar, und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207. Dies wurde im Rahmen der Zulassung des zu bewertenden Anwendungsgebiets auch durch die EMA bestätigt. Die methodische Herleitung und detaillierte Begründung für das Heranziehen der Studie UX023-CL301 ist Abschnitt 4.4 und 4.5 zu entnehmen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung erfolgte anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Burosumab (Crysvita®) ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Burosumab in der Dosierung gemäß der Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Eine Phosphatsubstitution mit einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in der Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation.	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Burosumab (Crysvita [®]) ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Burosumab in der Dosierung gemäß Fachinformation.	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend.	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Studienqualität

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Erweiterung der Zulassung des Wirkstoffes Burosumab (Crysvita[®]) auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH. Ziel ist die Ableitung des Zusatznutzens der Burosumab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (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.

Da die Durchführung einer RCT und der damit einhergehenden größeren Studienpopulation sowie der Zuteilung von Patienten in einen Kontrollarm in dieser besonders vulnerablen Altersgruppe ethisch und praktisch nicht vertretbar gewesen ist, wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, womit die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Eine Zuteilung zu einer Kontrollgruppe hätte bedeutet, dass betroffene Säuglinge nicht von einer kausalen Therapie mit Burosumab profitieren können, obwohl deren Wirksamkeit und Sicherheit in älteren pädiatrischen XLH-Patienten bereits belegt sind. Dies widerspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung von Minderjährigen sowie den Anforderungen an klinische Studien in pädiatrischen Populationen, wonach Risikominimierung, wissenschaftliche Notwendigkeit und Priorisierung des Wohlergehens zu sichern sind (6). Darüber hinaus wäre für die Durchführung einer RCT eine deutlich größere Patientenpopulation erforderlich gewesen, was bei einer seltenen Erkrankung wie XLH in dieser Altersgruppe praktisch nicht realisierbar ist. Internationale Leitlinien sehen für solche Situationen ausdrücklich die Anwendung alternativer Studiendesigns vor, die die Belastung für die Teilnehmenden reduzieren und dennoch belastbare Evidenz liefern (6).

Vor diesem Hintergrund wurde die einarmige Studie BUR-CL207 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, welche die bestverfügbare, sowie zulassungsbegründende Evidenz darstellt und die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei XLH-Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr bestätigt. Da im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet dieselbe Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen wie im bereits bewerteten Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren vorliegt, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus dieser Altersgruppe plausibel. Der Zusatznutzen für die genannte Altersgruppe wurde auf Basis der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301 begründet (2, 3, 7). Die Studie weist durch das Vorhandensein einer Vergleichsgruppe mit der gleichen, für die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“, sowie durch die Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial als die einarmige Studie BUR-CL207 auf. Das offene Design war methodisch bedingt durch unterschiedliche Applikationsformen und individuelle Dosisanpassungen nicht vermeidbar, wurde jedoch durch geeignete Maßnahmen zur Verzerrungsreduktion, wie z. B. einer objektiven Erhebung biochemischer Endpunkte und einer verblindeten Auswertung der Röntgenbilder begleitet (3). Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar, und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Burosumab herangezogen werden, sind als valide und patientenrelevant einzustufen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für die Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie BUR-CL207, welche mangels Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad aufweist (Evidenzstufe IV). Ergänzend erfolgt eine Bewertung auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Einschätzung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse. Die Ableitung des Zusatznutzens für Burosumab im hier relevanten Anwendungsgebiet der Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr stützt sich auf zwei Evidenzquellen: Zum einen erfolgt ein Evidenztransfer aus der bereits durch den G-BA bewerteten Patientenpopulation der Nutzenbewertung im Indikationsgebiet für die Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren, basierend auf der RCT- Studie UX023-CL301 (2), zum anderen liegt Evidenz aus der einarmigen Studie BUR-CL207 vor, die supportive Daten für die Übertragung des Zusatznutzens liefert (8).

Vor dem Hintergrund der überwiegend weißen Studienpopulation (87,5 %), der Durchführung in spezialisierten europäischen Studienzentren sowie eines Therapiemodus, der dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht, ist von einer hohen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen (8).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie UX023-CL301 auf die Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), bestehend aus einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D (3). 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 (2). Für die genannte Altersgruppe wurde der Therapie mit Burosumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert (9).

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 (10). Auch im Kontext der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragbarkeit von Evidenz zwischen Altersgruppen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert (11).

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

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 (12). 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 (13). 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 disproportionierter Kleinwuchs (14, 15).

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 (3, 16).

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 (17). Auch das

Skelettsystem ist funktionell weit entwickelt: Die Wachstumsfuge im Säuglingsalter ist hochaktiv, mit beschleunigter Phosphatintegration und Chondrozytenhypertrophie im Vergleich zu älteren Kindern (18, 19). Parallel dazu sind Vitamin-D-Stoffwechsel und intestinale Mineralstoffaufnahme im frühen Säuglingsalter robust. Die Umwandlung von 25(OH)D zu Calcitriol erfolgt bereits ab dem ersten bis zweiten Lebensmonat effizient, mit höheren Calcitriolspiegeln als bei älteren Kindern und Erwachsenen (20). Die intestinale Resorption von Calcium und Phosphat ist ab der vierten Lebenswoche wirksam und steigt proportional zu den Calcitriolspiegeln (21). 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.

Im Rahmen der Studie BUR-CL207 wurde für die Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr eine geeignete, alters- und gewichtsadaptierte Dosierung entwickelt und getestet. Die Analyse der Expositionsparameter $C_{\max}$ und C_{avg} zeigte vergleichbare Werte zwischen den Kohorten < 6 Monate und ≥ 6 Monate bis < 12 Monate. Die Exposition erwies sich als dosisproportional bei den untersuchten Dosierungen (0,4 mg/kg Q2W und 0,8 mg/kg Q2W). Serum-Phosphat-(sPi)-Antworten bei $C_{\max}$ und C_{avg} waren über alle Kohorten vergleichbar und lagen im Normbereich der jeweiligen Populationen (8, 22).

Der Vergleich der Expositionen und pharmakodynamischen Antworten bei Patienten im Alter von < 1 Jahr (BUR-CL207) mit den Daten von Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr unter zugelassener Burosumab-Dosierung zeigt höhere Expositionen bei den Patienten im Alter von < 1 Jahr. Diese Unterschiede werden im Populations-PK-Modell durch altersabhängige Kovariaten berücksichtigt. Aufgrund der sigmoiden PK/PD-Beziehung, die bei höheren Expositionen sättigt, sind keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit zu erwarten (22).

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 Kinder im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 (23). 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 (24). Im weiteren Verlauf der körperlichen Entwicklung bleibt das Wachstum vermindert, wobei sich die Disproportion zwischen Körperlänge und Kopfumfang im frühen Kindesalter deutlich verstärkt (24, 25). 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 (12, 26, 27). 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 Zahnschmelzbildungen begünstigt (14, 28-30). 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 das 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 (15, 29, 31). 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 (32, 33). 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 (27, 28).

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 (34). 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 (15, 29, 31-33).

Mehrere Studien belegen, dass eine frühzeitige Therapie im Säuglingsalter mit besseren Ergebnissen hinsichtlich des Wachstums, biochemischer Parameter und radiologischer Befunde assoziiert ist (14, 34, 35). In der Studie BUR-CL207 wurden für 6 Patienten bereits vor Studienbeginn XLH-bezogene Symptome berichtet (Tabelle 4-40). 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 (8). 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. 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 Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht der zentralen Studienergebnisse ist in Tabelle 4-77 enthalten. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird darüber hinaus die Übertragbarkeit von Studienergebnissen aus der älteren XLH-Patientenpopulation diskutiert.

Tabelle 4-3: 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]
Anteil an Patienten mit einem RGI C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von ≥ +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		

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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
	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]

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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)
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)

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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)
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		

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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 $\geq +2$ 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 (2).

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 das 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]; $p < 0,0001$) (2). 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.

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 (24).

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]) (2). 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 (30, 32, 33, 36, 37). Eine Normalisierung bzw. signifikante Erhöhung des Serumphosphat-Levels ist daher zusammen mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik eines der therapeutischen Hauptziele der Therapie bei XLH (14).

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]) (2). 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.

Da das ALP-Level als zentraler Biomarker für die Knochenregeneration bei XLH gilt und mit dem Schweregrad der Rachitissymptomatik korreliert, ist die statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels therapeutisch bedeutsam (12). Nach Ali *et al.*, 2025, ist bereits eine Abnahme des ALP-Levels um 5 % relevant für den Patienten (38). Die in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 beschriebene statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels unter Burosumab um bis zu 40 % kann daher als deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik gewertet werden.

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 (8). 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 %) UE auf. Nur bei einem Patienten (6,3 %) sind schwere UE aufgetreten. Bei 2 Patienten (12,5 %) traten 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 SOC und 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

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 (8).

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 (3, 8).

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 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 (23, 35). 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 (15, 29, 31). 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 (32, 33).

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 Ereignisse der Verträglichkeit, 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.

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 (22). Mit der Zulassung von Burosumab für Patienten ab einem Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr bestätigt die EMA damit die Übertragbarkeit der Evidenz der älteren Patientengruppe (1). 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 (7). 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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) (7). 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 < 1 Jahr herangezogen und erkennt den Nutzen eines frühen Therapiebeginns zur Vermeidung irreversibler skelettaler Veränderungen ausdrücklich an (22). Mit der Zulassung von Burosumab für Patienten in einem Alter ab ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr bestätigt die EMA damit die Übertragbarkeit der Evidenz der älteren Patientengruppe (1).

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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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. Aufgrund der chronisch-progredienten Natur der Krankheit sind auch Kinder in einem Alter von < 1 Jahr von derselben potenziellen Krankheitsbelastung wie die älteren Patientengruppen betroffen.

Bereits im frühesten Kindesalter zeigen sich die Auswirkungen der XLH in Form von Wachstumsretardierung und ersten Skelettdeformitäten, die teilweise nur durch belastende orthopädische Eingriffe korrigiert werden können (23). Diese Symptome stehen in negativem Zusammenhang mit dem Diagnosealter, je später die Erkrankung erkannt und behandelt wird,

desto ausgeprägter sind die Wachstumsstörungen und Deformitäten (34). Analog dazu ist auch die Zahnentwicklung früh und nachhaltig betroffen, da die Mineralisation der dentalen Hartgewebe überwiegend pränatal sowie in den ersten Lebensjahren erfolgt und Störungen in diesem Zeitraum zu dauerhaft bestehenden strukturellen Zahndefekten führen können (15, 29, 31).

XLH-Patienten aller Altersgruppen leiden häufig unter Knochen- und Gelenkschmerzen sowie eingeschränkter Beweglichkeit, was den Alltag erheblich beeinträchtigt (28). Kinder sind zusätzlich durch sichtbare Fehlbildungen, Gangauffälligkeiten und dentale Komplikationen, wie strukturelle Zahndefekte oder spontane dentale Abszesse, einer sozialen Stigmatisierung ausgesetzt. Besonders die charakteristischen Ganganomalien, ein „watschelnder“, breitbeiniger Gang mit reduzierter Gehgeschwindigkeit, führen zu sozialer Ausgrenzung und können psychische Belastungen nach sich ziehen. Die Kombination aus funktionellen Einschränkungen, wiederholten medizinischen und zahnärztlichen Eingriffen sowie persistierenden Schmerzen stellt insbesondere im Kindes- und Jugendalter eine erhebliche psychosoziale Belastung dar (32, 33, 39).

Viele Patienten berichten zudem von Schmerzen beim Gehen und der Angst zu stürzen, was ihre Teilnahme am sozialen Leben weiter einschränkt (40). Die Ergebnisse einer Online-Befragung der Studie UX023-CL001 bestätigen die hohe Krankheitslast: Eine Mehrheit der pädiatrischen und erwachsenen XLH-Patienten leidet an Komorbiditäten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Erwachsene berichten über Langzeitfolgen wie Beindeformationen, Kleinwuchs, Rotationstorsion der Tibiae, frühzeitige Arthrose und anhaltende Osteomalazie. Die Ergebnisse der Online-Befragung stützen die Angaben aus der Literatur und zeigen die erheblichen Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben von Erwachsenen mit XLH aufgrund der unzureichenden Möglichkeiten bereits im Kindesalter adäquat behandelt zu werden (23, 41-43).

Bis zur Zulassung von Burosumab stand für Patienten mit XLH keine Therapie zur Verfügung, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie adressierte. Stattdessen wurde versucht, den chronischen Phosphatmangel durch eine orale Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D zu kompensieren. Diese Therapieform ist jedoch nicht nur symptomatisch, sondern auch physiologisch kontraproduktiv, da sie den FGF23-Spiegel weiter erhöht und somit die Pathophysiologie verstärkt (14). Die Anwendung der Phosphatsubstitution ist insbesondere für pädiatrische Patienten mit erheblichen Belastungen verbunden. Das komplexe Dosierungsschema mit fünf bis sechs Einzeldosen täglich stellt eine große Herausforderung dar, sowohl in der praktischen Umsetzung als auch hinsichtlich der Verträglichkeit. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind häufige Nebenwirkungen. Besonders kritisch ist die Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern: Für Kinder unter zwei Jahren bzw. mit einem Körpergewicht unter 12,24 kg steht keine zugelassene Applikationsform oder Dosierung von Phosphat zur Verfügung (44, 45). Zusätzlich wird zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, einer Folge der intermittierenden Phosphatzufuhr, eine Supplementierung mit aktivem Vitamin D empfohlen (46). Diese Kombinationstherapie ist jedoch nicht nur aufwendig in der Titration und

Überwachung, sondern auch potenziell gefährlich. Hochdosiertes Vitamin D kann bei Säuglingen das Krankheitsbild der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie auslösen, das mit schwerwiegenden Symptomen wie Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieber und Nephrokalzinose einhergeht (47). Die Nephrokalzinose, eine pathologische Verkalkung des Nierenparenchyms, kann die Nierenfunktion erheblich beeinträchtigen und zu Schmerzen, Hämaturie und Nierensteinen führen. Die damit verbundene engmaschige Überwachung, häufige Kontrolltermine und wiederholte Blutentnahmen sind insbesondere für Säuglinge und deren Eltern eine erhebliche Belastung und können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen (12, 28, 46).

Mit der Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebiets ist Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH bei Säuglingen ab einem Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen indiziert und adressiert damit den hohen therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe (1). Im Vergleich zur Phosphatsubstitution zeigt Burosumab ein deutlich überlegenes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die Therapie ermöglicht eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender XLH-Symptome wie Kleinwuchs, Funktionsstörungen und Schmerzen, indem sie die gestörte Mineral- und Vitamin-D-Regulation rasch normalisiert und den Knochenstoffwechsel stabilisiert. Dies führt zu einer funktionellen Rückbildung der Rachitis und skelettaler Veränderungen sowie zu einer spürbaren Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen und einer verbesserten Lebensqualität (48). Darüber hinaus fördert die ausreichende Phosphatversorgung unter Burosumab die Muskelmasse und Mobilität der Patienten. Im Gegensatz zur Phosphatsubstitution, bei der sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus häufige und teils schwerwiegende Folgeerscheinungen sind, zeigt Burosumab ein günstigeres Sicherheitsprofil hinsichtlich der renalen Kalziumausscheidung und der Entstehung von Nephrokalzinosen. Studien belegen, dass der Wechsel zur Burosumab-Therapie zu einer Abnahme der renalen Kalziumausscheidung führt und somit langfristig das Risiko für Nephrokalzinosen senken kann (49). Aufgrund dieser Vorteile sollte die Behandlung mit Burosumab möglichst früh nach Diagnosestellung begonnen werden, um die Krankheitsprogression bereits im Säuglingsalter therapeutisch bedeutsam einzudämmen und irreversible Folgeschäden wie Bein- und Gelenkdeformationen zu verhindern.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab bei < 1 -jährigen Patienten mit XLH wurden die Ergebnisse der einarmigen, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen (8). Die Studie diente als Grundlage für die Zulassungserweiterung in der der Nutzenbewertung zu Grunde liegende Altersgruppe der Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr. Da die Durchführung einer RCT und der damit einhergehenden größeren Studienpopulation sowie der Zuteilung von Patienten in einen Kontrollarm in dieser besonders vulnerablen Altersgruppe ethisch und praktisch nicht vertretbar gewesen ist, wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, womit die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Bei Säuglingen mit XLH würde eine Zuteilung zu einer Kontrollgruppe bedeuten, dass betroffene Kinder nicht von einer kausalen Therapie mit Burosumab profitieren könnten, obwohl deren Wirksamkeit und Sicherheit in älteren

pädiatrischen XLH-Patienten bereits belegt ist. Dieses Vorgehen widerspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung von Minderjährigen und den Anforderungen an klinische Studien in pädiatrischen Populationen, wonach Risikominimierung, wissenschaftliche Notwendigkeit und Priorisierung des Wohlergehens zu sichern sind. Stattdessen empfehlen die Leitlinien explizit die Nutzung vorhandenen Wissens, Extrapolation sowie Modellierung & Simulation, um die prospektiv benötigte Evidenz in sehr jungen Altersgruppen mit minimaler Studienlast zu erheben (6). In Einklang mit dem EMA-Reflection Paper zur Extrapolation in der Entwicklung von Medikamenten für pädiatrische Patienten erfolgte die Bewertung ergänzend auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten mit XLH im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3, 10). Die Studie weist durch das Vorhandensein einer Vergleichsgruppe mit der gleichen, für die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“, sowie durch die Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial als die einarmige Studie BUR-CL207 auf. Das offene Design war methodisch bedingt durch unterschiedliche Applikationsformen und individuelle Dosisanpassungen nicht vermeidbar, wurde jedoch durch geeignete Maßnahmen zur Verzerrungsreduktion, wie z. B. einer objektiven Erhebung biochemischer Endpunkte und einer verblindeten Auswertung der Röntgenbilder, begleitet (2, 3). Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207.

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 (7). 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 (2). 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“ (7).

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 Ereignisse der Verträglichkeit, 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 (2, 3). 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 (3, 8). 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 auf < 1-jährige Patienten der Studie UX023-CL301, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren untersucht wurde, 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Arzneimittel Crysvita[®] enthält den Wirkstoff Burosumab, einen rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörper gegen FGF23, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellkulturen unter Verwendung von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters

(CHO-Zellen) hergestellt wird (1). Burosumab ist seit Februar 2018 zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen (1). 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 (Crysvita®) auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH. Ziel ist die Ableitung des Zusatznutzens der Burosumab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (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 im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde und bereits für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Altersgruppe herangezogen wurde (2, 3). Die Darstellung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit/Verträglichkeit.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des zu untersuchenden Anwendungsgebiets von Burosumab entspricht der durch die Zulassung definierten Teilpopulation der Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie:

Crysvita® ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung sowie bei Erwachsenen (1).

Intervention

Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen FGF23, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellkulturen unter Verwendung von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird (1)

Bei der für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von ≥ 1 Monat zugelassenen Intervention handelt es sich um eine subkutane Injektionslösung mit alters- und gewichtsabhängiger Dosierung, die individuell anhand des Therapieansprechens titriert wird. Das Ansprechen wird dabei über den Nüchtern-Serumphosphatspiegel beurteilt.

Vergleichstherapie

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern von 1 bis 17 Jahren eine orale Gabe von Phosphat bestimmt. Um die Folgeerkrankung der Phosphatsubstitution zu vermeiden, geht der G-BA von einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) aus. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D (4, 5).

Kyowa Kirin übernimmt die Entscheidung des G-BA auch für das neue vorliegende Anwendungsgebiet auf Basis der in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründe. Die zVT für das zu untersuchende Anwendungsgebiet von Crysvida[®] ist somit eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Todesfälle
 - Anzahl der Todesfälle (im Rahmen der Sicherheit erhoben)

Morbidität

- Rachitissymptomatik
 - *Rickets Severity Score* (RSS)
 - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS
 - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1
 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0)
 - *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) *Score* zu Woche 48/ EOT
 - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT
 - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq + 2$
- Wachstumsparameter
 - Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores

- Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)
 - Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT
- Serumphosphat
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)
- 1,25(OH)₂D
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum
- ALP
 - Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum
- Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum
 - Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum

Sicherheit

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl Patienten mit UE
 - Anzahl Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)

- Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
- Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)

Datenquellen

BUR-CL207

Die Studie BUR-CL207 ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie die in insgesamt neun Studienzentren in sechs Ländern (drei in Großbritannien, zwei in Frankreich, eins in Schweden, eins in Österreich, eins in Spanien und eins in Italien) durchgeführt wurde. Die Studie bewertete die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH.

Die Studie bestand aus einer bis zu 30-tägigen Screeningphase, einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einem 8-wöchigen Safety-Follow-Up. Der Studienplan zur Rekrutierung umfasste 3 Kohorten mit zwei Altersgruppen (Kohorte 1 und 2: ≥ 6 Monate bis < 12 Monate; Kohorte 3: < 6 Monate). Die Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 3 erhielten eine Burosumab-Startdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht, die Patienten in Kohorte 2 eine Startdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht. Die Studie wurde mit Kohorte 1 begonnen. Da nach 4-wöchiger Behandlung der Patienten dieser Kohorte keine Sicherheitsrisiken identifiziert wurden, wurde die Behandlung der Patienten in Kohorte 2 und Kohorte 3 parallel initiiert.

Während der Behandlungsdauer der Studie konnte die Burosumab-Dosis basierend auf dem Nüchtern-Serumphosphatwert der Patienten in 0,4 mg/kg-Schritten auf maximal 2 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die jeweilige Dosis wurde im 2-wöchigen Abstand subkutan verabreicht. Aufgrund des kleinen Volumens der Dosis, wurde die verabreichte Menge auf die nächsthöheren 0,1 ml aufgerundet.

Evidenztransfer

Die Nutzenbewertung für Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr erfolgt zudem durch eine Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz aus der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3).

Im Vergleich zur einarmigen Studie BUR-CL207 weist die Studie UX023-CL301 aufgrund des Vorhandenseins einer Vergleichsgruppe, die mit der für das zu bewertende Anwendungsgebiet indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“ behandelt wurde, sowie aufgrund der Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar, und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207. Dies wurde im Rahmen der Zulassung des zu bewertenden Anwendungsgebiets auch

durch die EMA bestätigt. Die methodische Herleitung und detaillierte Begründung für das Heranziehen der Studie UX023-CL301 ist Abschnitt 4.4 und 4.5 zu entnehmen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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 Selektion von Studien für die Nutzenbewertung erfolgte anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Burosumab (Crysvita [®]) ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Burosumab in der Dosierung gemäß der Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Eine Phosphatsubstitution mit einer zusätzlichen Gabe von aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in der Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation.	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Burosumab (Crysvita [®]) ist indiziert zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Burosumab in der Dosierung gemäß Fachinformation.	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend.	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 12.05.2026 für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library durchgeführt. Für jede Datenbank wurde ein eigenes Suchprofil erstellt und angewendet (Anhang 4-A). Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Wirkstoff identifiziert wurden, wurden auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse in die bibliographische Literaturrecherche einbezogen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 04.05.2026. Gemäß Dossiervorlage wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Anschließend wurde im Clinical Data Suchportal der EMA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche oder in den anderen Registern identifiziert wurden, gesucht. Die für die Studienregistersuche verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-B abgebildet. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet auch in der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken keine relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Wirkstoff identifiziert wurden, wurden auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse in die Studienrecherche einbezogen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 04.05.2026 durchgeführt. Gemäß der Dossiervorlage wurde nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig (z. B. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Studienregistersuche) identifiziert wurden.

Im Rahmen der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT wurde die für den im Rahmen der Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebietes herangezogenen Evidenztransfer verwendete und damit für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie UX023-CL301 herangezogen. Die Studie BUR-CL301 wurde bereits zur Ableitung des Zusatznutzens der Patienten mit XLH im Alter zwischen ≥ 1 bis < 17 herangezogen. Die entsprechenden Studiendetails und Ergebnisse der Studie sind dem entsprechenden Modul 4 des Nutzenbewertungsdossier zu entnehmen (7, 50). Detaillierte Informationen für die Rationale und Methodik des indirekten Vergleiches sind den Abschnitten 4.2.5.1 und 4.4 zu entnehmen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 0 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer werden zunächst von zwei unabhängigen Personen auf Basis von Titel und Abstract geprüft, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Fragestellung bewertet (siehe Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2) und anschließend als Volltext beschafft. Bei abweichenden Bewertungen erfolgt eine erneute gemeinsame Prüfung und im Zweifel werden die betreffenden Treffer für die Volltextbeschaffung berücksichtigt.

Nach Vorliegen der Volltexte werden diese erneut unabhängig von zwei Personen hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt und, sofern sie als geeignet eingestuft werden, in die Nutzenbewertung einbezogen. Eine Übersicht der gesichteten und im Volltext ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wird für die Treffer aus Studienregistern sowie der Website des G-BA angewendet. Auch diese Quellen werden gesichtet und auf verfügbare Ergebnisdarstellungen geprüft. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien einschließlich der spezifischen Ausschlussgründe ist in Anhang 4-D enthalten.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird keine RCT zur Darstellung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt, da keine entsprechende Studie identifiziert werden konnte.

Für nicht randomisierte Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials, soweit zutreffend, anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird keine RCT zur Darstellung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt, da keine entsprechende Studie identifiziert werden konnte.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten, einarmigen Studie, die im Dossier beschrieben wird, werden anhand der Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements – sofern die einzelnen Items diesen zuzuordnen sind – beschrieben. Informationen zu den Items werden den Studienunterlagen entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der Studie BUR-CL207 wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in der Studie eingeschlossenen Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter gewählt:

Demographische Parameter

- Alter (zu Baseline und zum Zeitpunkt der XLH-Diagnose)
- Geschlecht
- Ethnie und Ethnizität
- Gewicht zu Baseline
- Länge im liegenden Zustand zu Baseline

Krankheitsspezifische Parameter

- XLH durch genetischen *PHEX*-Test diagnostiziert
- Funktionales FGF23 zum Screening

Patientenrelevante Endpunkte

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der im Rahmen dieses Dossiers supportiv dargestellten Phase-I/II-Studie BUR-CL207 beschrieben. Für die frühe Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung von XLH bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH wurden Endpunkte bezüglich der Morbidität und Sicherheit untersucht. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Tabelle 4-6: Übersicht der eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	BUR-CL207
Mortalität	Todesfälle	Anzahl der Todesfälle	X ¹ / X ^S
Morbidität	Rachitissymptomatik	<i>Rickets Severity Score</i> (RSS) - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0)	X ²
		<i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) <i>Score</i> - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq + 2$	X ²
	Wachstumsparameter	Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)	X ²
		Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT	X ²
	Serumphosphat	Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)	X ²
	1,25(OH) ₂ D	Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH) ₂ D-Levels (pg/mL) im Serum	X ²
	ALP	Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum	X ²
	Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels	Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum	X ²
		Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum	X ²

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	BUR-CL207
Sicherheit	Sicherheit	Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten - Anzahl der Patienten mit UE - Anzahl der Patienten mit SUE - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE) - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3) - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	X ¹ / X ^S
		Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Häufige schwere UE (Grad ≥3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten	X ^S
		Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)	X ^S

X¹: primärer Endpunkt; X²: sekundärer Endpunkt; X^S: Sicherheitsendpunkt
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

Mortalität

Operationalisierung

Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Sicherheitsendpunkte kontinuierlich über den Studienzeitraum. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte die Erfassung bei der Follow-Up-Visite (51).

Validität

Das Versterben eines Patienten lässt sich eindeutig und objektiv feststellen, wobei die Gesamtmortalität unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar ist. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist entsprechend §2 Abs 3 AM Nutzen V (11) und aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH ein patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C)

Seit Jahrzehnten gelten bildgebende Verfahren als Standard für die Diagnostik und Beurteilung der Rachitissymptomatik. Folglich wurde die therapiebedingte Verbesserung der Rachitissymptomatik anhand von Röntgenbildaufnahmen unter Anwendung des *Rickets Severity Scores* (RSS) und des *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C)-Scores zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten in der Studie BUR-CL207 verwendet (8, 51-53).

Während der RSS eine quantitative Methode zur Beurteilung des Schweregrads der Rachitissymptomatik zu jeweils einem Messzeitpunkt ist, dient der RGI-C-Score ergänzend als Methode zur qualitativen Beurteilung zu mehreren Zeitpunkten. Durch die Erhebung der beiden Endpunkte lässt sich sowohl eine quantitative als auch eine qualitative Bewertung der Veränderung der Rachitissymptomatik unter der Burosumab-Behandlung vornehmen.

Rickets Severity Score (RSS)

Operationalisierung

Der RSS stellt eine quantitative radiographische Methode zur Beurteilung des Schweregrads der Rachitissymptomatik zu jeweils einem Messzeitpunkt dar. Die Methode wurde zur Beurteilung des Schweregrads einer ernährungsbedingten Rachitis in den Handgelenken und Knien basierend auf dem Grad der metaphysären Unschärfe, Konkavität und dem Anteil der betroffenen Wachstumsfuge entwickelt. Der RSS-Gesamtscore umfasst 10 Punkte und setzt sich aus dem Handgelenkscore von 0 bis 4 Punkten und dem Kniescore von 0 bis 6 Punkten zusammen. Wenn beim Knie nur einer der beiden Kondylen oder nur eins der beiden Plateaus betroffen ist, wird der Kniescore mit dem Faktor 0,5 multipliziert (52).

In der Studie BUR-CL207 wurde die Veränderung der Rachitissymptomatik anhand der prozentualen und absoluten Veränderung des *Rickets Severity Scores* (RSS) relativ zu Baseline bestimmt. Zudem wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt zu

Woche 48/ EOT sowie der Anteil mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0) ermittelt. Die Veränderung des RSS wurde jeweils anhand des Gesamtscores bewertet. Zur Ermittlung des RSS wurden zu Baseline und zu Woche 48/ EOT bilaterale anteroposteriore (AP) Röntgenbilder der Knie und Beine (stehend, falls zutreffend) sowie bilaterale posteroanteriore (PA) Röntgenbilder der Hand/ Gelenkregion der Studienteilnehmer aufgenommen. Für Studienteilnehmer, welche die Studie frühzeitig abbrachen, wurden die Röntgenbildaufnahmen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, falls die letzte Dosis mindestens 12 Wochen nach Baseline gegeben wurde (51).

Alle Röntgenbildaufnahmen wurden einzeln von einem zentralen, unabhängigen pädiatrischen Radiologen anhand der RSS-Skala beurteilt. Der Radiologe war hinsichtlich des Studienteilnehmers und des Zeitpunkts der Röntgenbildaufnahme verblindet. Jede Bewertung wurde mithilfe eines elektronischen Datenerfassungssystems (*EDC system – electronic data capture system*) durchgeführt (51).

Validität

Die Methode wurde primär zur Beurteilung des Schweregrads einer ernährungsbedingten Rachitis validiert. Trotz ähnlicher radiologischer Befunde variieren die ernährungsbedingte und XLH-bedingte Rachitis stark in ihren Schweregraden. So ist der RSS bei XLH-Patienten in der Regel deutlich niedriger. Dies beruht auf den Unterschieden der radiologischen Bilder zwischen beiden Krankheitsphänotypen, durch die die Scoring-Methodik beeinflusst wird. Bei XLH-Röntgenbildaufnahmen werden nur bestimmte Abschnitte (z. B. Konkavität an den Metaphysen der Ulna) bewertet, die zu geringeren Scoring-Ergebnissen führen. Insbesondere am Knie ist die Punktzahl bei der XLH durch radiologische Unterschiede in den Röntgenbildaufnahmen niedriger. So ist bei Kindern mit XLH eine komplette Aufhellung sowie eine Verbreiterung der Epiphysen an beiden Kondylen selten zu beobachten, was zu einem Multiplikator-Faktor von 0,5 führt, und die Punktzahl senkt (52).

Bei der ernährungsbedingten Rachitis ist aus der Addition der Punktzahlen der analysierten Knochenveränderungen in Handgelenk und Knie ein Gesamtscore von 0 – 10 Punkten bei einer Skalierung von 0,5 möglich, wobei ein hoher Wert eine schwere Rachitissymptomatik anzeigt. Der übliche Bereich vom Gesamtscore bei der XLH dagegen liegt zwischen 0 und 6,5 und spiegelt nur den epiphysären und distalen metaphysären Anteil der Skelettanomalien wider, die bei betroffenen Kindern sehr häufig auftreten. Dieser Unterschied im üblichen Gesamtscore der beiden Krankheitsbilder ist bei der Bewertung des Schweregrads zu berücksichtigen. So würde beispielsweise ein Gesamtscore von 5 bei einer ernährungsbedingten Rachitis als milder interpretiert werden können, während dieser Gesamtscore bei der XLH-bedingten Rachitissymptomatik bereits im oberen Bereich des üblichen Gesamtscores liegen würde (52, 54).

Um die Zuverlässigkeit und die Korrelation des RSS mit dem Schweregrad XLH-bedingter Anomalien zu untersuchen, erfolgte eine Validierung des RSS anhand der Daten aus der Phase-II-Studie UX023-CL201 (siehe Verfahrensnummer 2018-04-15-D-349). Als Grundlage dienten Röntgenbildaufnahmen der 52 Studienteilnehmer (5 – 12 Jahre), die zu Baseline, zu Woche 40 und Woche 64 durchgeführt wurden, und sowohl Aufnahmen von den Handgelenken als auch

von den Knien beinhalteten. Die Validierung des RSS in der XLH erfolgte in einem mehrstufigen Prozess, der im Folgenden detailliert beschrieben wird (54)..

Interrater-Reliabilität

Im ersten Schritt wurde die Interrater-Reliabilität, d. h. die Übereinstimmung der Einschätzung des RSS durch unabhängige Experten, überprüft. Hierzu wurden 104 Röntgenaufnahmen (52 Aufnahmen zu Baseline und 52 Aufnahmen zu Woche 40) der Studienteilnehmer (5 – 12 Jahre) der Studie UX023-CL201 durch vier Experten evaluiert. Um eine hohe Aussagesicherheit zu erzielen, waren die Auswerter gegenüber der Behandlung verblindet. Das gewichtete Cohens Kappa von 0,45 bis 0,65 und der Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,69 bis 0,82 zeigen eine hohe Übereinstimmung zwischen den Auswertungen durch die unabhängigen Experten (54).

Intrarater-Reliabilität

Zusätzlich zur Interrater-Reliabilität wurde die Intrarater-Reliabilität bestimmt, um das Ausmaß der Übereinstimmung von sich wiederholenden Messungen zu evaluieren. Hierbei wertete einer der vier Experten, der bereits zuvor an der Auswertung der Röntgenaufnahmen in der Studie UX023-CL201 beteiligt war, die Röntgenaufnahmen erneut aus, um den RSS zu bestimmen. Die daraus resultierenden RSS wurden anschließend mit der Erstauswertung aus der Studie UX023-CL201 verglichen. Das gewichtete Cohens Kappa von 0,66 und der Pearson- (0,91) sowie Spearman- (0,9) Korrelationskoeffizient belegen ein hohes Maß an interner Konsistenz bei der erneuten Auswertung von Röntgenaufnahmen durch den gleichen Betrachter (54).

Korrelation des RSS mit XLH-Parametern und patientenrelevanten Endpunkten

Anschließend wurde die Korrelation des RSS mit XLH-spezifischen Parametern und patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Anhand der Alkalischen Phosphatase (ALP) zeigte sich, dass höhere Serumkonzentrationen der ALP zu Baseline signifikant mit höheren RSS-Werten korrelierten ($r = 0,47$; $p = 0,0005$). Des Weiteren wurde festgestellt, dass höhere RSS-Werte mit einer stärker ausgeprägten Rachitissymptomatik, einem größeren Ausmaß an Schmerzen und einer Einschränkung der physischen Funktion einhergehen. Studienteilnehmer mit einem $RSS \geq 1,5$ zu Baseline wiesen eine geringere Stehhöhe (Z-Score: -2,1) auf als die Gruppe mit einem $RSS < 1,5$ (Z-Score: -1,4; $p = 0,0183$). Des Weiteren war eine stärkere Einschränkung der Gehfähigkeit in der Gruppe mit einem $RSS \geq 1,5$ feststellbar. Während die Studienteilnehmer dieser Gruppe durchschnittlich lediglich 77 % (< 80 % bedeutet eine deutliche körperliche Einschränkung) der vorausgesagten Gehdistanz in 6 Minuten zurücklegen konnten, traf dies nur auf 20 % der Studienteilnehmer mit einem RSS von $< 1,5$ zu ($p = 0,0349$). Übereinstimmend hiermit gaben die Studienteilnehmer mit einem $RSS \geq 1,5$ ein höheres Maß an Einschränkungen der physischen Funktion und dem Schmerzlevel (POSNA-PODCI) an (physische Funktion: $p = 0,0275$; Schmerzen: $p = 0,0006$) (54).

Änderungssensitivität

Schlussendlich wurde die Änderungssensitivität anhand der ALP und des RGI-C zu Woche 64 bestimmt. Eine Verbesserung der Rachitis und damit eine Abnahme des RSS korrelierte hierbei signifikant mit einer Abnahme der ALP-Aktivität ($r = 0,47$; $p = 0,0008$) und zeigt, dass eine Normalisierung der ALP mit einer deutlichen Verbesserung der Rachitis einhergeht. Übereinstimmend hiermit war auch anhand des RGI-C eine hohe Korrelation mit dem RSS messbar. Eine Abnahme des RSS zu Woche 64 korrelierte signifikant mit höheren RGI-C-Werten ($r = -0,65$; $p < 0,0001$) (54).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der RSS ein valides Messinstrument darstellt, um das Ausmaß der Rachitis bei XLH-Patienten zu evaluieren.

Patientenrelevanz

In der Studie von Thacher *et al.*, 2019, konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten RSS und einer Beeinträchtigung auf biochemischer, klinischer sowie funktionaler Ebene bei Kindern mit XLH festgestellt werden. So ergab die Studie, dass ein höherer RSS mit einer stärker ausgeprägten Rachitissymptomatik, einem größeren Ausmaß an Schmerzen und einer Einschränkung der physischen Funktion korreliert. Studienteilnehmer mit einem $RSS \geq 1,5$ zu Baseline wiesen einen geringeren Körpergrößen-z-Score und eine stärkere Einschränkung der Gehfähigkeit auf als die Gruppe mit einem $RSS < 1,5$. Übereinstimmend hiermit konnte bei den Studienteilnehmern mit einem $RSS \geq 1,5$ ein höheres Maß an Einschränkungen der physischen Funktion und ein höheres Schmerzlevel festgestellt werden (54). Die Analysen zur Änderungssensitivität unterstreichen, dass durch den Endpunkt RSS relevante Änderungen des Gesundheitszustandes von XLH-Patienten gemessen werden können. Hierbei ist für die < 1 -jährigen Patienten die Korrelation zwischen einem erhöhten RSS und einer geringeren Körpergröße besonders relevant. Eine Studie von Pzygodda *et al.*, 2026, zu den anthropometrischen Parametern von Patienten mit XLH bei der Geburt zeigte, dass bereits neugeborene XLH-Patienten Körperdisproportionen in Form von einer reduzierten Körperlänge in Relation zum Körpergewicht und zum Kopfumfang aufweisen. Das Risiko, bereits bei der Geburt eine unterdurchschnittliche Körpergröße aufzuweisen, ist bei XLH-Patienten 2,5-fach erhöht (24).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein höherer RSS mit Beeinträchtigungen auf biochemischer, klinischer sowie funktionaler Ebene korreliert, wobei die Defizite der Patienten mit erhöhtem RSS beim patientenrelevanten Endpunkt Wachstumsparameter (Körpergröße z-Score) explizit zu nennen sind. Eine Verbesserung des RSS kann somit direkt vom Patienten wahrgenommen werden und ist daher gemäß §2 Satz 3 AM-NutzenV unmittelbar als patientenrelevant einzustufen (11). Auch wenn der RSS primär für eine ältere Altersgruppe mit XLH validiert wurde, lassen sich die Ergebnisse für die Validität und Patientenrelevanz auf Grund des chronisch-progredienten, genetisch bedingten Verlaufs der Krankheit auch auf die Patientenpopulation im Alter von < 1 Jahr übertragen.

RGI-C-Score

Operationalisierung

Ergänzend zum RSS wurde die Veränderung der Rachitissymptomatik in der Studie BUR-CL207 außerdem anhand der krankheitsspezifischen und qualitativen Bewertungsmethode *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) beurteilt. Analysiert wurde der RGI-C Gesamtscore der Patienten zu Woche 48/ EOT sowie der Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten, was einer erheblichen Verbesserung der Rachitissymptomatik im Vergleich zu Baseline entspricht. Hierfür wurden die zu Baseline und zu Woche 48/ EOT erstellten Röntgenbilder der Knie, Beine, der Hände und der Handgelenke der Patienten einem zentralen, unabhängigen, an der Studie nicht beteiligten pädiatrischen Radiologen jeweils nebeneinander präsentiert. Die Baseline-Aufnahme befand sich auf der linken und die Aufnahme zu Woche 48/ EOT auf der rechten Seite. Für Studienteilnehmer, welche die Studie frühzeitig abbrachen, wurden die Röntgenbildaufnahmen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, falls die letzte Dosis mindestens 12 Wochen nach Baseline gegeben wurde (51, 55).

Der Radiologe sollte die Veränderungen der Schwere der Rachitissymptomatik in den Knien und Handgelenken anhand der 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala bewerten, die von -3 bis +3 reicht:

- +3 = sehr deutliche Verbesserung/ (nahezu) vollständige Rückbildung der Rachitissymptomatik
- +2 = erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik
- +1 = minimale Verbesserung der Rachitissymptomatik
- 0 = keine Veränderung
- -1 = minimale Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- -2 = mäßige Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- -3 = starke Verschlechterung der Rachitissymptomatik

Die Röntgenbildaufnahmen wurden dem Radiologen in willkürlicher Reihenfolge präsentiert und der Radiologe hatte keinen Zugriff auf das Protokoll, die Patienteninformationen oder Information zur Burosumab-Therapie. Jede Bewertung wurde mithilfe eines elektronischen Datenerfassungssystems (*EDC system – electronic data capture system*) durchgeführt (51, 55).

Validität

Die Ratingskala RGI-C ist ein anerkannter Bewertungsmaßstab zur qualitativen Bewertung der Verbesserung oder der Verschlechterung skelettaler Manifestationen bei der Rachitis. Die RGI-C-Skala wurde von drei pädiatrischen Radiologen mit Fachkenntnissen in der Skelettdysplasie entwickelt, die sich mit der Untersuchung von Handgelenks- und Knieaufnahmen von Kindern

mit XLH befassten (52). Dieser wurde ergänzend zum RSS erhoben, um Veränderungen des Schweregrads der Rachitissymptomatik und Deformationen im Zeitverlauf zu bewerten. Dadurch ist eine weitere Einschätzung des Erfolgs der Burosumab-Behandlung gegeben. Die RGI-C-Skala bewertet dieselben radiographischen Merkmale der Rachitissymptomatik wie auch die RSS-Skala. Der Unterschied liegt darin, dass die RGI-C-Methodik einem Auswerter ermöglicht, alle auf einer Röntgenbildaufnahme sichtbaren Anomalien aus einer umfassenden Liste auszuwählen, statt wie bei der RSS-Methodik auf ein hierarchisches Punktesystem beschränkt zu sein. Beim RSS wird ein Schweregrad anhand einzelner Handgelenk- und Knie-Röntgenbildaufnahmen von einem einzigen Zeitpunkt abgeleitet. Die RGI-C-Methodik dagegen ermöglicht die Beurteilung der Veränderung des radiologischen Erscheinungsbilds durch einen direkten Vergleich von einem früheren Bild (Baseline Bild A) und einem Bild zu einem späteren Zeitpunkt (Post-Baseline Bild B). Diese zwei Bilder werden dem Auswerter zeitgleich präsentiert (52, 56).

Zu Beginn beurteilt der Auswerter, ob XLH-bezogene Anomalien zu Baseline vorliegen. Dazu zählen:

- Transparenz, Ausfransungen und Eindellungen an den Metaphysen
- Verbreiterung der Wachstumsfugen des distalen Radius und der Ulna
- Verbreiterung der Wachstumsfugen des distalen Femurs, der proximalen Tibia und der Fibula

Anschließend erfolgt die Beurteilung der Veränderung jeder einzelnen Anomalie mithilfe der 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala basierend auf dem Vergleich mit Bild B.

Nach Feststellung der RGI-C-Scores für die Knie, die Handgelenke und die Beine wird der Auswerter aufgefordert, einen Gesamtscore zu definieren. Dieser beruht nicht auf den Berechnungen der Einzelscores, sondern auf dem Gesamteindruck des Auswerter bezüglich der Veränderungen der Röntgenbildaufnahmen der Knie und Handgelenke und ist unabhängig von der Bewertung der Beine (56).

Um die Zuverlässigkeit, die Validität und die Änderungssensitivität des RGI-C-Scores zu untersuchen, erfolgte analog zum RSS ebenfalls eine Validierung des RGI-C-Scores bei Kindern mit XLH. Als Datengrundlage dienten die Röntgenaufnahmen von 113 Kindern zwischen 1 und 12,9 Jahren aus der Phase-II-Studie UX023-CL201 (siehe Verfahrensnummer 2018-04-15-D-349) und der Phase-III-Studie UX023-CL301 (56). Dieser mehrstufige Prozess wird im Folgenden detailliert dargestellt.

Intrarater-Reliabilität

Zunächst wurde die Intrarater-Reliabilität bestimmt, um das Ausmaß der Übereinstimmung des RGI-C-Scores bei sich wiederholenden Messungen zu evaluieren. Hierfür wurden Röntgenaufnahmen des Handgelenks und des Knies bei Baseline (n = 52) und Woche 40 (n = 52) durch drei unabhängige Experten ausgewertet, die diese Aufnahmen bereits zuvor in

der Studie UX023-CL201 analysiert hatten. Die Reevaluierung fand frühestens 6 Wochen nach der Erstausswertung statt. Den Experten war weder das Alter noch das Geschlecht oder die Behandlung (Phosphat oder Burosumab) der Patienten bekannt. In 90 % der Fälle wurde bei der erneuten Auswertung der Röntgenaufnahmen nahezu übereinstimmende Ergebnisse (Abweichung ± 1 Punkt) erzielt. Das gewichtete Cohens Kappa von $> 0,5$ unterstreicht hierbei die mäßige bis hohe Übereinstimmung der Auswertungen durch die gleichen Betrachter (56).

Interrater-Reliabilität

Zusätzlich wurde die Interrater-Reliabilität analysiert. Bei über 90 % der Röntgenaufnahmen konnte eine Übereinstimmung zwischen den unabhängigen Experten mit einer maximalen Abweichung von einem Punkt (± 1) festgestellt werden. Das gewichtete Cohen's-Kappa lag im Bereich von 0,49 bis 0,52 und indiziert eine moderate Übereinstimmung (56).

Konvergenzvalidität

Im nächsten Schritt wurde die Konvergenzvalidität bestimmt, um zu überprüfen, ob der RGI-C-Score geeignet ist, Veränderungen im Ausmaß der Rachitis zu messen. Als Grundlage dienten konzeptionell verknüpfte klinische Parameter sowie patientenberichtete Endpunkte. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RGI-C-Score und dem Serumphosphat ($r = -0,397$), der ALP ($r = -0,611$), dem RSS ($r = -0,672$) und der Stehhöhe ($r = 0,268$) detektiert werden. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde auch für die Endpunkte SF-10 (PHS) ($r = 0,293$) und die drei Domänen des POSNA-PODCI-Fragebogens ($r = 0,409$) festgestellt. Im Gegensatz dazu lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RGI-C Gesamtscore und der Gehfähigkeit (6MWT) sowie dem PROMIS-Fragebogen vor (56).

Known-Groups-Validität

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich typische klinische Merkmale der XLH-Erkrankung signifikant zwischen Patienten mit einem RGI-C-Score von ≥ 2 und < 2 unterscheiden. Dies traf auf den RSS-Gesamtscore ($p < 0,001$), die Serumphosphat-Konzentration ($p < 0,001$), die ALP ($p < 0,001$), die Wachstumsgeschwindigkeit ($p = 0,017$) und die Stehhöhe ($p = 0,002$) zu. Patienten mit einem RGI-C-Score zu Woche 64 von ≥ 2 wiesen eine höhere Serumphosphat-Konzentration sowie eine größere Wachstumsgeschwindigkeit und stärkere Zunahme der Stehhöhe auf, als Patienten mit einem RGI-C-Score von < 2 . Zudem zeichneten sich Studienteilnehmer mit einem RGI-C-Score von ≥ 2 durch eine stärkere Abnahme des RSS und der ALP-Aktivität aus, als Patienten mit einem RGI-C-Score von < 2 . Auch die Ergebnisse für die Domäne PHS des SF-10-Fragebogens ($p = 0,029$) und für die Domäne Schmerz/Komfort des POSNA-PODCI-Fragebogens ($p = 0,025$) unterschieden sich signifikant zwischen Patienten mit einem RGI-C-Score von ≥ 2 und Patienten mit einem RGI-C-Score von < 2 (56).

Änderungssensitivität

Letztlich wurde die Änderungssensitivität bestimmt, um zu überprüfen, ob anhand des RGI-C relevante Änderungen im Gesundheitszustand der XLH-Patienten gemessen werden können. Hierfür wurden basierend auf den Daten der Studie UX023-CL201 und UX023-CL301 zu Woche 64 die Studienteilnehmer in vier Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: RSS verschlechtert ($\geq +1,0$)
- Gruppe 2: RSS unverändert ($> -1,0$ bis $< +1,0$)
- Gruppe 3: RSS verbessert (≤ -1 bis < -2)
- Gruppe 4: RSS deutlich verbessert (≤ -2)

Als Maß für die Änderungssensitivität wurde anschließend die *standardized response mean* (SRM) bestimmt. Dies war jedoch nur für die Gruppen 2 – 4 möglich, da die Gruppe 1 lediglich zwei Studienteilnehmer umfasste. Die SRM lag zwischen 1,13 und 7,54 und war bei der Gruppe, die eine deutliche Verbesserung des RSS aufwies, am größten (56).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der RGI-C eine valide, verlässliche und sensitive Messmethode darstellt, um bei einer metabolischen Knochenerkrankung das Ansprechen auf die Therapie ergänzend zum RSS zu evaluieren.

Patientenrelevanz

In der Studie von Lim *et al.*, 2021, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem RGI-C-Score und der Serumphosphat-Konzentration, der ALP-Konzentration und der Stehhöhe festgestellt werden. So ergab die Studie, dass Patienten mit einem höheren RGI-C-Score eine höhere Serumphosphat-Konzentration, eine größere Wachstumsgeschwindigkeit, eine stärkere Zunahme der Stehhöhe sowie eine Verringerung des RSS aufwiesen (56).

Eine Verbesserung des RGI-C-Scores und der damit einhergehende Rückgang der Knochendeformation und der Anomalien äußern sich u. a. in einer verbesserten Mobilität und der körperlichen Funktion sowie Abnahme von Gelenkschmerzen und Vermeidung von lebenslangen schwerwiegenden Knochen- und Gelenkkomplikationen (28, 40). Des Weiteren bedeutet ein Rückgang bzw. die Prävention der Knochendeformationen eine Normalisierung der Physiognomie der betroffenen Patienten, die durch ihre offensichtlichen Fehlbildungen und Gangauffälligkeiten immer wieder einer Stigmatisierung im öffentlichen Alltag ausgesetzt sind. Gerade für Kinder können solche Merkmale immer wieder Anlass für soziale Ausgrenzungen sein und unter Umständen schwere psychische Erkrankungen nach sich ziehen (39)..

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der RGI-C-Score, analog zum RSS, direkt mit der klinischen Symptomatik wie z.B. einer verzögerten Wachstumsgeschwindigkeit, Schmerzen und Einschränkungen in der körperlichen Funktion korreliert. Eine Veränderung des RGI-C-Scores kann somit direkt vom Patienten wahrgenommen werden und ist daher gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV unmittelbar als patientenrelevant einzustufen. Auch wenn der RGI-C-Score primär für eine ältere Altersgruppe mit XLH validiert wurde, lassen sich die Ergebnisse für die Validität und Patientenrelevanz auf Grund des chronisch-progredienten, genetisch bedingten Verlaufs der Krankheit auch auf die Patientenpopulation im Alter von < 1 Jahr übertragen.

Wachstumsparameter

Operationalisierung

In der Studie BUR-CL207 wurden das Wachstum der Patienten anhand der prozentualen und absoluten Veränderung der Länge im liegenden Zustand, des Körpergrößen-z-Scores sowie des Kopfumfangs relativ zu Baseline analysiert. Außerdem wurde der Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT untersucht (51, 55).

Die Körperlänge und der Kopfumfang wurden zu Baseline und zu Woche 8, Woche 12, Woche 20, Woche 40 und Woche 48/ EOT mittels Maßbandes gemessen, wobei das Maßband zur Ermittlung des Kopfumfangs in einer Linie oberhalb der Augenbrauen, der Ohrmuscheln und um den Hinterhauptshöcker des Schädels gelegt wurde. Die Körpergröße wurde als alters- und geschlechtsadjustierter z-Score berichtet. Der z-Score beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen jedes einzelnen Messwertes von den alters- und geschlechtsadjustierten normalen Durchschnittswerten. Die Körpergrößen-z-Scores wurden mittels Lambda-Mu-Sigma-Methode (LMS-Methode) anhand der Wachstumsstandards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bestimmt (abrufbar unter: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>). Das Perzentil, das dem z-Score entspricht, wird auf der Grundlage der Normalverteilung errechnet. Der z-Score wird mit der Einschränkung berechnet, dass der z-Score zwischen einschließlich -6 und 6 liegen muss, um unplausible Ergebnisse bei den z-Scores zu vermeiden. Die berechneten Werte, die kleiner als -6 oder größer als 6 sind, werden als fehlend eingestuft, da sie als unplausible Werte betrachtet werden (51, 55).

Die Fontanellen wurde zu Baseline, zu Woche 8, Woche 12, Woche 40 und Woche 48/ EOT untersucht. Dabei wurden die Fontanellen durch Abtasten der Kopfoberfläche beurteilt und etwaige Einsenkungen oder Vorwölbungen dokumentiert. Außerdem wurde der Status des Fontanellenschluss (offen vs. geschlossen) für die posteriore, anteriore, sphenoide und mastoide Fontanelle dokumentiert (51, 55).

Validität

Die Wachstumsparameter Körpergröße bzw. -länge, der Kopfumfang sowie Form, Struktur und Wachstum des Schädels gehören zu den wichtigsten klinischen Merkmalen bei der Diagnose von XLH und bei der Evaluierung der Schwere XLH-bedingter Anomalien. Die Leitlinie von Haffner *et al.*, 2025, zur Diagnose und zum Management von XLH empfiehlt für Patienten im Alter von 0 bis 5 Jahren die Untersuchung der Körpergröße, des Kopfumfangs und der Schädelform bei jeder Visite ab dem Zeitpunkt der XLH-Diagnose (14). Die engmaschige Überwachung der Schädelform und der Beschaffenheit der vorderen Fontanelle sowie der neurologischen Entwicklung ist insbesondere im ersten Lebensjahr wichtig, da bei etwa einem Drittel der XLH-Patienten eine Kraniosynostose auftritt (57).

Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Patienten standardisiert wurden, ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit das individuelle Wachstum beeinträchtigt ist. Der z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele SD sein Messwert vom MW bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. In der Studie

BUR-CL207 wurden die Körpergrößen-z-Scores mittels LMS-Methode anhand der Wachstumsstandards der WHO bestimmt. Diese Wachstumsstandards wurden von der WHO erstellt, da die zuvor verwendeten NCHS/WHO-Wachstumsreferenzen das frühkindliche Wachstum nicht angemessen abbildeten. Für die Erstellung der Standards wurde zwischen 1997 und 2003 die Multicentre Growth Reference Study (MGRS) durchgeführt, in deren Rahmen Daten von 8.440 gesunden, gestillten Kindern aus sechs Ländern (Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen, Oman und den USA) erhoben wurden. Ziel war es, das physiologische Wachstum von Kindern unter optimalen Umweltbedingungen zu erfassen. Die daraus entwickelten WHO-Wachstumsstandards gelten heute als global einsetzbares Instrument zur Beurteilung des Wachstums von Kindern unter fünf Jahren, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit, sozioökonomischem Status oder Ernährungsform und stellen damit den internationalen Referenzrahmen für gesundes frühkindliches Wachstum dar (58).

Die Erfassung der Wachstumsparameter erfolgte damit unter standardisierten Bedingungen und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Bei der XLH handelt es sich um eine schwere und chronische Erkrankung des Knochenskeletts, welche durch Kleinwuchs und Knochendeformationen gekennzeichnet ist. Ein verzögertes Wachstum sowie Gedeihstörungen sind charakteristisch für XLH-Patienten. Bereits neugeborene XLH-Patienten weisen Körperdisproportionen in Form von einer reduzierten Körperlänge in Relation zum Körpergewicht und zum Kopfumfang auf (24). Während das Wachstum im frühen Kindesalter weiterhin vermindert bleibt, nimmt die Disproportion zwischen Körperlänge und Kopfumfang während der ersten Lebensjahre stark zu (24, 25). Folglich sind diese Patienten bereits im frühen Kindesalter sowohl bei ihren alltäglichen Aktivitäten als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist das Erlangen eines altersbezogenen normalen Wachstums und einer daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität (14, 46).

Anthropometrische Parameter wie die Körpergröße wurden bereits im früheren G-BA Beschluss zu Burosumab als wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Morbidität bewertet (7). Aufgrund dessen ist die Veränderung der Wachstumsparameter gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen.

Serumphosphat

Operationalisierung

In der Studie BUR-CL207 stellt das Serumphosphat-Level den primären PD-Biomarker zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar. Es wurde die prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden planmäßig zu Baseline, zu Woche 20, Woche 26, Woche 32, Woche 40, zu Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Optional konnte den Studienteilnehmern ≥ 6 Monate auch zu Woche 13 eine weitere Probe entnommen werden. Zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer wurden im Rahmen zusätzlicher Visiten Blutproben entnommen und die Serumphosphat-Level im lokalen Labor

bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des Serumphosphat-Levels ein (51, 55).

Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst (51, 55).

Validität

Die europäische Leitlinie von Haffner *et al.*, 2025 zur Diagnose und zum Management von XLH empfiehlt für Patienten aller Altersklassen, das Serumphosphat-Level regelmäßig zu kontrollieren (14). Die Messung des Serumphosphat-Levels wurde unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (8).

Patientenrelevanz

Die Normalisierung des Serumphosphat-Levels ist zusammen mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik eines der Hauptziele der Therapie von XLH (14). Die XLH wird durch eine Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen verursacht, die eine erhöhte Expression und damit eine übermäßige Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bewirkt (12). Wie bereits in den Modulen 2 und 3 ausführlich dargestellt, führt diese pathogene, übermäßige Aktivität des FGF23 zu einer reduzierten intestinalen Absorption von Phosphat und Calcium und damit 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, Funktionseinschränkungen und ein disproportionaler Kleinwuchs (14). Die Wiederherstellung pathologisch erniedrigter Serumphosphatspiegel in den Normbereich führt zu einer signifikanten Verbesserung der Knochenmineralisierung und geht bei XLH-Patienten mit einer besseren Mobilität, einer gesteigerten körperlichen Funktion und reduzierten Schmerzen einher. Die Normalisierung des Serumphosphat-Levels verbessert somit die Symptome, die die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinträchtigen und führt damit zu einem klaren und direkten klinischen Nutzen für die betroffenen Patienten (23, 35).

Darüber hinaus kommt dem Serumphosphat-Level eine hohe Patientenrelevanz im Hinblick auf die Zahnentwicklung der Säuglinge 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 die

spätere Zahnstruktur dauerhaft prägt und bei der XLH infolge der verminderten Phosphatverfügbarkeit grundlegend gestört ist. 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 (15, 29-31). 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 (32, 33).

Bereits ab einem Alter von drei Monaten zeigen Säuglinge pathologisch erniedrigte Serumphosphatwerte, noch bevor die meisten klinischen Symptome auftreten. Eine frühzeitige Normalisierung ist daher entscheidend, um die klinische Manifestation der Erkrankung zu verhindern (59). 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 (32, 33, 36, 37).

Eine Veränderung des Serumphosphat-Levels ist damit für XLH-Patienten, insbesondere für Säuglinge mit XLH, von direkter Bedeutung. Auch in dem systematischen Review von Ali *et al.*, 2025, in dem die Wirksamkeit medikamentöser Therapien auf für pädiatrische XLH-Patienten wichtige Endpunkte untersucht wurde, dienten Laborparameter, wie das Serumphosphat-Level, zur Bewertung von patientenrelevanten Outcomes (38). Der G-BA bestätigte in den tragenden Gründen des Beschlusses der frühen Nutzenbewertung von Burosumab, dass „[...] die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches [...] als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter“ ist (7). Folglich ist die Veränderung des Serumphosphat-Levels gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen, da er zentrale Krankheitslasten, wie Schmerzen, Wachstumsstörungen, Funktionseinschränkungen und Mobilität, adressiert und in hohem Maße den erlebten Nutzen der Patienten widerspiegelt.

1,25(OH)₂D

Operationalisierung

Als weiterer PD-Biomarker sowie als Sicherheitsparameter zur Erfassung potenzieller sekundärer Komplikationen infolge der Behandlung wurde in der Studie BUR-CL207 auch die prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D (Calcitriol)-Levels (pg/mL) im Serum relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zu Baseline, zu Woche 20, Woche 32, Woche 40, zu Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Zusätzlich wurden bei der Screening-Visite und zu Woche 12 Blutproben entnommen und das Calcitriol-Level im lokalen Labor bestimmt. Die Ergebnisse

dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des Calcitriol-Levels ein. Da die Calcitriol-Level per Blutprobe analysiert wurden, erfolgte die Blutabnahme analog zu der Darstellung des Endpunkts „Serumphosphat“ (51, 55).

Validität

Die europäische Leitlinie von Haffner *et al.*, 2025 zur Diagnose und zum Management von XLH empfiehlt für Patienten jeder Altersklasse die Untersuchung des Calcitriol-Levels zur Diagnose der Erkrankung sowie zur Kontrolle mindestens einmal jährlich (14). Die Messung des Calcitriol-Levels wurde damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (8).

Patientenrelevanz

Neben der verminderten Rückresorption des Phosphats aus dem Primärharn und der gesteigerten Ausscheidung des Phosphats über die Nieren führt das akkumulierte FGF23 bei der XLH-Erkrankung außerdem zu einer verminderten Synthese sowie einer gesteigerten Degradation von Calcitriol. Dies resultiert neben der Hypophosphatämie auch in einer funktionellen Hypovitaminose D, die wesentlich zur gestörten Knochenmineralisierung und den klinischen Symptomen der Erkrankung beitragen. Im Gegensatz zur Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D hemmt Burosumab gezielt die Aktivität von FGF23, wodurch die renale Phosphatrückresorption verbessert und die Synthese von Calcitriol gesteigert wird (14). Somit stellt das Calcitriol-Level einen direkten Indikator für den Erfolg der Burosumab-Therapie dar. Folglich handelt es sich bei der Veränderung des Calcitriol-Levels gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV um einen patientenrelevanten Endpunkt.

ALP

Operationalisierung

Zur Bewertung der Knochenmineralisierung wurde in der Studie BUR-CL207 die prozentuale und absolute Veränderung des Levels der alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum (U/L) relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zu Baseline, zu Woche 4, Woche 8, zu Woche 12, Woche 20, Woche 40, zu Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer wurden im Rahmen zusätzlicher Visiten Blutproben entnommen und das ALP-Level im lokalen Labor bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des ALP-Levels ein. Da die ALP-Level per Blutprobe analysiert wurden, erfolgte die Blutabnahme analog zu der Darstellung des Endpunkts „Serumphosphat“ (51, 55).

Validität

Die europäische Leitlinie von Haffner *et al.*, 2025 zur Diagnose und zum Management von XLH empfiehlt für Patienten jeder Altersklasse die Untersuchung des ALP-Levels zur Diagnose der Erkrankung sowie mindestens vierteljährlich zur Kontrolle (14). Die Messung des ALP-Levels wurde damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (8).

Patientenrelevanz

Aufgrund der verstärkten Aktivität der Osteoblasten, die danach streben, die Rachitis- und Osteomalazie-bedingte gestörte Knochenmineralisierung auszugleichen, ist das ALP-Level im Serum der XLH-Patienten erhöht (60). Dabei korreliert das Ausmaß der Erhöhung typischerweise direkt mit dem Schweregrad der Rachitissymptomatik. Damit stellt das ALP-Level im Serum den aussagekräftigsten Blutparameter für die Knochenregeneration und den am häufigsten verwendeten Biomarker für die Schwere der Erkrankung dar (12). Laut dem systematischen Review von Ali *et al.*, 2025, in dem die Wirksamkeit medikamentöser Therapien auf für pädiatrische XLH-Patienten wichtige Endpunkte untersucht wurde, zeigt bereits eine Reduktion des ALP-Levels um 5 % eine signifikante Verbesserung des Gesamtbeschwerdebildes im Zusammenhang mit chronischer Hypophosphatämie an (38). Das ALP-Level steht somit im direkten Zusammenhang mit der klinischen Manifestation der XLH-Erkrankung, und eine entsprechende Veränderung des ALP-Levels im Serum ist damit für XLH-Patienten von direkter Bedeutung. Folglich handelt es sich bei der Veränderung des ALP-Levels gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels.

Operationalisierung

Als weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels wurden in der Studie BUR-CL207 auch

- die prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum sowie
- die prozentuale und absolute Veränderung des intakten Parathormon (iPTH)-Levels (pg/mL) im Serum

relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zur Screening-Visite, zu Woche 16, zu Woche 40 und zu Woche 48/ EOT Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Da die weiteren Biomarker des Knochenstoffwechsels per Blutprobe analysiert wurden, erfolgte die Blutabnahme analog zu der Darstellung des Endpunkts „Serumphosphat“ (51, 55).

Validität

Die europäische Leitlinie von Haffner *et al.*, 2025 zur Diagnose und zum Management von XLH empfiehlt für Patienten jeder Altersklasse die Untersuchung der weiteren Biomarker des Knochenstoffwechsels zur Diagnose der Erkrankung sowie mindestens vierteljährlich zur Kontrolle (14). Die Messung der weiteren Biomarker des Knochenstoffwechsels wurde damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (8).

Patientenrelevanz

PTH ist ein Peptidhormon, das in den Nebenschilddrüsen synthetisiert wird. Die Hauptfunktion von PTH besteht darin, die Kalziumkonzentration im Blut zu erhöhen. iPTH ist die biologisch aktive Form, die ausgeschüttet wird, wenn der Kalziumspiegel im Blut niedrig ist. Das iPTH-Level wird auch routinemäßig im Rahmen der Standardversorgung bei XLH gemessen, da

häufig ein sekundärer Hyperparathyreoidismus auftritt. Die Analyse des iPTH-Levels erlaubt in Kombination mit der Analyse des 25(OH)D-Levels eine Bewertung der Störung und Erkrankung des Knochenstoffwechsels (8).

Somit stellen das 25(OH)D-Level und das iPTH-Level direkte Indikatoren für den Knochenstoffwechsel und damit für den Erfolg der Burosumab-Therapie dar. Daher ist der Endpunkt zur Veränderung der weiteren Biomarker des Knochenstoffwechsels aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH valide und patientenrelevant.

Sicherheit

Operationalisierung

Das primäre Ziel der Studie BUR-CL207 war die Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Burosumab bei XLH-Patienten < 1 Jahr. Dies wurde anhand der folgenden Parameter operationalisiert (51, 55):

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)

Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.

Alle UE wurden von dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis oder bis Woche 56 (Follow-Up (FU)/ Studienende (EOS)), je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat, kontinuierlich über den Studienverlauf gemäß MedDRA (Version 26.1) erhoben. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte die Erfassung bei der Follow-Up-Visite/ EOS. In die Auswertung wurden jedoch nur UE eingeschlossen, die nach der erstmaligen Verabreichung der Prüfsubstanz auftraten (*Treatment emergent adverse events (TEAE)*), um die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der UE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung zu bewerten (51, 55).

Wenn bei einem Studienteilnehmer während der Studie eine Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) berichtet wurde, waren die Daten über die Infektion wie bei jedem anderen UE zu erfassen. Daten zu UE im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion mussten unabhängig von der Bewertung des Schweregrads eingetragen und dem Sponsor gemeldet werden (51, 55).

Anti-Drug-Antikörper

Auch das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) wurde analysiert. Hierfür wurden zur Screening-Visite, zu Woche 6, zu Woche 16, zu Woche 40, zu Woche 48/ EOT und zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor auf ADA untersucht (51, 55).

Validität

Unerwünschte Ereignisse

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Terminologie Version 26.1 nach Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Term (engl. *Preferred Term*, PT) klassifiziert sowie nach CTCAE Version 5.0 bezüglich ihrer Schwere beurteilt. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen (51, 55).

Die UE wurden bei allen Visiten und im gesamten Studienverlauf erhoben. Alle UE wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis oder bis Woche 56 (Follow-Up (FU)/ Studienende (EOS)), je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat, kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte die Erfassung bei der Follow-Up-Visite/ EOS (51, 55).

Anti-Drug-Antikörper

Die Serumproben zur Analyse der ADA wurden mit einem validierten Immunoassay auf Basis von Elektrochemilumineszenz (ECL) durch BioAgilytix Labs, Durham, NC, USA untersucht. Bestätigte ADA-positive Serumproben wurden mit einem validierten ECL-basierten

Immunoassay im Toray Research Center, Inc, Kamakurashi, Kanagawa, Japan, auf die Aktivität neutralisierender Antikörper (NAb) untersucht. Die Testläufe erfüllten die Akzeptanzkriterien auf Grundlage der Leistung der Kontrolle des jeweiligen Laufs. Die Analyse der ADA wurde damit unter standardisierten, nüchternen Bedingungen durchgeführt und ist als leitlinienkonform und valide zu betrachten (8, 51, 55).

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient besteht (11, 61).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Es wurden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Für die zur Bewertung des Zusatznutzens einbezogene Studie BUR-CL207 waren *a priori* keine Subgruppenanalysen vorgesehen, sodass im Studienbericht auch keine entsprechenden Auswertungen enthalten sind. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in dieser pädiatrischen Zielpopulation wurden *post hoc* keine zusätzlichen Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera;*

Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung der Patienten mit XLH im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr relevante RCT identifiziert. Bei der Ableitung des Zusatznutzens wurde jedoch als Basis für den in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5 beschriebenen Evidenztransfer die Studie UX023-CL301 als relevant erachtet. Aufgrund der abweichenden Studienpopulation (Alter), wurde diese Studie nicht in den folgenden Abschnitten über die Informationsbeschaffung identifiziert, jedoch trotzdem über die G-BA Suche eingeschlossen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand 12.05.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden,

Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

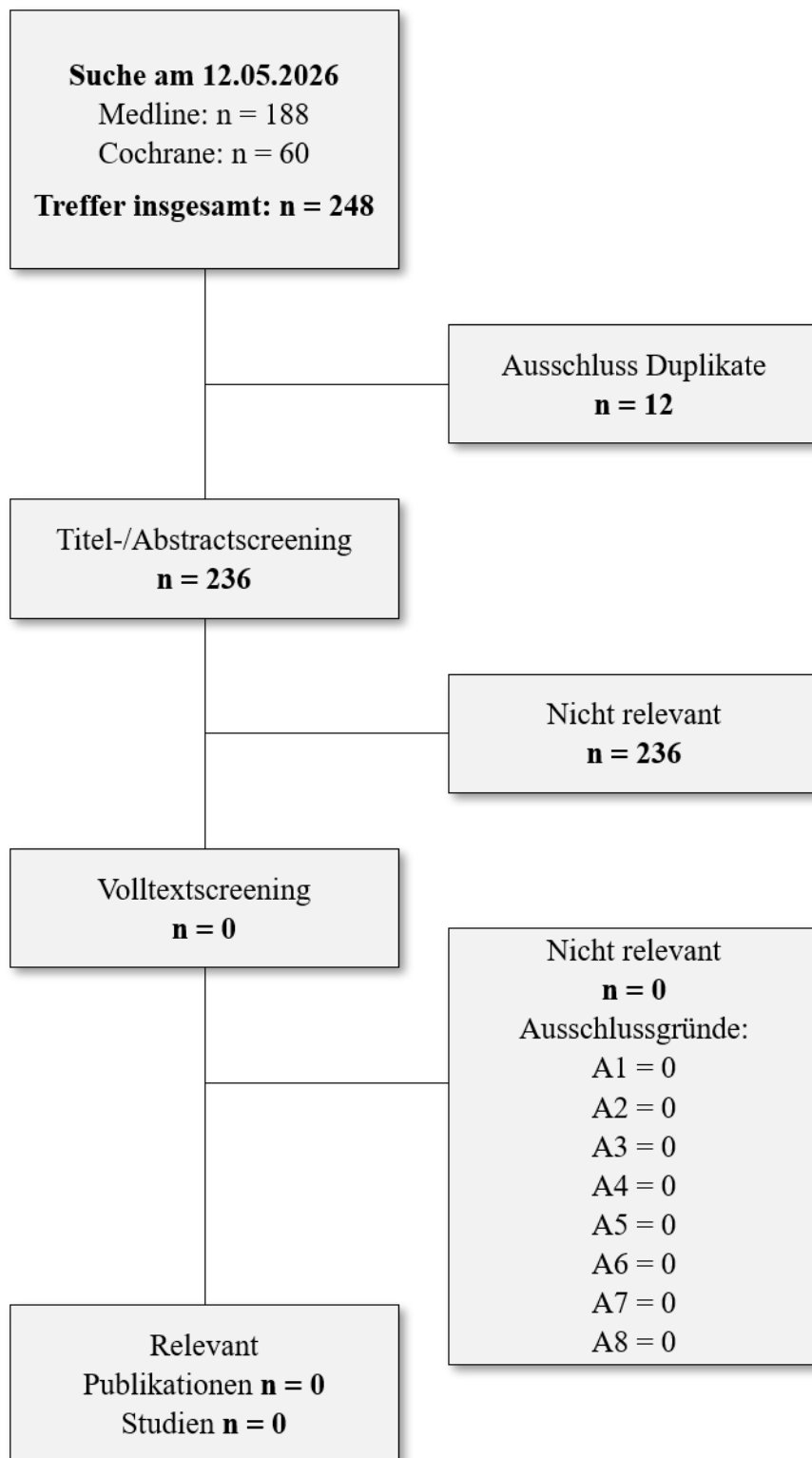


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Informationen in Tabelle 4-9 haben den Stand 04.05.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in

Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
UX023-CL301	(7, 9, 50)	Nein	Nein ^b	Nein ^b
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses b: Aufgrund der abweichenden Studienpopulation (Alter), wurde diese Studie nicht in den jeweiligen Recherchen identifiziert. Auf Grund der in Abschnitt 4.2.3.4 beschriebenen Relevanz der Studie für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet, wurde diese jedoch trotzdem über die G-BA Suche eingeschlossen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Informationen in Tabelle 4-10 haben den Stand 12.05.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
UX023-CL301	Nein	Ja	Nein	Nein ^e	Nein ^e	Ja (7, 9, 50)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. e: Aufgrund der abweichenden Studienpopulation (Alter), wurde diese Studie nicht in den jeweiligen Recherchen identifiziert. Auf Grund der in Abschnitt 4.2.3.4 beschriebenen Relevanz der Studie für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet, wurde diese jedoch trotzdem über die G-BA Suche eingeschlossen.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von

standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse

unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Nicht zutreffend.
Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
Verblindung Endpunkterheber	
Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	
Ergebnisunabhängige Berichterstattung	
Keine sonstigen Aspekte	
Verzerrungspotenzial Endpunkt	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
BUR-CL207	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studienbeginn:</u> 06.03.2020 <u>Studienende:</u> 04.10.2023	<u>Interventionsarm:</u> Burosumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-31 haben den Stand 19.05.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

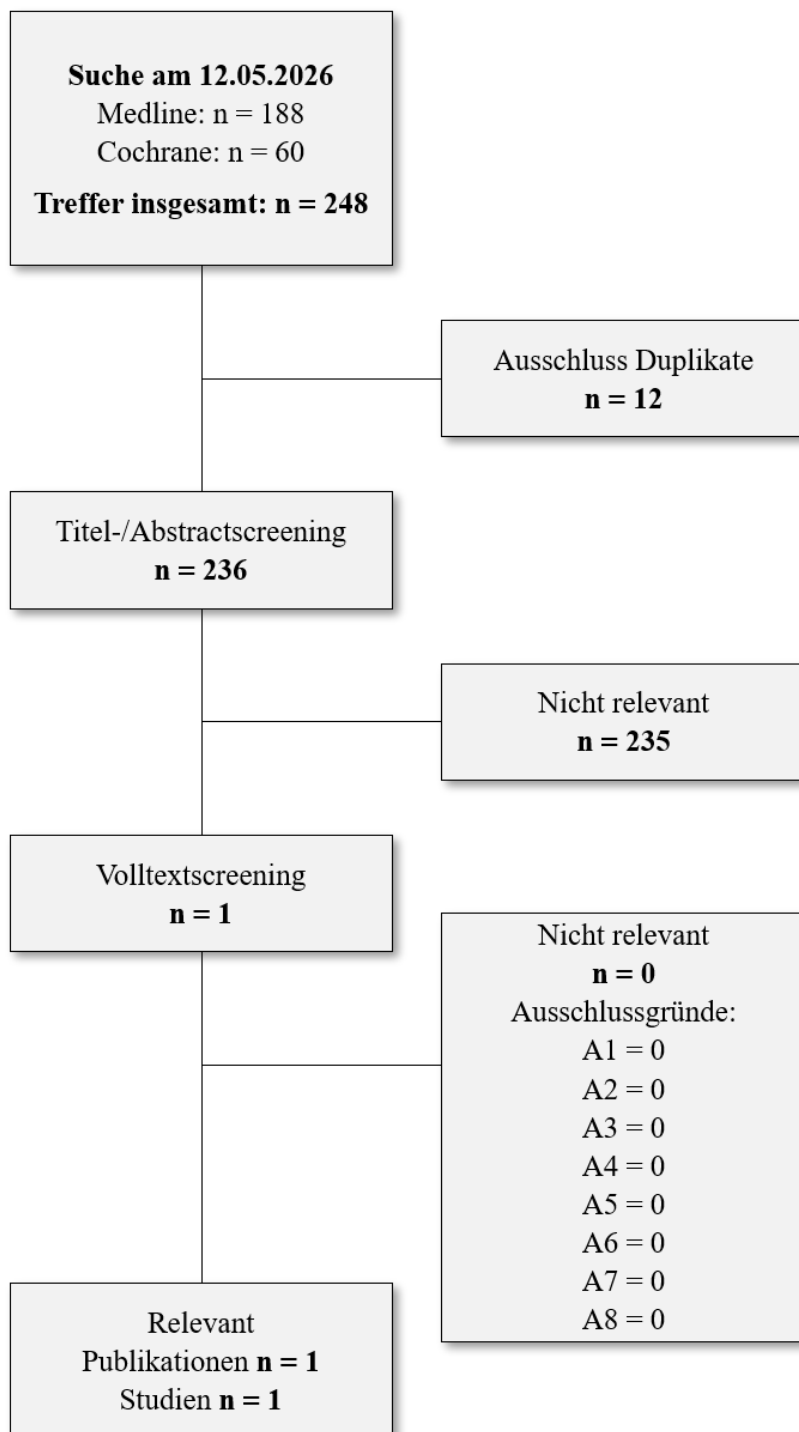


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation weiterer Untersuchungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 12.05.2026 durchgeführt. Insgesamt ergab die Suche 248 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (n = 12) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (n = 235), wurde eine Publikation, zugehörig zu einer Studie, als für die Nutzenbewertung relevant bewertet.

Bei der identifizierten Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie BUR-CL207.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BUR-CL207	ClinicalTrials.gov, NCT04188964(62) EU-CTR, 2019-000469-19(63)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-33 haben den Stand 04.05.2026

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-34 haben den Stand 04.05.2026

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides).

Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht-kontrollierte Studie						
BUR-CL207	ja	ja	nein	ja (8)	ja (62, 63)	ja (64)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BUR-CL207	Einarmige, offene Phase-I/II-Studie, 3 Kohorten	Pädiatrische Patienten mit XLH < 1 Jahr Kohorte 1: XLH-Patienten ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg alle 2 Wochen Kohorte 2: XLH-Patienten ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg alle 2 Wochen Kohorte 3: XLH-Patienten < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg alle 2 Wochen	Burosumab Subkutan alle 2 Wochen Gesamt N = 16 Kohorte 1: n = 3 Kohorte 2: n = 9 Kohorte 3: n = 4	Screeningphase: 30 Tage Behandlungsphase: 48 Wochen Safety-Follow-Up: 8 Wochen <i>A priori</i> geplanter finaler Datenschnitt	9 Studienzentren in Schweden (1), Österreich (1), Frankreich (2), Großbritannien (3), Spanien (1), Italien (1) <u>Studienbeginn:</u> 06.03.2020 <u>Studienende:</u> 04.10.2023	Primärer Endpunkt: Inzidenz, Häufigkeit und Schweregrad von UE und SUE, einschließlich klinisch signifikanter Veränderungen bei Labor- und Bildgebungs- untersuchungen, von Baseline bis zu den geplanten Untersuchungszeit- punkten (gemessen während der gesamten Studie bis Woche 48) Sekundäre Endpunkte: Klinische Wirksamkeit Veränderung des Serum-ALP von Baseline über die Zeit und Serum-ALP zu Woche 48

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Veränderung im röntgenologischen Erscheinungsbild der Schwere der Rachitisymptomatik gegenüber Baseline, untersucht anhand des RGI-C-Scores Veränderung in der Schwere der Rachitisymptomatik gegenüber Baseline oder des Zeitpunkts des Auftretens, untersucht anhand des Gesamt-RSS Veränderung in Skelettanomalien der unteren Extremitäten, einschließlich Genu varum und Genu valgum, zu Woche 48 gegenüber der Baseline, untersucht anhand des RGI-C Long Leg Scores Veränderung in der Körperlänge, liegend, zu Woche 48 gegenüber Baseline,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						in cm, Körpergröße z-Scores und Perzentilen PD Endpunkte Veränderung des Serumphosphat- Levels, und des 1,25(OH)₂-Vitamin D₃- Levels von Baseline über die Zeit PK Endpunkte Burosumab Serumkonzentration und PK Parameter (CL/F, V/F, AUC, C_{max}) sowie andere geeignete Parameter nach subkutaner Verabreichung Explorative Endpunkte Anteil an Patienten mit radiologischen Anomalien aufgrund von XLH zu Baseline und zu Woche 48 Veränderung des Kopfumfangs gegenüber Baseline

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Fontanellenschluss Zeitpunkt des Erreichens von motorischen Entwicklungsmeilen- steinen Vorliegen von ADA
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: CSR zu Studie BUR-CL207 (8)						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Burosumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
BUR-CL207	Behandlungsphase Initialdosis Burosumab von 0,4 – 0,8 mg/kg KG $\triangleq$ 0,04 – 0,08 ml/kg KG^a aufgerundet auf die nächsthöheren 0,1 ml, subkutan, alle 2 Wochen Die Dosis kann basierend auf dem Nüchtern-Serumphosphatwert in 0,4 mg/kg-Schritten auf max. 2 mg/kg KG erhöht werden Kohorte 1: ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg Kohorte 2: ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg Kohorte 3: < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg	Begleitmedikationen während der Behandlungsphase Falls Patienten vor Start der Studie eine Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und/oder aktiven Vitamin-D-Metaboliten oder -Analoga (z. B. Calcitriol, Alfacalcidol) erhielten, wurde die Substitutionstherapie mindestens eine Woche vor dem geplanten Behandlungsbeginn mit Burosumab und für die Dauer der Studie abgesetzt. Um Hyperkalziurie zu vermeiden, konnte der Untersuchungsleiter eine schrittweise Reduktion des oralen Phosphats in Betracht ziehen. Aktive Vitamin-D- Metaboliten oder -Analoga konnten direkt abgesetzt werden. Folgende Arzneimittel, die bekanntermaßen den Knochen- oder Kalzium- und Phosphatstoffwechsel beeinflussen, waren während der Studie verboten: • Wachstumshormon als Zusatztherapie • Aluminiumhydroxid- Antazida (z. B. Maalox[®] und Mylanta[®]) oder Thiazid • Bisphosphonat-Therapie • Chronische Einnahme von systemischen Kortikosteroiden (Kurzzeitbehandlungen waren akzeptable, falls angezeigt) • Parathormon (PTH)- Suppressoren (z. B. Sensipar[®], Cinacalcet, Kalzimimetika) • Jede andere monoklonale Antikörpertherapie als Burosumab • Jedes andere Prüfparat oder Medizinprodukt zu Prüfzwecken Andere Begleitmedikationen konnten nach Maßgabe des Arztes zur adäquaten supportiven Behandlung der Patienten

Studie	Burosumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
		während des Studienzeitraumes ohne weitere Einschränkung gegeben werden. Alle Medikationen, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Burosumab-Dosis, während des Studienzeitraumes oder bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Burosumab-Dosis eingenommen wurden, sind dokumentiert worden.
a: Unter der Voraussetzung, dass die Dosierung mit der geringsten Wirkstärke (10 mg/ml) erfolgt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: CSR zu Studie BUR-CL207 (8)		

Tabelle 4-38: Patientenverteilung nach Kohorte und insgesamt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Gescreent, n	3	9	4	16
Gescreent, aber nicht eingeschlossen ^a	0	0	0	1
Eingeschlossen, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Eingeschlossen, aber nicht behandelt ^b	0	0	0	0
SAF ^b	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
FAS ^b	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
PD Analysis Set ^b	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Status des Studienabschlusses, n (%) ^c				
Studie abgeschlossen	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)
Studie abgebrochen	0	1 (11,1)	0	1 (6,3) ^d
Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch, n (%)				
Unerwünschtes Ereignis	0	0	0	0
Protokollverstoß	0	0	0	0

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Rechtlich bevollmächtigter Vertreter hat die Einwilligung widerrufen	0	0	0	0
Tod	0	0	0	0
Abbruch der Studie durch den Sponsor	0	0	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	0
Andere Gründe	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Studiendauer seit Unterzeichnung des ICF bei eingeschlossenen Teilnehmern (Wochen)				
MW (SD)	66,4 (10,80)	57,4 (5,41)	58,0 (1,26)	59,2 (6,66)
Median	60,4	59,1	58,3	59,2
Min; Max	60,0; 78,9	43,3; 61,0	56,3; 59,3	43,3; 78,9
Studiendauer seit der ersten Studiendosis innerhalb der SAF-Population (Wochen)				
MW (SD)	63,6 (11,12)	53,9 (6,76)	55,9 (0,50)	56,2 (7,42)
Median	58,4	56,1	56,1	56,1
Min; Max	56,1; 76,4	35,9; 56,6	55,1; 56,1	35,9; 76,4
Die SAF-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten und mindestens eine gültige Serumphosphat-Messung nach Baseline hatten. Die PD Analysis Set-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten und auswertbare Blutproben für pharmakodynamische Bewertungen hatten. a: Zwei Patienten wurden als Screening-Failures eingestuft. Einer dieser Patienten wurden erneut gescreent und in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden den Kohorten erst nach dem abgeschlossenen Screening-Prozess zugeordnet. b: Anteil bezogen auf die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. c: Anteil bezogen auf die SAF-Population. d: Ein Patient brach die Studie vor Woche 36 der Behandlungsphase vorzeitig ab und wurde anschließend im örtlichen Krankenhaus auf die Standardtherapie mit Burosumab umgestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.1.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Alter zu Baseline (Wochen)				
MW (SD)	36,90 (6,300)	39,73 (6,739)	21,28 (2,631)	34,59 (9,753)
Median	39,60	39,90	22,00	36,35
Min; Max	29,7; 41,4	29,0; 48,0	17,7; 23,4	17,7; 48,0
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Wochen)				
MW (SD)	1,30 (n.b.)	12,45 (7,707)	5,73 (5,160)	7,23 (6,466)
Median	1,30	12,45	6,10	6,55
Min; Max	1,3; 1,3	7,0; 17,9	0,4; 10,7	0,4; 17,9
Keine Angabe	2	7	1	10
Geschlecht, n (%)				
Männlich	2 (66,7)	5 (55,6)	2 (50,0)	9 (56,3)
Weiblich	1 (33,3)	4 (44,4)	2 (50,0)	7 (43,8)
Ethnie, n (%)				
Weiß	1 (33,3)	9 (100)	4 (100)	14 (87,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	0	0
Asiatisch	0	0	0	0
Andere/ Unbekannt/ Nicht berichtet	2 (66,7)	0	0	2 (12,5)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch/ lateinamerikanisch	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Nicht hispanisch/ lateinamerikanisch	2 (66,7)	9 (100)	1 (25,0)	12 (75,0)
Unbekannt	0	0	2 (50,0)	2 (12,5)
Nicht berichtet	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Länge, liegend, zu Baseline (cm)				
MW (SD)	68,3 (3,79)	68,9 (3,79)	62,0 (1,15)	67,1 (4,36)
Median	70,0	69,0	62,0	66,5
Min; Max	64; 71	64; 75	61; 63	61; 75

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Gewicht zu Baseline (kg)				
MW (SD)	9,17 (1,518)	8,63 (0,811)	6,95 (0,900)	8,31 (1,234)
Median	8,90	8,70	6,70	8,25
Min; Max	7,8; 10,8	7,4; 9,8	6,2; 8,2	6,2; 10,8
Funktionales FGF23 zum Screening, n (%) ^a				
Ja	1 (33,3)	5 (55,6)	4 (100)	10 (62,5)
Nein	2 (66,7)	4 (44,4)	0	6 (37,5)
a: Bei drei Patienten (1 Patient in Kohorte 1 und 2 Patienten in Kohorte 2) wurde der FGF23-Test in einem lokalen Labor durchgeführt, welches nicht den Test auf funktionales FGF-23 verwendete. Insgesamt wurden 7 Patienten im Zentrallabor getestet; 6 Patienten wurden nicht getestet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.2.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-40: XLH-Diagnose und Familienanamnese nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten, die XLH-bezogene Symptome erfahren hatten, n (%)	1 (33,3)	2 (22,2)	3 (75,0)	6 (37,5)
Anzahl an Tagen zwischen den ersten XLH-Symptomen und Baseline				
MW (SD)	200, 0 (n.b.)	246,0 (69,30)	129,3 (12,70)	180 (66,24)
Median	200,0	246,0	122,0	170,5
Min; Max	200; 200	197; 295	122; 144	122; 295
Fehlend, n	2	7	1	10
Anzahl an Tagen zwischen XLH-Diagnose und Baseline				
MW (SD)	200, 0 (n.b.)	183,5 (40,31)	105, 3 (28,87)	147, 2 (52,86)
Median	200,0	183,5	122,0	138,5
Min; Max	200; 200	155; 212	72; 122	72; 212
Fehlend, n	2	7	1	10
Patienten, bei denen XLH durch einen genetischen <i>PHEX</i> -Test diagnostiziert wurde, n (%)	2 (66,7)	9 (100)	4 (100)	15 (93,8)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten, bei denen die Diagnose pränatal gestellt wurde, n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Patienten, mit Familienmitgliedern mit XLH, n (%)				
Keine	0	0	0	0
Unbekannt	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Großvater väterlicherseits	0	0	0	0
Großmutter väterlicherseits	0	0	0	0
Großvater mütterlicherseits	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Großmutter mütterlicherseits	0	2 (22,2)	3 (75,0)	5 (31,3)
Vater	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Mutter	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)
Bruder	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Schwester	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (12,5)
Andere	0	0	0	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.2.2 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-41: XLH-spezifische Krankengeschichte nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit XLH-spezifischen Leiden, die wegen mindestens einer der folgenden Knochenerkrankungen diagnostiziert oder behandelt wurden, n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Kraniosynostose/ abnormal geformter Kopf (Schädel)	0	0	0	0
Verbreiterte/ verdickte Handgelenke	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Rachitischer Rosenkranz/ abnormal geformter Brustkorb (Rippenanomalie)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Genu varum/ Biegung (die Knöchel berühren sich, aber die Knie berühren sich nicht, wenn man aufrecht steht)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Genu valgum/ Knickknie (die Knie berühren sich, aber die Knöchel berühren sich nicht, wenn man aufrecht steht)	0	0	0	0
Windswept-Deformität	0	0	0	0
Schienbeinverdrehung	0	0	0	0
Klumpfußdeformität	0	0	0	0
Innenrotationsgang	0	0	0	0
Spinale Stenose	0	0	0	0
Knochensporn(e)/ Osteophyt(en)	0	0	0	0
Enthesopathie (Verkalkung der Sehnen oder Bänder)	0	0	0	0
Patienten mit XLH-spezifischer Erkrankung, die wegen Nephrokalzinose (Kalkablagerungen in den Nieren) diagnostiziert oder behandelt wurden, n (%)	0	0	0	0
Patienten mit XLH-spezifischer Erkrankung, bei denen mindestens eine Zahn-/ Kieferkrankheit diagnostiziert oder behandelt wurde, n (%)	0	0	0	0
Zahnabszess	0	0	0	0
Übermäßiger Kariesbefall	0	0	0	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.2.3 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-42: Nicht-XLH-spezifische Krankengeschichte nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit mindestens einer nicht-XLH-spezifischen Anamnese, n (%)	3 (100)	3 (33,3)	2 (50,0)	8 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (50,0)	3 (37,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^a	2 (66,7)	0	1 (50,0)	3 (37,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen ^a	1 (33,3)	0	1 (50,0)	2 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	1 (33,3)	1 (33,3)	0	2 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^a	1 (33,3)	0	1 (50,0)	2 (25,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^a	0	1 (33,3)	1 (50,0)	2 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^a	0	1 (33,3)	1 (50,0)	2 (25,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^a	1 (33,3)	0	0	1 (12,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ^a	0	0	1 (50,0)	1 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a	0	0	1 (50,0)	1 (12,5)
Leber- und Gallenerkrankungen ^a	0	0	1 (50,0)	1 (12,5)
Untersuchungen ^a	0	0	1 (50,0)	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems ^a	0	0	1 (50,0)	1 (12,5)
a: Anteil bezogen auf alle Patienten mit mindestens einer nicht-XLH-spezifischen Anamnese. Patienten mit mehreren Erkrankungen werden nur einmal pro SOC gezählt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.3.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-43: Vorthherapie nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit mindestens einer Vorthherapie, n (%)	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)
Vitamin D und Analoga	3 (100)	5 (55,6)	4 (100)	12 (75,0)
Colecalciferol	2 (66,7)	4 (44,4)	4 (100)	10 (62,5)
Alfacalcidol	3 (100)	4 (44,4)	2 (50,0)	9 (56,3)
Andere mineralstoffhaltige Zubereitungen	3 (100)	4 (44,4)	2 (50,0)	9 (56,3)
Calciumphosphat einbasig; Magnesiumglycerophosphat; Phosphorsäure; Natriumphosphat zweibasig	2 (66,7)	1 (11,1)	2 (50,0)	5 (31,3)
Natriumphosphat	1 (33,3)	2 (22,2)	0	3 (18,8)
Natriumphosphat einbasisch (wasserfrei)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	0	0	2 (50,0)	2 (12,5)
Meningokokken-Impfstoffe	0	0	2 (50,0)	2 (12,5)
Amide	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitung	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Pneumokokken-Impfstoffe	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Protonenpumpenhemmer	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Rotavirus-Diarrhöe-Impfstoffe	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Vitamin A und D in Kombination	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit mehreren Medikamenten werden nur einmal pro Klasse und generischem Namen gezählt. Vorthérapien und Begleittherapien werden unter Verwendung des WHO Drug Dictionary, Version B3, September 2022 oder höher, kodiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-44: Begleittherapie nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Analgetika	3 (100)	9 (100)	3 (75,0)	15 (93,8)
Impfstoffe	1 (33,3)	7 (77,8)	3 (75,0)	11 (68,8)
Vitamine	2 (66,7)	5 (55,6)	3 (75,0)	10 (62,5)
Colecalciferol	2 (66,7)	2 (22,2)	3 (75,0)	7 (43,8)
Ascorbinsäure; Ergocalciferol; Nicotinamid; Pyridoxinhydrochlorid; Retinolpalmitat; Riboflavin; Thiaminhydrochlorid	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Calcifediol	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Vitamin D, nicht näher spezifiziert	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Vitamin E, nicht näher spezifiziert	1 (1,33)	0	0	1 (6,3)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	2 (66,7)	4 (44,4)	1 (25,0)	7 (43,8)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	2 (66,7)	1 (11,1)	2 (50,0)	5 (31,3)
Mittel zur Behandlung von Knochenkrankheiten	2 (66,7)	3 (33,3)	0	5 (31,3)
Burosumab ^a	2 (66,7)	3 (33,3)	0	5 (31,3)
Antiphlogistika und Antirheumatika	0	4 (44,4)	0	4 (25,0)
Husten- und Erkältungsmittel	1 (33,3)	2 (22,2)	1 (25,0)	4 (25,0)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Rhinologika	2 (66,7)	1 (11,1)	1 (25,0)	4 (25,0)
Antianämika	1 (33,3)	1 (11,1)	1 (25,0)	3 (18,8)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (66,7)	1 (11,1)	0	3 (18,8)
Ophthalmika	1 (33,3)	2 (22,2)	0	3 (18,8)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0	2 (22,2)	1 (25,0)	3 (18,8)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (12,5)
Mittel gegen Obstipation	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Emollientia und Hautschutzmittel	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (12,5)
Mineralstoffe	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Stomatologika	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Anästhetika	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Allgemeine Diätetika	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Muskelrelaxanzien	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Otologika	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Hals- und Rachentherapeutika	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Patienten mit mehreren Medikamenten werden nur einmal pro Klasse und generischem Namen gezählt. Vorthérapien und Begleittherapien werden unter Verwendung des WHO Drug Dictionary, Version B3, September 2022 oder höher, kodiert.				

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
a: Burosumab wurde nicht im Rahmen einer Begleittherapie während der Studienphase verabreicht, sondern im Zuge des bestehenden Behandlungsregimes während der Follow-Up-Periode fortgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.2 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-45: Begleittherapie, die bis zur ersten Burosumab-Dosis eingenommen wurde, nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie, die bis zur ersten Burosumab-Dosis eingenommen wurde, n (%)	2 (66,7)	7 (77,8)	4 (100)	13 (81,3)
Vitamine	2 (66,7)	5 (55,6)	4 (100)	11 (68,8)
Colecalciferol	2 (66,7)	4 (44,4)	4 (100)	10 (62,5)
Retinol; Vitamin D, nicht näher spezifiziert; Zinkoxid	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Anästhetika	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Antianämika	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Patienten mit mehreren Medikamenten werden nur einmal pro Klasse und generischem Namen gezählt. Vorthérapien und Begleittherapien werden unter Verwendung des WHO Drug Dictionary, Version B3, September 2022 oder höher, kodiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.3 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-46: Therapietreue nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Woche 0, 2, 4, 6 und 8				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Woche 10				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)
Woche 12				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	9 (100)	3 (75,0)	15 (93,8)
Woche 14, 16, 18 und 20				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Woche 22				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Woche 24, 26, 28, 30, 32 und 34				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	9	4	16
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Woche 36, 38, 40, 42, 44 und 46				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	8	4	15
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	8 (100)	4 (100)	15 (100)
Woche 48, 50, 52, 54, 56, 58 und 60				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	1	0	0	1
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	1 (100)	0	0	1 (100)
EOT/ET				
Anzahl an Patienten, die teilgenommen oder gefehlt haben	3	8	4	15
Patienten, die die für den Dosierungszyklus geplante Dosis erhielten, n (%)	3 (100)	8 (100)	4 (100)	15 (100)
Der Anteil an Patienten, die die für den Dosiszyklus geplante Dosis erhielten, bezieht sich auf die Anzahl an Patienten am jeweiligen Dosiszyklus teilgenommen und gefehlt haben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.4 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-47: Ausmaß der Exposition mit Burosumab nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Ausmaß der Exposition mit Burosumab in Wochen				
MW (SD)	53,57 (7,676)	46,60 (4,673)	48,00 (0,387)	48,26 (5,181)
Median	49,43	48,14	48,14	48,14
Min; Max	48,9; 62,4	34,1; 48,3	47,4; 48,3	34,1; 62,4
Gesamtdauer der Exposition mit Burosumab in Wochen	160,71	419,43	192	772,14
Gesamtzahl der begonnenen Zyklen (einschließlich übersprungener Dosierungszyklen oder verabreichter Dosis = 0mg, falls vorhanden)				
MW (SD)	32,7 (13,28)	24,4 (1,74)	24,8 (0,50)	26,1 (5,99)
Median	25,0	25,0	25,0	25,0
Min; Max	25; 48	20; 26	24; 25	20; 48
Gesamtzahl der Dosierungszyklen mit einer verabreichten Dosis > 0 mg				
MW (SD)	32,7 (13,28)	24,4 (1,74)	24,8 (0,50)	26,1 (5,99)
Median	25,0	25,0	25,0	25,0
Min; Max	25; 48	20; 26	24; 25	20; 48
Durchschnittliche verschriebene Gesamtdosis (mg)				
MW (SD)	11,510 (4,1657)	8,802 (1,0118)	8,135 (3,5715)	9,143 (2,6214)
Median	9,130	8,640	8,940	9,105
Min; Max	9,08; 16,32	7,35; 10,18	3,14; 11,52	3,14; 16,32
Durchschnittliche verschriebene Dosis (mg/kg)				
MW (SD)	1,110 (0,5112)	0,997 (0,1560)	0,938 (0,3683)	1,003 (0,2800)
Median	0,830	1,060	1,075	1,055
Min; Max	0,80; 1,70	0,78; 1,15	0,40; 1,20	0,40; 1,70
Durchschnittliche verabreichte Gesamtdosis (mg) ^a				
MW (SD)	11,407 (4,3939)	8,748 (1,1784)	8,008 (3,5492)	9,061 (2,6999)
Median	8,920	8,640	8,815	8,870
Min; Max	8,82; 16,48	6,66; 10,33	3,08; 11,32	3,08; 16,48

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Gewichtsbereinigte durchschnittliche verabreichte Dosis (mg/kg) ^a				
MW (SD)	1,117 (0,5573)	0,913 (0,1996)	0,928 (0,3678)	0,955 (0,3102)
Median	0,810	0,800	1,045	0,885
Min; Max	0,78; 1,76	0,64; 1,17	0,40; 1,22	0,40; 1,76
Verabreichte Dosis in %				
MW (SD)	98,58 (2,235)	99,19 (3,255)	98,31 (2,425)	98,86 (2,766)
Median	98,24	100,00	98,21	100,00
Min; Max	96,5; 101,0	90,6; 101,5	95,5; 101,4	90,6; 101,5
Injektionsstelle, n (%) ^b				
Oberhalb der Taille	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Arm	3 (100)	6 (66,7)	2 (50,0)	11 (68,8)
Unterhalb der Taille	0	3 (33,3)	1 (25,0)	4 (25,0)
Oberschenkel	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Patienten mit mindestens einer Dosisanpassung während der Studie, n (%) ^c	3	5	3	11
Nach Grund für die Dosisanpassung				
Veränderung des Phosphatspiegels	2 (66,7)	3 (60,0)	3 (100)	8 (72,7)
Andere Gründe	2 (66,7)	2 (40,0)	2 (66,7)	6 (54,5)
Gründe für die Dosisanpassung				
Anpassung durch Untersuchungsleiter, basierend auf dem Serumphosphat- Ansprechen des Patienten (um Serumphosphatspiegel zu verbessern)	1 (33,3)	0	0	1 (9,1)
Zunahme des Körpergewichts	1 (33,3)	0	0	1 (9,1)
Vorschlag der Untersuchenden mit DSMB-Genehmigung	1 (33,3)	0	0	1 (9,1)
Niedriger Phosphatspiegel, Anpassung nach Protokoll	0	0	1 (33,3)	1 (9,1)
Kein Anstieg des Phosphatspiegels	0	0	1 (33,3)	1 (9,1)

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Der Patient wurde fälschlicherweise in Kohorte 1 eingestuft, als das Medikament verabreicht wurde. Dieser Fehler wurde korrigiert und der Patient befindet sich in der richtigen Kohorte (2). Die Dosis wurde von 0,4 mg/kg auf 0,8 mg/kg erhöht	0	1 (20,0)	0	1 (9,1)
Phosphat Spiegel ist niedrig geblieben, Sponsor bestimmte mit Untersuchungsleiter, dass die Dosis auf 1,2 mg/kg erhöht wird	0	1 (20,0)	0	1 (9,1)
Meinung des Untersuchungsleiters und Empfehlung des DSMB	1 (33,3)	0	0	1 (9,1)
Meinung des Untersuchungsleiters und Einverständnis des DSMB und des Sponsors	1 (33,3)	0	0	1 (9,1)
Der Patient hat sich viel bewegt und die gesamte Dosis konnte nicht verabreicht werden	0	0	1 (33,3)	1 (9,1)
a: Einschließlich verabreichter Dosis = 0 mg, falls vorhanden. b: Für jeden Patienten kann während der Studie mehr als eine Injektionsstelle angegeben werden. Die Patienten werden einmal pro Injektionsstelle gezählt. c: Für jeden Patienten kann während der Studie mehr als eine Dosisanpassung angegeben werden. Die Patienten werden einmal pro Grund für die Dosisanpassung gezählt. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Patienten mit mindestens einer Dosisanpassung während der Studie. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.5 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-48: Verabreichung des Studienmedikaments nach Kohorte und insgesamt (SAF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BUR-CL207	Kohorte 1 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohorte 2 ≥ 6 bis < 12 Monate, Startdosis 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohorte 3 < 6 Monate, Startdosis 0,4 mg/kg (n = 4)	Gesamt (N = 16)
EOT /ET^a				
Patienten, die die Dosis (< 0 mg) zum Studienzeitpunkt erhielten	3 (100)	8 (88,9)	4 (100)	15 (93,8)
Verabreichte Gesamtdosis (mg) ^b				
MW (SD)	16,96 (4,387)	9,38 (4,064)	12,38 (6,210)	11,69 (5,330)
Median	14,88	9,21	14,00	12,80
Min; Max	14,0; 22,0	0,8; 14,0	3,5; 18,0	0,8; 22,0
Gewichtsadjustierte verabreichte Dosis (mg/kg) ^b				
MW (SD)	1,48 (0,517)	0,88 (0,439)	1,30 (0,606)	1,11 (0,533)
Median	1,20	0,80	1,56	1,20
Min; Max	1,2; 2,1	0,1; 1,5	0,4; 1,7	0,1; 2,1
Verschriebene Dosis (mg/kg) ^b				
MW (SD)	1,47 (0,462)	1,90 (2,482)	1,30 (0,600)	1,65 (1,807)
Median	1,20	1,00	1,60	1,20
Min; Max	1,2; 2,0	0,8; 8,0	0,4; 1,6	0,4; 8,0
Verschriebene Gesamtdosis (mg) ^b				
MW (SD)	16,73 (3,985)	9,47 (4,184)	12,31 (6,002)	11,68 (5,207)
Median	14,88	9,21	14,37	12,8
Min; Max	14,0; 21,3	0,8; 14,7	3,5; 17,0	0,8; 21,3
a: Ein Patient beendete die Studie, bevor die Protokolländerung 3 in Kraft trat. EOT/ ET ist für diesen Patienten Woche 64 und FU/ EOS ist Woche 72. b: Unter den Patienten, die zum Studienzeitpunkt eine Dosis von > 0 mg erhielten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: Tabelle 14.1.4.6 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Für die Ableitung und Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung von XLH bei Säuglingen im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH wird in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Sicherheit/ Verträglichkeit und Morbidität supportiv die einarmige Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 dargestellt.

Studiendesign und Studiendurchführung der Studie BUR-CL207

Die Studie BUR-CL207 ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie, die in insgesamt neun Studienzentren in sechs Ländern (drei in Großbritannien, zwei in Frankreich, eins in Schweden, eins in Österreich, eins in Spanien und eins in Italien) durchgeführt wurde. Die Studie bewertete die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH.

Die Behandlungsdauer der Studie belief sich auf 48 Wochen. Studienbeginn war am 06.03.2020, Studienende war am 04.10.2024. Im Nutzendossier wird der *a priori* geplante, finale Datenschnitt dargestellt.

Die Studie bestand aus einer bis zu 30-tägigen Screeningphase, einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einem 8-wöchigen Safety-Follow-Up.

Der Studienplan zur Rekrutierung umfasste 3 Kohorten mit zwei Altersgruppen (Kohorte 1 und 2: ≥ 6 Monate bis < 12 Monate; Kohorte 3: < 6 Monate). Die Patienten in Kohorte 1 und Kohorte 3 erhielten eine Burosumab-Startdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht, die Patienten in Kohorte 2 eine Startdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht. Die Studie wurde mit Kohorte 1 begonnen. Da nach 4-wöchiger Behandlung der Patienten dieser Kohorte keine Sicherheitsrisiken identifiziert wurden, wurde die Behandlung der Patienten in Kohorte 2 und Kohorte 3 parallel initiiert.

Die Kohorten sollten jeweils mindestens 3 Patienten umfassen, abhängig von der Startdosis von Burosumab und der individuellen Therapieantwort, beurteilt anhand des Serumphosphatspiegels sowie durch den behandelnden Arzt. Die endgültige Anzahl der Patienten pro Kohorte unterlag ebenfalls den Empfehlungen des DSMB und wurde dem Sponsor nach Überprüfung aller verfügbaren Sicherheits-, PK- und PD-Daten mitgeteilt.

Während der Behandlungsdauer der Studie konnte die Burosumab-Dosis basierend auf dem Nüchtern-Serumphosphatwert der Patienten in 0,4 mg/kg-Schritten auf maximal 2 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die jeweilige Dosis wurde im 2-wöchigen Abstand subkutan verabreicht. Aufgrund des kleinen Volumens der Dosis, wurde die verabreichte Menge auf die nächsthöheren 0,1 ml aufgerundet.

Analysepopulation

Die Studienpopulation der Studie BUR-CL207 umfasste Patienten < 1 Jahr mit XLH und röntgenologischem oder anderem Nachweis einer Knochenerkrankung. Die Analysepopulationen sind dabei definiert als:

- Full Analysis Set (FAS): Alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten und mindestens eine Serumphosphat-Messung nach Baseline absolvierten.
- Safety Analysis Set (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten.

- PD Analysis Set: Alle Patienten, die mindestens eine Burosumab-Dosis erhielten und denen auswertbare Blutproben für PD-Analysen entnommen werden konnten.

Studieneinschluss

Einschlusskriterien

Die Patienten, die für einen Studieneinschluss in Frage kamen, mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen:

- 1) Das Alter der Patienten lag bei < 12 Monaten bei Beginn der Behandlung mit Burosumab;
- 2) Vorliegen einer *PHEX*-Mutation oder -Variante von unklarer Signifikanz entweder beim Patienten selbst oder bei einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechendem X-chromosomalem Erbgang;
- 3) Die Serumphosphatwerte lagen beim Screening unter der altersspezifischen unteren Grenze des Normalbereichs (LLN);
- 4) Ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter musste vor jedem forschungsbezogenen Verfahren eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung erteilen;
- 5) Ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter war nach Ansicht des Prüfers bereit und in der Lage, alle Aspekte der Studie zu absolvieren, den Zeitplan für die Visiten einzuhalten und die im Studienprotokoll geforderten Beurteilungen vorzunehmen, einschließlich der Gewährung von Zugang zu früheren medizinischen Aufzeichnungen für die Erhebung von historischen Wachstums-, biochemischen und radiologischen Daten sowie der Krankheitsgeschichte.

Ausschlusskriterien

Ein Patient kam nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- 1) Der gesetzliche Vertreter des pädiatrischen Patienten war nicht bereit oder nicht in der Lage, die Behandlung des Patienten mit oralem Phosphat und/oder pharmakologischem Vitamin-D-Metaboliten oder -Analogon (z. B. Calcitriol, Alfacalcidol) für mindestens eine Woche vor dem geplanten Behandlungsbeginn und für die Dauer der Studie abzusetzen;
- 2) Patienten waren frühgeboren (definiert als vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren) mit einem chronologischen Alter von < 6 Monaten. Die Aufnahme von frühgeborenen pädiatrischen Patienten mit einem chronologischen Alter von ≥ 6 Monaten musste vor Studienbeginn durch den medizinischen Monitor der Studie bestätigt werden;
- 3) Vorliegen einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, gemessen als Serumkreatinin über dem altersadjustierten Normalbereich;
- 4) Vorhandensein einer Nephrokalzinose im Nierenultraschall;

- 5) Vorliegen von Hypokalzämie oder Hyperkalzämie, definiert als Serumkalziumspiegel außerhalb der altersangepassten Normalgrenzen.
- 6) Vorliegen einer begleitenden Erkrankung oder eines Zustands, der die Studienteilnahme beeinträchtigen oder die Sicherheit der Teilnehmenden gefährden würde.
- 7) Veranlagung zu Infektionen oder bekannte Immundefizienz.
- 8) Schwere dermatologische Erkrankungen an den verfügbaren Injektionsstellen.
- 9) Anwendung eines Prüfpräparats oder eines investigativen Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder die Notwendigkeit eines solchen Präparats vor Abschluss aller geplanten Studienuntersuchungen.
- 10) Stoffwechselbedingte Knochenerkrankungen, nutritive Rachitis und/oder Osteopenie anderer Ursache als XLH beim Screening und/oder zu Baseline.
- 11) Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) unterhalb des unteren Normwertes (LLN), die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsam waren.
- 12) Hinweise auf einen Hyperparathyreoidismus, der nicht mit XLH assoziiert ist, wie vom Prüfarzt festgestellt.

Patientendisposition und Patientencharakteristika

Patientendisposition

Insgesamt wurden 16 Patienten rekrutiert (Tabelle 4-38). In Kohorte 1 wurden 3 Patienten und in Kohorte 2 wurden 9 Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Monaten eingeschlossen. In Kohorte 3 wurden 4 Patienten im Alter von < 6 Monaten eingeschlossen. Die 3 Patienten in Kohorte 1 und die 4 Patienten in Kohorte 3 erhielten eine Burosumab-Startdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht, die 9 Patienten in Kohorte 2 eine Startdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht.

Alle 16 Patienten wurden in den drei Analysepopulationen, SAF, FAS und PD-Analysis Set, inkludiert, wobei die SAF-Population für alle Analysen bis auf Pharmakodynamische Analysen (PD Analysis Set) und Analysen der Wirksamkeit (FAS) verwendet wurde.

Die tatsächliche Studiendauer ab Verabreichung der ersten Dosis betrug bei den 16 Patienten 35,9 bis 76,4 Wochen, mit einem Durchschnitt von 56,2 Wochen (SD = 7,42). Ein Patient brach die Studie vor Woche 36 der Behandlungsphase vorzeitig ab und wurde anschließend im örtlichen Krankenhaus auf die Standardtherapie mit Burosumab umgestellt. Ein Patient, der erst unter Protokollversion 3.0 in Kohorte 1 eingeschlossen wurde, absolvierte 62 Wochen der Behandlung.

Demographische Charakteristika zu Baseline

Zu Baseline betrug das mittlere Alter der insgesamt 16 Patienten 34,59 Wochen (SD = 9,753; Median = 36,35 Wochen; Tabelle 4-39). Das mittlere Alter der Kohorten 1, 2 und 3 betrug

36,90 Wochen (SD = 6,300), 39,73 Wochen (SD = 6,739) und 21,28 Wochen (SD = 2,631). Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Patienten durchschnittlich 7,23 Wochen (SD = 6,466) alt.

Von den insgesamt 16 Patienten waren 9 (56,3 %) männlich und 7 (43,8 %) weiblich. Die meisten Patienten waren weiß (87,5 %) und nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (75,0 %).

Die Länge im liegenden Zustand betrug zu Baseline durchschnittlich 67,1 cm (SD = 4,36), wobei die Patienten in Kohorte 1 durchschnittlich 68,3 cm (SD = 3,79), in Kohorte 2 durchschnittlich 68,9 cm (SD = 3,79) und in Kohorte 3 durchschnittlich 62,0 cm (SD = 1,15) lang waren. Das Durchschnittsgewicht zu Baseline betrug 8,31 kg (SD = 1,234). Die Patienten in Kohorte 1 wogen dabei durchschnittlich 9,17 kg (SD = 1,518), in Kohorte 2 8,63 kg (SD = 0,811) und in Kohorte 3 6,95 kg (SD = 0,900).

Krankheitsbezogene Charakteristika zu Baseline

XLH-Diagnose und Familienanamnese

Sechs Patienten (37,5 %) hatten vor der Teilnahme an der Studie XLH-bedingte Symptome (Tabelle 4-40). Die Anzahl an Tagen zwischen dem Auftreten der ersten XLH-Symptome und Baseline betrug 122 bis 295 Tage, mit einem Durchschnitt von 180,0 Tagen (SD = 66,24), und die Anzahl an Tagen von der XLH-Diagnose bis zu Baseline betrug bei den Patienten 72 bis 212 Tage, mit einem Durchschnitt von 147,2 Tagen (SD = 52,86). Bei 15 der insgesamt 16 Patienten (93,8 %) wurde XLH durch einen genetischen *PHEX*-Test diagnostiziert, bei einem Patienten (6,3 %) in dieser Studie wurde die Diagnose pränatal gestellt. Alle Patienten hatten Familienmitglieder mit XLH, wobei bei 15 Patienten (93,8 %) die Mutter betroffen war.

Anamnese

Die häufigsten SOC in der Anamnese der Patienten waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils 3 Patienten; Tabelle 4-42). Die folgenden SOC wurden bei jeweils 2 Patienten festgestellt: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Ein Patient in Kohorte 2 litt an den folgenden XLH-spezifischen Erkrankungen: Verbreiterte/ verdickte Handgelenke, rachitischer Rosenkranz (abnormal geformter Brustkorb) und Genua vara (O-Beine).

Vorthherapie und Begleittherapie

Insgesamt nahmen 15 von 16 Patienten (93,8 %) vor Beginn der Behandlung mit Burosumab in dieser Studie mindestens ein Medikament ein (Tabelle 4-43). Die am häufigsten verwendeten Prämedikationen waren Vitamin D und Vitamin D-Analoga (12 Patienten [75,0 %]) und andere Mineralstoff-haltige Zubereitungen (9 Patienten [56,3 %]).

Alle Patienten erhielten während der Studie mindestens eine medikamentöse Begleittherapie (Tabelle 4-44). Die Begleitmedikamente, die während der Studie am häufigsten verabreicht

wurden, waren Analgetika (15 Patienten [93,8 %]), Impfstoffe (11 Patienten [68,8 %]) und Vitamine (10 Patienten [62,5 %]). Insgesamt 13 Patienten (81,3 %) erhielten bis zur ersten Studiendosis mindestens eine Begleittherapie, wobei Vitamine die einzige Begleitmedikation darstellte, die ≥ 50 % der Patienten erhielten (11 Patienten [68,8 %]; Tabelle 4-45).

Charakteristika der Behandlung mit Burosumab

Einhaltung der Behandlungsvorschriften

Alle Patienten erhielten die geplante Dosis in jedem Dosierungszyklus vor der EOT/ ET-Visite (Woche 48) mit Ausnahme von einem Patienten in Kohorte 2 in Woche 10, einem Patienten in Kohorte 3 in Woche 12 und einem Patienten in Kohorte 2 in Woche 22 (Tabelle 4-46). Ein Patient, der unter Protokollversion 3.0 in Kohorte 1 eingeschlossen wurde, absolvierte 62 Wochen der Behandlung und hatte die EOT/ ET-Visite in Woche 64.

Exposition mit Burosumab und Dosisanpassungen

Der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis des Studienmedikaments (Dauer der Exposition) betrug 34,1 bis 62,4 Wochen, mit einem Durchschnitt von 48,26 Wochen (SD = 5,181) (Tabelle 4-47). Im Schnitt wurden 26,1 (SD = 5,99) Dosen > 0 mg verabreicht, wobei die durchschnittlich verschriebene Dosis 1,003 mg/kg (SD = 0,2800) betrug. Nach Kohorten betrug die durchschnittlich verschriebene Dosis 1,110 mg/kg (SD = 0,5112) in Kohorte 1, 0,997 mg/kg (SD = 0,1560) in Kohorte 2 und 0,938 mg/kg (SD = 0,3683) in Kohorte 3. Die tatsächlich verabreichte Dosis betrug durchschnittlich 1,117 mg/kg (SD = 0,5573) in Kohorte 1, 0,913 mg/kg (SD = 0,1996) in Kohorte 2 und 0,928 mg/kg (SD = 0,3678) in Kohorte 3. Insgesamt betrug die durchschnittlich verabreichte Dosis 0,955 mg/kg (SD = 0,3102).

Während der Studie wurde bei 11 der insgesamt 16 Patienten die Dosis mindestens einmal angepasst, wobei eine Veränderung des Phosphatspiegels bei 8 Patienten einer der Gründe für die Dosisanpassung war.

Zum Zeitpunkt der EOT/ ET-Visite, welche bei 14 Patienten in Woche 48 und bei einem Patienten in Woche 64 stattfand, betrug die verschriebene Dosis durchschnittlich 1,65 mg/kg (SD = 1,807). Die durchschnittlich verabreichte Dosis betrug 1,11 mg/kg (SD = 0,533) was einer durchschnittlich verabreichten Gesamtdosis von 11,69 mg (SD = 5,330) entsprach (Tabelle 4-48).

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

- Todesfälle
 - Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- Rachitissymptomatik

- *Rickets Severity Score* (RSS)
 - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS
 - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1
 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0)
- *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) *Score* zu Woche 48/ EOT
 - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT
 - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq + 2$
- Wachstumsparameter
 - Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)
 - Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT
- Serumphosphat
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)
- 1,25(OH)₂D
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum
- ALP
 - Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum
- Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum
 - Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum

Sicherheit

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl Patienten mit UE

- Anzahl Patienten mit SUE
- Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)
- Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studie BUR-CL207 auf den deutschen Versorgungskontext wird in der Gesamtschau als gegeben angesehen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten waren weißer Abstammung (87,5 %) und die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in europäischen Studienzentren. In der Studie wurde die Behandlung der Patienten mit oralem Phosphat und/oder aktiven Vitamin-D-Metaboliten oder -Analoga (z. B. Calcitriol, Alfacalcidol) für mindestens eine Woche vor dem geplanten Behandlungsbeginn mit Burosumab und für die Dauer der Studie abgesetzt. Dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von XLH-Patienten in Deutschland (46). Da die XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BUR-CL207	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BUR-CL207 ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Es kann daher auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Da es sich bei der Studie BUR-CL207 um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmenden, bzw. deren Familienangehörige wie auch die Prüfarzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, nicht verblindet. Alle im Rahmen der Endpunkterhebung ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die biochemischen Parameter wurden objektiv erhoben und die Auswertung der Röntgenbilder wurde in willkürlicher Reihenfolge durchgeführt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Alle 16 rekrutierten Patienten waren in den drei Analysepopulationen FAS, SAF und PD Analysis Set inkludiert, wobei die SAF-Population für alle Analysen bis auf Pharmakodynamische Analysen (PD Analysis Set) und Analysen der Wirksamkeit (FAS) verwendet wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des jeweiligen Analysis Set ausgewertet und berichtet wurden.

Zur Einordnung der Ergebnisse und zur Ableitung eines Zusatznutzens wird ein Evidenztransfer auf die randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301 angestrebt. Diese Studie weist durch das Vorhandensein einer Vergleichsgruppe (Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin-D) und die Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotential auf. Das offene Design war aufgrund unterschiedlicher Applikationsformen und individueller Dosisanpassungen methodisch nicht vermeidbar, wurde jedoch durch geeignete Maßnahmen zur Reduktion von Verzerrungen, wie z. B. eine objektive Erhebung biochemischer Endpunkte und eine verblindete Auswertung der Röntgenbilder, begleitet. Die Ergebnisse dieser Studie dienen daher als methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Untersucht in Studie BUR-CL207
Mortalität: Todesfälle	
Anzahl der Todesfälle	ja
Morbidität: Rachitissymptomatik	
<i>Rickets Severity Score</i> (RSS) - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0) <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) Score - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq +2$	ja
Morbidität: Wachstumsparameter	
Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand	ja
Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores	ja
Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)	ja
Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT	ja
Morbidität: Serumphosphat	
Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)	ja
Morbidität: 1,25(OH) ₂ D	
Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum	ja
Morbidität: ALP	
Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum	ja
Morbidität: Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels	
Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie BUR-CL207
Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum	ja
Sicherheit: - Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten - Anzahl der Patienten mit UE - Anzahl der Patienten mit SUE - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE) - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3) - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten - Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten	ja
Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1 Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Mortalität: Todesfälle – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	Todesfälle Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Sicherheitsendpunkte kontinuierlich über den Studienzeitraum. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte die Erfassung bei der Follow-Up-Visite. Dargestellt ist die Anzahl an Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod des Studienteilnehmers verursachte. Die Analysen beruhen auf dem SAF.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Anzahl der Todesfälle			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
In der Studie BUR-CL207 sind keine Todesfälle aufgetreten.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.3.1.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

In der Studie BUR-CL207 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Rachitissymptomatik – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Rachitissymptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	<i>Rickets Severity Score (RSS)</i> Analysiert wurde die Veränderung der Rachitissymptomatik anhand der prozentualen und absoluten Veränderung des <i>Rickets Severity Scores</i> (RSS) relativ zu Baseline. Zudem wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt zu Woche 48/ EOT und der Anteil mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0) ermittelt. Der RSS stellt eine quantitative radiographische Methode zur Beurteilung des Schweregrads der Rachitissymptomatik zu jeweils einem Messzeitpunkt dar. Die Methode wurde zur Beurteilung des Schweregrads einer ernährungsbedingten Rachitis in den Handgelenken und Knien basierend auf dem Grad der metaphysären Unschärfe, Konkavität und dem Anteil der betroffenen Wachstumsfuge entwickelt. Die Veränderung des RSS wurde jeweils anhand des Gesamtscores bewertet. Der RSS-Gesamtscore umfasst 10 Punkte und setzt sich aus dem Handgelenkscore von 0 bis 4 Punkten und dem Kniescore von 0 bis 6 Punkten zusammen. Wenn beim Knie nur einer der beiden Kondylen oder nur eins der beiden Plateaus betroffen ist, wird der Kniescore mit dem Faktor 0,5 multipliziert. Zur Ermittlung des RSS wurden zu Baseline und zu Woche 48/ EOT bilaterale anteroposteriore Röntgenbilder der Knie und Beine (stehend, falls zutreffend) sowie bilaterale posteroanterior Röntgenbilder der Hand/ Gelenkregion der Studienteilnehmer aufgenommen. Für Studienteilnehmer, welche die Studie frühzeitig abbrachen, wurden die Röntgenbildaufnahmen

Studie	Operationalisierung
	nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, falls die letzte Dosis mindestens 12 Wochen nach Baseline gegeben wurde. Alle Röntgenbildaufnahmen wurden einzeln von einem zentralen, unabhängigen pädiatrischen Radiologen anhand der RSS-Skala beurteilt. Der Radiologe war hinsichtlich des Studienteilnehmers und des Zeitpunkts der Röntgenbildaufnahme verblindet. Jede Bewertung wurde mithilfe eines elektronischen Datenerfassungssystems durchgeführt. Die beobachteten RSS-Gesamtscores wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 48/ EOT, sowie die prozentuale und absolute Veränderung des RSS-Gesamtscores zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert. Ergänzend zu den deskriptiven Auswertungen des RSS-Gesamtscores wurden die zeitlichen Verläufe des kontinuierlichen Endpunkts mit wiederholten Messungen unter Anwendung gemischter Modelle (MMRMs) analysiert. Dabei erfolgte der Einsatz dieser Modelle in dem Bewusstsein, dass fraglich ist, ob die asymptotischen Voraussetzungen, die den statistischen Tests im Rahmen von MMRMs zugrunde liegen, angesichts der gegebenen Gruppengrößen erfüllt sind. Zudem lässt die sehr geringe Fallzahl keine belastbare Prüfung zentraler Modellannahmen zu, wodurch ein mögliches Verzerrungspotenzial der Analysen nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Modelle keinen belastbaren Mehrwert gegenüber der deskriptiven Darstellung bieten. Die vollständigen Ergebnisse der MMRM-Analysen sind entsprechend in der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 dokumentiert (65). Zusätzlich zur Veränderung des RSS-Gesamtscores gegenüber Baseline, sind auch der absolute und der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt und der absolute und der prozentuale Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0) zu Woche 48/ EOT deskriptiv dargestellt. In die Berechnung des Anteils an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt bzw. mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik gingen nur Studienteilnehmer ein, für die zu Baseline ein RSS-Gesamtscore von ≥ 1 ermittelt wurde. Als Baseline wurde der RSS-Gesamtscore vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem FAS. <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i> Ergänzend zum RSS wurde die Veränderung der Rachitissymptomatik in der Studie BUR-CL207 außerdem anhand der krankheitsspezifischen und qualitativen Bewertungsmethode <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) beurteilt. Analysiert wurde der RGI-C Gesamtscore der Patienten zu Woche 48/ EOT sowie der Anteil an Patienten mit einer RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten, was einer erheblichen Verbesserung der Rachitissymptomatik im Vergleich zu Baseline entspricht. Hierfür wurden die zu Baseline und zu Woche 48/ EOT erstellten Röntgenbilder der Knie, Beine, der Hände und der Handgelenke der Patienten einem zentralen, unabhängigen, an der Studie nicht beteiligten pädiatrischen Radiologen jeweils nebeneinander präsentiert. Die Baseline-Aufnahme befand sich auf der linken und die Aufnahme zu Woche 48/ EOT auf der rechten Seite. Für Studienteilnehmer, welche die Studie frühzeitig abbrachen, wurden die Röntgenbildaufnahmen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, falls die letzte Dosis mindestens 12 Wochen nach Baseline gegeben wurde. Der Radiologe sollte die Veränderungen der Schwere der Rachitissymptomatik in den Knien und Handgelenken anhand der 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala bewerten, die von -3 bis +3 reicht: • +3 = sehr deutliche Verbesserung/ (nahezu) vollständige Rückbildung der Rachitissymptomatik

Studie	Operationalisierung
	• +2 = erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik • +1 = minimale Verbesserung der Rachitissymptomatik • 0 = keine Veränderung • -1 = minimale Verschlechterung der Rachitissymptomatik • -2 = mäßige Verschlechterung der Rachitissymptomatik • -3 = starke Verschlechterung der Rachitissymptomatik Die Röntgenbildaufnahmen wurden dem Radiologen in willkürlicher Reihenfolge präsentiert und der Radiologe hatte keinen Zugriff auf das Protokoll, die Patienteninformationen oder Informationen zur Burosumab-Therapie. Jede Bewertung wurde mithilfe eines elektronischen Datenerfassungssystems durchgeführt. Die beobachteten RGI-C Gesamtscores wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die absoluten Werte zu Woche 48/ EOT, sowie der absolute und der prozentuale Anteil an Patienten mit einer RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten. Der p-Wert für den RGI-C Gesamtscore wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests gegen den Nulleffekt berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde durch die Differenz der Mittelwerte gegenüber dem Nulleffekt sowie den entsprechend berechneten Effektstärkemaß Hedges' g quantifiziert. Die Analysen beruhen auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Der Radiologe war hinsichtlich des Studienteilnehmers verblindet. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des FAS ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Rickets Severity Score

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des *Rickets Severity Score* (RSS) – Gesamtscore zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	RSS – Gesamtscore				
	Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Patienten- gruppe	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert	p-Wert	
			Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Kohorte 1 (n = 3)	3	2	2	2	
	5,17 (1,041)	1,25 (1,061)	-3,50 (0,000)	-75,57 (16,874)	
	[2,58; 7,75]	[0,00; 10,00]	n.b.	[-227,18; 76,04]	
			n.b.	0,100	
			n.b.	n.b.	
Kohorte 2 (n = 9)	9	7	7	7	
	4,83 (1,275)	1,86 (0,802)	-3,21 (1,286)	-62,43 (16,902)	
	[3,85; 5,81]	[1,12; 2,60]	[-4,40; -2,02]	[-78,06; -46,80]	
			< 0,001	< 0,001	
			2,56 [1,48; 4,49]	-3,21 [-7,41; -1,80]	
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4	
	3,75 (1,936)	2,12 (1,436)	-1,62 (2,136)	-31,57 (39,514)	
	[0,67; 6,83]	[0,00; 4,41]	[-5,02; 1,77]	[-94,44; 31,31]	
			0,225	0,208	
			0,83 [-0,43; 2,86]	-0,58 [-3,71; 1,10]	
Gesamt (N = 16)	16	13	13	13	
	4,62 (1,432)	1,85 (1,008)	-2,77 (1,615)	-54,95 (29,028)	
	[3,86; 5,39]	[1,24; 2,46]	[-3,75; -1,79]	[-72,49; -37,41]	
			< 0,001	< 0,001	
			2,08 [1,31; 3,20]	-1,77 [-3,30; -0,93]	
Der RSS-Gesamtscore umfasst 10 Punkte und setzt sich aus dem Handgelenkscore von 0 bis 4 Punkten und dem Kniescore von 0 bis 6 Punkten zusammen. Wenn beim Knie nur einer der beiden Kondylen oder nur eins der beiden Plateaus betroffen ist, wird der Kniescore mit dem Faktor 0,5 multipliziert.					
Als Baseline wurde der RSS-Gesamtscore vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert.					

Studie BUR-CL207	RSS – Gesamtscore			
Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert	p-Wert
Patienten- gruppe			Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zur jeweiligen Visite wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 2.1 bis 2.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)				

In Tabelle 4-54 ist die absolute und prozentuale Veränderung des RSS zu Woche 48/ EOT gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten einzeln und für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag der mittlere RSS-Gesamtscore zu Baseline bei 5,17 Punkten (SD = 1,041; [95 %-KI] = [2,58; 7,75]) und zu Woche 48/ EOT bei 1,25 Punkten (SD = 1,061; [95 %-KI] = [0,00; 10,00]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug -3,50 Punkte (SD = 0,000) und die mittlere prozentuale Veränderung betrug -75,57 % (SD = 16,874; [95 %-KI] = [-227,18; 76,04]; p = 0,100).

In Kohorte 2 betrug der mittlere RSS-Gesamtscore zu Baseline 4,83 Punkte (SD = 1,275; [95 %-KI] = [3,85; 5,81]) und verringerte sich unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 1,86 Punkte (SD = 0,802; [95 %-KI] = [1,12; 2,60]). Die Analyse der absoluten Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT ergab einen Mittelwert von -3,21 Punkten (SD = 1,286; [95 %-KI] = [-4,40; -2,02]), was einer statistisch signifikanten Verringerung des RSS-Gesamtscores entspricht (p < 0,001). Auch die Analyse der prozentualen Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des RSS-Gesamtscores um -62,43 % (SD = 16,902; [95 %-KI] = [-78,06; -46,80]; p < 0,001). Das Hedges' g betrug 2,56 ([95 %-KI] = [1,48; 4,49]) für die absolute Veränderung und -3,21 ([95 %-KI] = [-7,41; -1,80]) für die prozentuale Veränderung, wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

In Kohorte 3 lag der mittlere RSS-Gesamtscore zu Baseline bei 3,75 Punkten (SD = 1,936; [95 %-KI] = [0,67; 6,83]) und verringerte sich unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 2,12 Punkte (SD = 1,436; [95 %-KI] = [0,00; 4,41]). Die mittlere absolute

Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug -1,62 Punkte (SD = 2,136; [95 %-KI] = [-5,02; 1,77]; $p = 0,225$) und die mittlere prozentuale Veränderung betrug -31,57 % (SD = 39,514; [95 %-KI] = [-94,44; 31,31]; $p = 0,208$).

Der mittlere RSS-Gesamtscore der Gesamtpopulation lag zu Baseline bei 4,62 Punkten (SD = 1,432, [95 %-KI] = [3,86; 5,39]) und zu Woche 48/ EOT bei 1,85 Punkten (SD = 1,008; [95 %-KI] = [1,24; 2,46]). Die Analyse der absoluten Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verringerung des RSS-Gesamtscores mit einem Mittelwert von -2,77 Punkten (SD = 1,615; [95 %-KI] = [-3,75; -1,79]; $p < 0,001$). Das Hedges' g betrug 2,08 ([95 %-KI] = [1,31; 3,20]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Auch die Analyse der prozentualen Veränderung zwischen der Baseline und Woche 48/ EOT zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des RSS-Gesamtscores um -54,95 % (SD = 29,028; [95 %-KI] = [-72,49; -37,41]; $p < 0,001$). Das Hedges' g betrug -1,77 ([95 %-KI] = [-3,30; -0,93]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: *Rickets Severity Score* (RSS) – Responderanalyse zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Rickets Severity Score (RSS) - Responderanalyse	
	Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt	Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (RSS = 0)
Patientengruppe	n/n (%) ^a	n/n (%) ^a
Kohorte 1 (n = 3)	2/2 (100)	0/2
Kohorte 2 (n = 9)	7/7 (100)	0/7
Kohorte 3 (n = 4)	2/4 (50,0)	0/4
Gesamt (N = 16)	11/13 (84,6)	0/13
Der RSS-Gesamtscore umfasst 10 Punkte und setzt sich aus dem Handgelenkscore von 0 bis 4 Punkten und dem Kniescore von 0 bis 6 Punkten zusammen. Wenn beim Knie nur einer der beiden Kondylen oder nur eins der beiden Plateaus betroffen ist, wird der Kniescore mit dem Faktor 0,5 multipliziert. a: 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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.4.2 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)		

Tabelle 4-55 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen der RSS über die 48-wöchige Behandlung mit Burosumab um ≥ 1 Punkt reduziert werden konnte. Außerdem ist der Anteil der Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik, definiert als

RSS = 0, dargestellt. Der Anteil der Patienten bezieht sich dabei jeweils auf alle Studienteilnehmer, für die zu Baseline ein RSS-Gesamtscore von ≥ 1 ermittelt wurde ($n = 13$). In Kohorte 1 und 2 konnte bei allen Patienten (Kohorte 1: 2 von 2; Kohorte 2: 7 von 7) der RSS um ≥ 1 Punkt reduziert werden. In Kohorte 3 konnten 2 der 4 Patienten (50 %) ihren RSS um mindestens einen Punkt verbessern. Insgesamt wurde nach der Behandlung mit Burosumab bei 84,6 % der Studienteilnehmer (11 von 13) eine Reduktion des RSS um ≥ 1 Punkt und damit eine Verbesserung der Rachitissymptomatik festgestellt. Bei keinem der Patienten konnte eine vollständige funktionelle Rückbildung der Rachitissymptomatik (RSS = 0) festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Burosumab zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verringerung des RSS-Gesamtscores und der damit verbundenen Rachitissymptomatik bei den unter 1-jährigen Patienten führt, die mit der Abnahme des Schweregrads der Rachitissymptomatik bei älteren Kindern und Jugendlichen (1 – 17 Jahre) korrespondiert und die konsistente Wirksamkeit der Burosumab-Therapie über verschiedene Altersgruppen hinweg unterstreicht (2).

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT und Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207		RGI-C Gesamtscore
Intervention: Burosumab	RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT	
	Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten	
	n/n (%) ^a	
	MW (SD)	
	[95 %-KI]	
Patientengruppe	p-Wert	
	Hedges' g [95 %-KI]	
Kohorte 1 (n = 3)	2	
	1/2 (50,0)	
	1,50 (0,707)	
	[-3,00; 3,00]	
	0,205	
Kohorte 2 (n = 9)	n.b.	
	9	
	2,00 (0,000)	
	n.b.	
	n.b.	

Studie BUR-CL207		RGI-C Gesamtscore
Intervention: Burosumab	RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT	
	Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten	
	n	n/n (%) ^a
	MW (SD)	
	[95 %-KI]	
Patientengruppe	p-Wert	
	Hedges' g [95 %-KI]	
Kohorte 3 (n = 4)	4	3/4 (75,0)
	1,75 (0,500)	
	[0,95; 2,55]	
	0,006	
	2,53 [1,01; 10,06]	
Gesamt (N = 16)	15	13/15 (86,7)
	1,87 (0,352)	
	[1,67; 2,06]	
	< 0,001	
	5,01 [3,55; 8,06]	
Die Veränderungen der Schwere der Rachitissymptomatik in den Knien und Handgelenken wurde anhand der 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala bewerten, die von -3 (starke Verschlechterung der Rachitissymptomatik) bis +3 (sehr deutliche Verbesserung/ (nahezu) vollständige Rückbildung der Rachitissymptomatik) reicht. Ein RGI-C Gesamtscore von +2 entspricht einer erheblichen Verbesserung der Rachitissymptomatik. Der p-Wert für den RGI-C Gesamtscore wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests gegen den Nulleffekt berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde durch die Differenz der Mittelwerte gegenüber dem Nulleffekt sowie den entsprechend berechneten Effektstärkemaß Hedges' g quantifiziert. a: In die Berechnung des Anteils der Patienten mit einem RGI-C-Gesamtscore von $\geq +2$ 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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)		

In Tabelle 4-56 ist der RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT sowie der Anteil an Patienten mit einem RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT von $\geq +2$ Punkten unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten einzeln und für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag der mittlere RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT bei 1,50 Punkten (SD = 0,707; [95 %-KI] = [-3,00; 3,00]; p = 0,205). Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 2) konnte kein Hedges' g-Wert berechnet werden. Bei 50,0 % der Patienten (1 von 2) wurde nach der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab ein RGI-C Gesamtscore von $\geq +2$ Punkten ermittelt, was einer erheblichen Verbesserung der Rachitissymptomatik entspricht.

In Kohorte 2 betrug der mittlere RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT 2,00 Punkte (SD = 0,000). Der p-Wert und das Hedges' g waren nicht zu berechnen. Alle Patienten dieser Kohorte (100,0 %) erreichten zu Woche 48/ EOT einen RGI-C Gesamtscore von $\geq +2$ Punkten.

In Kohorte 3 lag der mittlere RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT bei 1,75 Punkten (SD = 0,500; [95 %-KI] = [0,95; 2,55]). Die Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,006$) gegenüber dem Nulleffekt, mit einem Hedges' g von 2,53 ([95 %-KI] = [1,01; 10,06]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. 75,0 % der Patienten dieser Kohorte (3 von 4) erreichten unter der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab einen RGI-C Gesamtscore von $\geq +2$ Punkten.

Für die Gesamtpopulation lag der mittlere RGI-C Gesamtscore zu Woche 48/ EOT bei 1,87 Punkten (SD = 0,352; [95 %-KI] = [1,67; 2,06]). Die Analyse zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik gegenüber dem Nulleffekt ($p < 0,001$) mit 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. Insgesamt wurde nach der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab bei 86,7 % der Patienten (13 von 15) ein RGI-C Gesamtscore von $\geq +2$ Punkten festgestellt.

Damit führte die Behandlung der unter 1-jährigen Patienten mit Burosumab insgesamt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Rachitissymptomatik, gemessen anhand des RGI-C-Gesamtscores, die mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik bei älteren Kindern und Jugendlichen (1 – 17 Jahre) korrespondiert und die konsistente Wirksamkeit der Burosumab-Therapie über verschiedene Altersgruppen hinweg unterstreicht (2).

4.3.2.3.3 Morbidität: Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Morbidität: Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	Wachstumsparameter In der Studie BUR-CL207 wurden das Wachstum der Patienten anhand der prozentualen und absoluten Veränderung der Körperlänge im liegenden Zustand, des Körpergrößen-z-Scores sowie des Kopfumfangs relativ zu Baseline analysiert. Außerdem wurde der Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT untersucht. Die Körperlänge und der Kopfumfang wurden zu Baseline und zu Woche 8, Woche 12, Woche 20, Woche 40 und Woche 48/ EOT mittels eines Maßbandes gemessen, wobei das Maßband zur Ermittlung des Kopfumfangs in einer Linie oberhalb der Augenbrauen, der Ohrmuscheln und um den Hinterhauptshöcker des Schädels gelegt wurde. Die Körpergröße wurde als alters- und geschlechtsadjustierter z-Score berichtet. Der z-Score beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen jedes einzelnen Messwertes von den alters- und geschlechtsadjustierten normalen Durchschnittswerten.

Studie	Operationalisierung
	Die Körpergrößen-z Scores wurden mittels LMS-Methode anhand der Wachstumsstandards der WHO (abrufbar unter: https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/length-height-for-age) mit folgender Formel bestimmt: $Z = \frac{\left(\frac{y}{M(t)}\right)^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$ Dabei stellen y den Rohwert der jeweiligen Messgröße und t das Alter des Patienten dar. Die Parameter L, M und S stammen aus den Angaben der WHO-Wachstumsstandards und bezeichnen den Box-Cox-Power-Parameter, der verwendet wird, um die Verteilung zu normalisieren (L), den Median (M) und den Variationskoeffizient (S). Das Perzentil, das dem z-Score entspricht, wird auf der Grundlage der Normalverteilung errechnet. Der z-Score wird mit der Einschränkung berechnet, dass der z-Score zwischen einschließlich -6 und 6 liegen muss, um unplausible Ergebnisse bei den z-Scores zu vermeiden. Die berechneten Werte, die kleiner als -6 oder größer als 6 sind, werden als fehlend eingestuft, da sie als unplausible Werte betrachtet werden. Die Fontanellen wurde zu Baseline, zu Woche 8, Woche 12, Woche 40 und Woche 48/ EOT untersucht. Dabei wurden die Fontanellen durch Abtasten der Kopfoberfläche beurteilt und etwaige Einsenkungen oder Vorwölbungen dokumentiert. Außerdem wurde der Status des Fontanellenschluss (offen vs. geschlossen) für die posteriore, anteriore, sphenoide und mastoide Fontanelle dokumentiert. Die beobachteten Messwerte für die Körperlänge im liegenden Zustand und für den Kopfumfang sowie die berechneten Werte für die Körpergrößen-z-Scores wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 48/EOT sowie die prozentuale und absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Für die Körpergrößen-z-Scores sind ergänzend die absoluten Werte zu allen weiteren Visiten deskriptiv dargestellt. Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde anhand der mittleren Veränderung des Körpergrößen-z-Scores relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert. Ergänzend zu den deskriptiven Auswertungen der Körpergrößen-z-Scores wurden die zeitlichen Verläufe des kontinuierlichen Endpunkts mit wiederholten Messungen unter Anwendung gemischter Modelle (MMRMs) analysiert. Dabei erfolgte der Einsatz dieser Modelle in dem Bewusstsein, dass fraglich ist, ob die asymptotischen Voraussetzungen, die den statistischen Tests im Rahmen von MMRMs zugrunde liegen, angesichts der gegebenen Gruppengrößen erfüllt sind. Zudem lässt die sehr geringe Fallzahl keine belastbare Prüfung zentraler Modellannahmen zu, wodurch ein mögliches Verzerrungspotenzial der Analysen nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Modelle keinen belastbaren Mehrwert gegenüber der deskriptiven Darstellung bieten. Die vollständigen Ergebnisse der MMRM-Analysen sind entsprechend in der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 dokumentiert (65). Zusätzlich ist in diesem Abschnitt der Status der Fontanellen zu Baseline und zu Woche 48/ EOT deskriptiv dargestellt. Als Baseline wurde jeweils die letzte Messung bzw. Untersuchung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem FAS.
	Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des FAS ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207 Intervention: Burosumab	Länge (cm) im liegenden Zustand			
	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	Patientengruppe			
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Kohorte 1 (n = 3)	3	3	3	3
	68,33 (3,786)	81,33 (3,786)	13,00 (0,000)	19,06 (1,089)
	[58,93; 77,74]	[71,93; 90,74]	n.b.	[16,36; 21,77]
Kohorte 2 (n = 9)	9	7	7	7
	68,89 (3,790)	78,86 (2,193)	10,43 (1,618)	15,36 (3,073)
	[65,98; 71,80]	[76,83; 80,89]	[8,93; 11,93]	[12,51; 18,20]
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4
	62,00 (1,155)	75,50 (1,291)	13,50 (2,082)	21,82 (3,703)
	[60,16; 63,84]	[73,45; 77,55]	[10,19; 16,81]	[15,93; 27,71]
Gesamt (N = 16)	16	14	14	14
	67,06 (4,358)	78,43 (3,081)	11,86 (2,107)	18,00 (4,027)
	[64,74; 69,38]	[76,65; 80,21]	[10,64; 13,07]	[15,67; 20,32]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert.				

Studie BUR-CL207	Länge (cm) im liegenden Zustand			
	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	Intervention: Burosumab			
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Patientengruppe	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.2.5.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

In Tabelle 4-58 ist die absolute und prozentuale Veränderung der Körperlänge im liegenden Zustand unter der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab gegenüber der Baseline für die drei Kohorten einzeln sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag die mittlere Körperlänge im liegenden Zustand zu Baseline bei 68,33 cm (SD = 3,786; [95 %-KI] = [58,93; 77,74]) und erhöhte sich unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 81,33 cm (SD = 3,786; [95 %-KI] = [71,93; 90,74]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 13,00 cm (SD = 0,000), die prozentuale Veränderung der Körperlänge im liegenden Zustand lag bei 19,06 % (SD = 1,089; [95 %-KI] = [16,36; 21,77]).

In Kohorte 2 betrug die mittlere Körperlänge zu Baseline 68,89 cm (SD = 3,790; [95 %-KI] = [65,98; 71,80]) und stieg unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 78,86 cm (SD = 2,193; [95 %-KI] = [76,83; 80,89]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 10,43 cm (SD = 1,618; [95 %-KI] = [8,93; 11,93]), die prozentuale Veränderung lag bei 15,36 % (SD = 3,073; [95 %-KI] = [12,51; 18,20]).

In Kohorte 3 lag die mittlere Körperlänge zu Baseline bei 62,00 cm (SD = 1,155; [95 %-KI] = [60,16; 63,84]) und erhöhte sich zu Woche 48/ EOT auf 75,50 cm (SD = 1,291; [95 %-KI] = [73,45; 77,55]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 13,50 cm (SD = 2,082; [95 %-KI] = [10,19; 16,81]), die prozentuale Veränderung lag bei 21,82 % (SD = 3,703; [95 %-KI] = [15,93; 27,71]).

Für die Gesamtpopulation lag die mittlere Körperlänge im liegenden Zustand zu Baseline bei 67,06 cm (SD = 4,358; [95 %-KI] = [64,74; 69,38]) und stieg unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 78,43 cm (SD = 3,081; [95 %-KI] = [76,65; 80,21]). Die mittlere absolute Veränderung der Körperlänge zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 11,86 cm (SD = 2,107; [95 %-KI] = [10,64; 13,07]), die prozentuale Veränderung lag bei 18,00 % (SD = 4,027; [95 %-KI] = [15,67; 20,32]). Insgesamt konnte für alle Patienten zu Woche 48/ EOT ein Wachstum festgestellt werden.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207 Intervention: Burosumab	Körpergrößen-z-Score							
	Baseline	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 % KI]	Hedges' g [95 % KI]
Patientengruppe								
Kohorte 1 (n = 3)	3	3	3	2	3	3	3	3
	-1,07 (1,171)	-0,96 (0,982)	-1,02 (1,571)	-0,58 (0,384)	-0,76 (1,499)	-1,09 (1,586)	-0,02 (0,515)	76,01 (151,568)
	[-3,98; 1,84]	[-3,40; 1,48]	[-4,92; 2,88]	[-4,03; 2,87]	[-4,49; 2,96]	[-5,03; 2,85]	[-1,30; 1,26]	[-300,51; 452,52]
							0,947	0,477
Kohorte 2 (n = 9)	9	9	8	9	7	7	7	7
	-1,09 (1,489)	-1,19 (0,942)	-0,84 (1,280)	-1,29 (1,172)	-1,70 (0,855)	-1,73 (0,609)	-0,17 (0,965)	-128,72 (429,913)
	[-2,23; 0,06]	[-1,92; -0,47]	[-1,91; 0,23]	[-2,19; -0,39]	[-2,49; -0,91]	[-2,29; -1,16]	[-1,07; 0,72]	[-526,32; 268,89]
							0,652	0,458
							0,18	-0,26
							[-0,62; 1,06]	[-1,71; 0,94]

Studie BUR-CL207 Intervention: Burosumab	Körpergrößen-z-Score							
	Baseline	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 % KI]	Hedges' g [95 % KI]
Patientengruppe								
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4	4	4	4	4
	-1,30 (0,509)	-1,29 (0,784)	-1,21 (1,147)	-1,05 (1,201)	-1,58 (0,996)	-1,44 (0,861)	-0,14 (0,628)	4,96 (59,667)
	[-2,11; -0,49]	[-2,54; -0,04]	[-3,03; 0,62]	[-2,96; 0,86]	[-3,17; 0,00]	[-2,81; -0,07]	[-1,14; 0,86]	[-89,99; 99,90]
							0,680	0,879
Gesamt (N = 16)	16	16	15	15	14	14	14	14
	-1,14 (1,194)	-1,17 (0,859)	-0,98 (1,216)	-1,13 (1,080)	-1,46 (1,029)	-1,51 (0,892)	-0,13 (0,752)	-46,65 (312,374)
	[-1,77; -0,50]	[-1,63; -0,72]	[-1,65; -0,30]	[-1,73; -0,53]	[-2,06; -0,87]	[-2,02; -0,99]	[-0,57; 0,30]	[-227,01; 133,70]
							0,522	0,586
							0,14 [-0,30; 0,61]	-0,14 [-0,99; 0,65]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.1 bis 3.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)								

In Tabelle 4-59 ist die absolute und prozentuale Veränderung des Körpergrößen-z-Scores unter der Behandlung mit Burosumab über den Studienverlauf bis Woche 48/ EOT für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag der mittlere Körpergrößen-z-Score zu Baseline bei -1,07 (SD = 1,171; [95 %-KI] = [-3,98; 1,84]) und zu Woche 48/ EOT bei -1,09 (SD = 1,586; [95 %-KI] = [-5,03; 2,85]). Die Analyse der absoluten Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT ergab einen Mittelwert von -0,02 (SD = 0,515; [95 %-KI] = [-1,30; 1,26]; $p=0,947$), und die Analyse der prozentualen Veränderung ergab einen Mittelwert von 76,01 % (SD = 151,568; [95 %-KI] = [-300,51; 452,52]; $p=0,477$), wobei die Ergebnisse beider Analysen nicht statistisch signifikant waren.

In Kohorte 2 betrug der mittlere Körpergrößen-z-Score zu Baseline -1,09 (SD = 1,489; [95 %-KI] = [-2,23; 0,06]) und zu Woche 48/ EOT -1,73 (SD = 0,609; [95 %-KI] = [-2,29; -1,16]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug -0,17 (SD = 0,965; [95 %-KI] = [-1,07; 0,72], $p=0,652$), die prozentuale Veränderung lag bei -128,72 % (SD = 429,913; [95 %-KI] = [-526,32; 268,89]; $p=0,458$). Beide Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant.

In Kohorte 3 lag der mittlere Körpergrößen-z-Score zu Baseline bei -1,30 (SD = 0,509; [95 %-KI] = [-2,11; -0,49]) und zu Woche 48/ EOT bei -1,44 (SD = 0,861; [95 %-KI] = [-2,81; -0,07]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug -0,14 (SD = 0,628; [95 %-KI] = [-1,14; 0,86]; $p=0,680$) und die mittlere prozentuale Veränderung lag bei 4,96 % (SD = 59,667; [95 %-KI] = [-89,99; 99,90]; $p=0,879$). Die Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Baseline und Woche 48/ EOT.

Für die Gesamtpopulation lag der mittlere Körpergrößen-z-Score zu Baseline bei -1,14 (SD = 1,194; [95 %-KI] = [-1,77; -0,50]) und zu Woche 48/ EOT bei -1,51 (SD = 0,892; [95 %-KI] = [-2,02; -0,99]). Die Analyse der absoluten Veränderung des Körpergrößen-z-Scores zwischen Baseline und Woche 48/ EOT ergab einen Mittelwert von -0,13 (SD = 0,752; [95 %-KI] = [-0,57; 0,30]; $p=0,522$) und die Analyse der prozentualen Veränderung ergab einen Mittelwert von -46,65 % (SD = 312,374; [95 %-KI] = [-227,01; 133,70]; $p=0,586$), wobei beide Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT keine statistisch signifikante Veränderung des Körpergrößen-z-Scores festgestellt werden konnte. 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 (24).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm) zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Kopfumfang (cm)			
	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Patientengruppe				
Kohorte 1 (n = 3)	3	3	3	3
	46,50 (1,803)	50,33 (0,577)	3,83 (1,756)	8,35 (4,099)
	[42,02; 50,98]	[48,90; 51,77]	[-0,53; 8,20]	[-1,84; 18,53]
Kohorte 2 (n = 9)	9	9	9	9
	46,10 (1,542)	48,98 (2,007)	2,88 (1,393)	6,25 (3,043)
	[44,91; 47,29]	[47,43; 50,52]	[1,81; 3,95]	[3,91; 8,59]
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4
	42,43 (2,809)	46,88 (2,462)	4,45 (0,614)	10,57 (2,096)
	[37,96; 46,89]	[42,96; 50,79]	[3,47; 5,43]	[7,24; 13,91]
Gesamt (N = 16)	16	16	16	16
	45,26 (2,481)	48,71 (2,208)	3,45 (1,419)	7,73 (3,406)
	[43,93; 46,58]	[47,53; 49,88]	[2,69; 4,21]	[5,91; 9,54]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.7.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

In Tabelle 4-60 ist die absolute und prozentuale Veränderung des Kopfumfangs zu Woche 48/ EOT gegenüber Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten einzeln sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag der mittlere Kopfumfang zu Baseline bei 46,50 cm (SD = 1,803; [95 %-KI] = [42,02; 50,98]) und erhöhte sich unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 50,33 cm (SD = 0,577; [95 %-KI] = [48,90; 51,77]). Die mittlere absolute Veränderung des Kopfumfangs zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 3,83 cm (SD = 1,756; [95 %-KI] = [-0,53; 8,20]), die prozentuale Veränderung lag bei 8,35 % (SD = 4,099; [95 %-KI] = [-1,84; 18,53]).

In Kohorte 2 betrug der mittlere Kopfumfang zu Baseline 46,10 cm (SD = 1,542; [95 %-KI] = [44,91; 47,29]) und stieg unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 48,98 cm (SD = 2,007; [95 %-KI] = [47,43; 50,52]). Die mittlere absolute Veränderung des Kopfumfangs zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 2,88 cm (SD = 1,393; [95 %-KI] = [1,81; 3,95]), die prozentuale Veränderung lag bei 6,25 % (SD = 3,043; [95 %-KI] = [3,91; 8,59]).

In Kohorte 3 lag der mittlere Kopfumfang zu Baseline bei 42,43 cm (SD = 2,809; [95 %-KI] = [37,96; 46,89]) und erhöhte sich zu Woche 48/ EOT auf 46,88 cm (SD = 2,462; [95 %-KI] = [42,96; 50,79]). Die mittlere absolute Veränderung des Kopfumfangs zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 4,45 cm (SD = 0,614; [95 %-KI] = [3,47; 5,43]), die prozentuale Veränderung lag bei 10,57 % (SD = 2,096; [95 %-KI] = [7,24; 13,91]).

Für die Gesamtpopulation lag der mittlere Kopfumfang zu Baseline bei 45,26 cm (SD = 2,481; [95 %-KI] = [43,93; 46,58]) und stieg unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 48,71 cm (SD = 2,208; [95 %-KI] = [47,53; 49,88]). Die mittlere absolute Veränderung des Kopfumfangs zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 3,45 cm (SD = 1,419; [95 %-KI] = [2,69; 4,21]), die prozentuale Veränderung des Kopfumfangs lag bei 7,73 % (SD = 3,406; [95 %-KI] = [5,91; 9,54]).

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für eine altersentsprechende Zunahme des Kopfumfangs unter Burosumab, wobei die beobachteten Veränderungen mit dem physiologischen Wachstum im Säuglings- und Kleinkindalter vereinbar sind. Vor diesem Hintergrund kann die Entwicklung des Kopfumfangs unter der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab, als unauffällig und im Rahmen der normalen kindlichen Entwicklung verlaufend gewertet werden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fontanellenschluss									
BUR-CL207										
Intervention: Burosumab	Posteriore Fontanelle, n (%)		Anteriore Fontanelle, n (%)		Sphenoide Fontanelle, n (%)		Mastoide Fontanelle, n (%)		Klinisch signifikante Einsenkungen oder Vorwölbungen, n (%)	
	Geschlossen		Geschlossen		Geschlossen		Geschlossen		Ja	
	Offen		Offen		Offen		Offen		Nein	
	n.b.		n.b.		n.b.		n.b.		n.b.	
Patientengruppe	Baseline	Woche 48/ EOT	Baseline	Woche 48/ EOT	Baseline	Woche 48/ EOT	Baseline	Woche 48/ EOT	Baseline	Woche 48/ EOT
Kohorte 1 (n = 3)	2 (66,7)	3 (100)	0	3 (100)	2 (66,7) ^a	3 (100)	2 (66,7) ^a	3 (100)	0	0
	1 (33,3)	0	3 (100)	0	0	0	0	0	2 (66,7)	3 (100)
	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33,3)	0
Kohorte 2 (n = 9)	9 (100)	9 (100)	0	7 (77,8)	8 (88,9)	9 (100)	8 (88,9)	9 (100)	0	1 (11,1)
	0	0	9 (100)	2 (22,2)	0	0	0	0	8 (88,9)	7 (77,8)
	0	0	0	0	1 (11,1)	0	1 (11,1)	0	1 (11,1)	1 (11,1)
Kohorte 3 (n = 4)	4 (100)	4 (100)	0	2 (50)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0	0
	0	0	4 (100)	2 (50)	0	0	0	0	4 (100)	4 (100)
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt (N = 16)	15 (93,8)	16 (100)	0	12 (75)	14 (87,5)	16 (100)	14 (87,5)	16 (100)	0	1 (6,3)
	1 (6,3)	0	16 (100)	4 (25)	0	0	0	0	14 (87,5)	14 (87,5)
	0	0	0	0	1 (6,3)	0	1 (6,3)	0	2 (12,5)	1 (6,3)
a: In Kohorte 1 wurde bei einem Patienten zu Baseline ausschließlich die posteriore und die anteriore Fontanelle beurteilt. Als Baseline wurde die letzte Untersuchung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.8.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)										

In Tabelle 4-61 ist der Status der Fontanellen (geschlossen vs. offen) sowie das Auftreten klinisch signifikanter Einsenkungen oder Vorwölbungen zu Baseline und zu Woche 48/ EOT unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 waren zu Baseline die posterioren, die sphenoiden und die mastoiden Fontanellen jeweils bei 66,7 % der Patienten geschlossen. Die anteriore Fontanelle war bei keinem der Patienten geschlossen. Zu Woche 48/ EOT waren alle Fontanellen (posterior, anterior, sphenoid, mastoid) bei allen Patienten (100 %) geschlossen. Während der Behandlungsphase wurden keine klinisch relevanten Einsenkungen oder Vorwölbungen in Kohorte 1 beobachtet.

In Kohorte 2 waren zu Baseline die posterioren Fontanellen bei allen Patienten (100 %) geschlossen. Die sphenoiden und die mastoiden Fontanellen waren bei 88,9 % der Patienten und die anterioren Fontanellen bei keinem Patienten geschlossen. Zu Baseline wurde keine klinisch relevante Einsenkung oder Vorwölbung dokumentiert. Zu Woche 48/ EOT waren die posterioren, sphenoiden und mastoiden Fontanellen bei allen Patienten (100 %) und die anteriore Fontanelle bei 77,8 % der Patienten geschlossen. Bei einem Patienten der Kohorte (11,1 %) wurde eine klinisch relevante Einsenkung oder Vorwölbung beobachtet.

In Kohorte 3 waren zu Baseline und nach 48 Wochen die posterioren, sphenoiden und mastoiden Fontanellen bei allen Patienten (100 %) geschlossen. Die anteriore Fontanelle war zu Baseline bei keinem der Patienten und zu Woche 48/ EOT bei 2 Patienten (50,0 %) geschlossen. Während der Behandlungsphase wurden keine klinisch relevanten Einsenkungen oder Vorwölbungen in Kohorte 3 beobachtet.

In der Gesamtpopulation waren zu Baseline die posterioren Fontanellen bei 93,8 % und die sphenoiden und mastoiden Fontanellen jeweils bei 87,5 % der Patienten geschlossen. Die anteriore Fontanelle war bei keinem Patienten geschlossen. Bei keinem der Patienten wurden zu Baseline klinisch relevante Auffälligkeiten beobachtet. Zu Woche 48/ EOT waren die posterioren, sphenoiden und mastoiden Fontanellen bei allen Patienten (100 %) und die anteriore Fontanelle bei 75 % der Patienten geschlossen. Klinisch relevante Einsenkungen oder Vorwölbungen wurden insgesamt nur bei einem Patienten (6,3 %) dokumentiert und traten nicht gehäuft auf. Damit deuten die Ergebnisse zur Untersuchung der Fontanellen auf eine unauffällige und altersentsprechende Entwicklung des Schädels unter der Gabe von Burosumab hin.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Serumphosphat – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität: Serumphosphat – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	Serumphosphat In der Studie BUR-CL207 wurde die prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden planmäßig zu Baseline, zu Woche 20, Woche 26, Woche 32, Woche 40, zu Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Optional konnte den Studienteilnehmern ≥ 6 Monate auch zu Woche 13 eine weitere Probe entnommen werden. Zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer wurden im Rahmen zusätzlicher Visiten Blutproben entnommen und die Serumphosphat-Level im lokalen Labor bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des Serumphosphat-Levels ein. Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst. Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu den entsprechenden Visiten bis zu Woche 48/ EOT sowie die prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels zu Woche 48/ EOT relativ zu Baseline. Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert. Ergänzend zu den deskriptiven Auswertungen des Serumphosphat-Levels wurden die zeitlichen Verläufe des kontinuierlichen Endpunkts mit wiederholten Messungen unter Anwendung gemischter Modelle (MMRMs) analysiert. Dabei erfolgte der Einsatz dieser Modelle in dem Bewusstsein, dass fraglich ist, ob die asymptotischen Voraussetzungen, die den statistischen Tests im Rahmen von MMRMs zugrunde liegen, angesichts der gegebenen Gruppengrößen erfüllt sind. Zudem lässt die sehr geringe Fallzahl keine belastbare Prüfung zentraler Modellannahmen zu, wodurch ein mögliches Verzerrungspotenzial der Analysen nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Modelle keinen belastbaren Mehrwert gegenüber der deskriptiven Darstellung bieten. Die vollständigen Ergebnisse der MMRM-Analysen sind entsprechend in der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 dokumentiert (65). Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem PD Analysis Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Da die Erfassung des Serumphosphat-Levels als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des PD Analysis Sets ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL) zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Serumphosphat-Level (mg/dL)							
Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 20	Woche 26 ^a	Woche 32	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Patienten- gruppe	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Kohorte 1 (n = 3)	3	2	0	3	3	3	3	3
	2,993 (0,4022)	3,405 (0,1768)	-	3,600 (0,8793)	3,250 (0,6684)	3,537 (0,9602)	0,547 (0,5650)	16,747 (16,0199)
	[1,994; 3,992]	[1,817; 4,993]	-	[1,416; 5,784]	[1,590; 4,910]	[1,151; 5,922]	[-0,857; 1,950]	[-23,049; 56,542]
							0,236	0,212
Kohorte 2 (n = 9)	9	9	8	9	8	8	8	8
	3,027 (0,3844)	3,798 (0,5826)	3,596 (0,7893)	3,674 (0,4812)	3,711 (0,3962)	3,726 (0,3816)	0,645 (0,3798)	21,861 (14,0865)
	[2,731; 3,322]	[3,350; 4,246]	[2,936; 4,256]	[3,305; 4,044]	[3,380; 4,043]	[3,407; 4,045]	[0,328; 0,962]	[10,084; 33,638]
							0,002	0,003
							1,617 [0,864; 2,906]	1,378 [0,391; 3,400]

Studie BUR-CL207	Serumphosphat-Level (mg/dL)							
Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 20	Woche 26 ^a	Woche 32	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Patienten- gruppe	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4	4	4	4	4
	3,360 (0,3349)	3,560 (0,2012)	3,732 (0,5133)	3,732 (0,5800)	3,848 (0,4498)	3,803 (0,2119)	0,440 (0,2844)	13,754 (9,3139)
	[2,827; 3,893]	[3,240; 3,880]	[2,916; 4,549]	[2,810; 4,655]	[3,132; 4,563]	[3,465; 4,140]	[-0,012; 0,892]	[-1,067; 28,574]
							0,054	0,060
Gesamt (N = 16)	16	15	12	16	15	15	15	15
	3,104 (0,3825)	3,682 (0,4782)	3,642 (0,6876)	3,675 (0,5439)	3,655 (0,4829)	3,709 (0,4724)	0,571 (0,3784)	18,676 (12,9608)
	[2,900; 3,308]	[3,417; 3,947]	[3,205; 4,079]	[3,385; 3,965]	[3,388; 3,923]	[3,447; 3,970]	[0,361; 0,780]	[11,499; 25,854]
							< 0,001	< 0,001
							1,309 [0,826; 1,997]	1,362 [0,621; 2,559]
a: Woche 26 wurde im Rahmen der Protokolländerung 3 ergänzt. Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BUR-CL207	Serumphosphat-Level (mg/dL)							
	Baseline	Woche 20	Woche 26 ^a	Woche 32	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Intervention: Burosumab	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Patienten- gruppe								
Quelle: Tabelle 4.1 bis 4.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)								

In Tabelle 4-63 ist die absolute und prozentuale Veränderung des Serumphosphat-Levels unter der Behandlung mit Burosumab über den Studienverlauf bis Woche 48/ EOT für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag das Serumphosphat-Level zu Baseline durchschnittlich bei 2,993 mg/dl (SD = 0,4022; [95 %-KI] = [1,994; 3,992]) und stieg bis Woche 48/ EOT auf 3,537 mg/dl (SD = 0,9602; [95 %-KI] = [1,151; 5,922]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Serumphosphat-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug 0,547 mg/dl (SD = 0,5650; [95 %-KI] = [-0,857; 1,950]; $p = 0,236$), die prozentuale Veränderung lag bei 16,747 % (SD = 16,0199; [95 %-KI] = [-23,049; 56,542]; $p = 0,212$).

In Kohorte 2 betrug das mittlere Serumphosphat-Level zu Baseline 3,027 mg/dl (SD = 0,3844; [95 %-KI] = [2,731; 3,322]) und erhöhte sich unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 3,726 mg/dl (SD = 0,3816; [95 %-KI] = [3,407; 4,045]). Die Analyse der absoluten Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von durchschnittlich 0,645 mg/dl (SD = 0,3798; [95 %-KI] = [0,328; 0,962]; $p = 0,002$), mit einem Hedges' g von 1,617 ([95 %-KI] = [0,864; 2,906]). Auch die prozentuale Veränderung des Serumphosphat-Levels von durchschnittlich 21,861 % (SD = 14,0865; [95 %-KI] = [10,084; 33,638]) war statistisch signifikant ($p = 0,003$), mit einem Hedges' g von 1,378 ([95 %-KI] = [0,391; 3,400]). Bei beiden Analysen lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In Kohorte 3 lag das Serumphosphat-Level zu Baseline im Durchschnitt bei 3,360 mg/dl (SD = 0,3349; [95 %-KI] = [2,827; 3,893]) und stieg bis Woche 48/ EOT auf 3,803 mg/dl (SD = 0,2119; [95 %-KI] = [3,465; 4,140]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Serumphosphat-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug 0,440 mg/dl (SD = 0,2844; [95 %-KI] = [-0,012; 0,892]; $p = 0,054$), die prozentuale Veränderung lag bei 13,754 % (SD = 9,3139; [95 %-KI] = [-1,067; 28,574]; $p = 0,060$).

Für die Gesamtpopulation lag das mittlere Serumphosphat-Level zu Baseline bei 3,104 mg/dl (SD = 0,3825; [95 %-KI] = [2,900; 3,308]) und erhöhte sich unter der 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab auf 3,709 mg/dl (SD = 0,4724; [95 %-KI] = [3,447; 3,970]). Die Analyse der absoluten Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von durchschnittlich 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]). Auch die prozentuale Veränderung des Serumphosphat-Levels von durchschnittlich 18,676 % (SD = 12,9608; [95 %-KI] = [11,499; 25,854]) war statistisch signifikant ($p < 0,001$), mit einem Hedges' g von 1,362 ([95 %-KI] = [0,621; 2,559]). Bei beiden Analysen lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Damit führte die Behandlung der unter 1-jährigen Patienten mit Burosumab in der Studie BUR-CL207 insgesamt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung des Serumphosphat-Levels über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 48/ EOT. Die beobachteten absoluten und prozentualen Veränderungen sind im Kontext der Pathophysiologie von XLH als therapeutisch bedeutsam zu bewerten, da die Hypophosphatämie eine zentrale Ursache 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 (30, 32, 33, 36, 37). Die Normalisierung bzw. signifikante Erhöhung des Serumphosphat-Levels ist daher zusammen mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik eines der Hauptziele der Therapie bei XLH (14). Die Ergebnisse zum Serumphosphat-Level bestätigen die pharmakodynamische Wirkung von Burosumab bei älteren Kindern und Jugendlichen (1 – 17 Jahre) und unterstreichen die konsistente Wirksamkeit der Burosumab-Therapie über verschiedene Altersgruppen hinweg (2).

4.3.2.3.3.5 Morbidität: 1,25(OH)₂D – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität: 1,25(OH)₂D – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	1,25(OH)₂D In der Studie BUR-CL207 wurde die prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D (Calcitriol)-Levels (pg/mL) im Serum relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zu Baseline, zu Woche 20, Woche 32, Woche 40 und zu Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Zusätzlich wurden bei der Screening-Visite und zu Woche 12 Blutproben entnommen und das Calcitriol-Level im lokalen Labor bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des Calcitriol-Levels ein. Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst. Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu den entsprechenden Visiten bis zu Woche 48/ EOT sowie die prozentuale und absolute Veränderung des Calcitriol-Levels zu Woche 48/ EOT relativ zu Baseline. Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert. Ergänzend zu den deskriptiven Auswertungen des Calcitriol-Levels wurden die zeitlichen Verläufe des kontinuierlichen Endpunkts mit wiederholten Messungen unter Anwendung gemischter Modelle (MMRMs) analysiert. Dabei erfolgte der Einsatz dieser Modelle in dem

Studie	Operationalisierung
	Bewusstsein, dass fraglich ist, ob die asymptotischen Voraussetzungen, die den statistischen Tests im Rahmen von MMRMs zugrunde liegen, angesichts der gegebenen Gruppengrößen erfüllt sind. Zudem lässt die sehr geringe Fallzahl keine belastbare Prüfung zentraler Modellannahmen zu, wodurch ein mögliches Verzerrungspotenzial der Analysen nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Modelle keinen belastbaren Mehrwert gegenüber der deskriptiven Darstellung bieten. Die vollständigen Ergebnisse der MMRM-Analysen sind entsprechend in der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 dokumentiert (65). Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem PD Analysis Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Da die Erfassung des 1,25(OH)₂D -Levels als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des PD Analysis Sets ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	1,25(OH) ₂ D-Level (pg/mL)						
	Baseline	Woche 20	Woche 32	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Intervention: Burosumab	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
						p-Wert	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Patienten- gruppe	3	2	3	3	3	3	3
	66,60 (20,673)	102,40 (5,091)	97,70 (18,866)	83,33 (8,565)	70,27 (10,228)	3,67 (27,335)	13,83 (40,748)
	[15,25; 117,95]	[56,66; 148,14]	[50,83; 144,57]	[62,06; 104,61]	[44,86; 95,67]	[-64,24; 71,57]	[-87,39; 115,05]
						0,838	0,616
						0,18 [-2,47; 3,12]	0,19 [-2,86; 4,24]
Kohorte 1 (n = 3)	9	9	9	8	7	7	7
	71,39 (46,139)	85,30 (15,226)	69,22 (20,070)	80,48 (21,834)	70,01 (17,574)	-2,50 (55,026)	29,60 (78,850)
	[35,92; 106,85]	[73,60; 97,00]	[53,80; 84,65]	[62,22; 98,73]	[53,76; 86,27]	[-53,39; 48,39]	[-43,33; 102,52]
						0,908	0,359
						0,12 [-1,00; 1,29]	0,33 [-0,85; 1,81]
Kohorte 2 (n = 9)							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BUR-CL207	1,25(OH) ₂ D-Level (pg/mL)						
	Baseline	Woche 20	Woche 32	Woche 40	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Patienten- gruppe						p-Wert	p-Wert
						Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Kohorte 3 (n = 4)	4	3	3	4	4	4	4
	50,25 (25,918)	79,30 (7,562)	85,67 (14,364)	75,40 (11,415)	81,38 (20,657)	31,12 (44,150)	152,05 (260,111)
	[9,01; 91,49]	[60,51; 98,09]	[49,98; 121,35]	[57,24; 93,56]	[48,50; 114,25]	[-39,13; 101,38]	[-261,85; 565,94]
						0,253	0,327
						1,15 [-0,78; 4,17]	0,42 [-1,38; 3,29]
Gesamt (N = 16)	16	14	15	15	14	14	14
	65,21 (37,546)	86,46 (14,329)	78,21 (21,348)	79,69 (16,888)	73,31 (16,885)	8,43 (46,801)	61,20 (149,444)
	[45,20; 85,21]	[78,18; 94,73]	[66,38; 90,03]	[70,34; 89,05]	[63,56; 83,06]	[-18,59; 35,45]	[-25,08; 147,49]
						0,512	0,149
						0,21 [-0,63; 1,10]	0,39 [-0,38; 1,29]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 5.1 bis 5.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)							

In Tabelle 4-65 ist die absolute und prozentuale Veränderung des Calcitriol-Levels im Serum ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) zu Woche 48/ EOT gegenüber Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag das mittlere Calcitriol-Level zu Baseline bei 66,60 pg/mL (SD = 20,673; [95 %-KI] = [15,25; 117,95]) und erhöhte sich bis Woche 48/ EOT auf 70,27 pg/mL (SD = 10,228; [95 %-KI] = [44,86; 95,67]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Calcitriol-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug 3,67 pg/mL (SD = 27,335; [95 %-KI] = [-64,24; 71,57]; $p = 0,838$), die prozentuale Veränderung lag bei 13,83 % (SD = 40,748; [95 %-KI] = [-87,39; 115,05]; $p = 0,616$).

In Kohorte 2 betrug das Calcitriol-Level zu Baseline durchschnittlich 71,39 pg/mL (SD = 46,139; [95 %-KI] = [35,92; 106,85]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 70,01 pg/mL (SD = 17,574; [95 %-KI] = [53,76; 86,27]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Calcitriol-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug -2,50 pg/mL (SD = 55,026; [95 %-KI] = [-53,39; 48,39]; $p = 0,908$), die prozentuale Veränderung lag bei 29,60 % (SD = 78,850; [95 %-KI] = [-43,33; 102,52]; $p = 0,359$).

In Kohorte 3 lag das mittlere Calcitriol-Level zu Baseline bei 50,25 pg/mL (SD = 25,918; [95 %-KI] = [9,01; 91,49]) und erhöhte sich bis Woche 48/ EOT auf 81,38 pg/mL (SD = 20,657; [95 %-KI] = [48,50; 114,25]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Calcitriol-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug 31,12 pg/mL (SD = 44,150; [95 %-KI] = [-39,13; 101,38]; $p = 0,253$), die prozentuale Veränderung lag bei 152,05 % (SD = 260,111; [95 %-KI] = [-261,85; 565,94]; $p = 0,327$). Die hohe prozentuale Veränderung des Calcitriol-Levels in dieser Kohorte ist auf einen einzelnen Ausreißer zurückzuführen, welcher aufgrund eines sehr niedrigen Calcitriol-Ausgangswerts einen Anstieg von 539 % verzeichnete. Alle anderen Patienten dieser Kohorte wiesen moderate Anstiege auf (8).

Für die Gesamtpopulation betrug das Calcitriol-Level zu Baseline durchschnittlich 65,21 pg/mL (SD = 37,546; [95 %-KI] = [45,20; 85,21]) und erhöhte sich bis Woche 48/ EOT auf 73,31 pg/mL (SD = 16,885; [95 %-KI] = [63,56; 83,06]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT betrug 8,43 pg/mL (SD = 46,801; [95 %-KI] = [-18,59; 35,45]; $p = 0,512$), die prozentuale Veränderung lag bei 61,20 % (SD = 149,444; [95 %-KI] = [-25,08; 147,49]; $p = 0,149$).

Somit konnte unter der Behandlung mit Burosumab bis zum Ende der Studie (Woche 48/ EOT) insgesamt ein Anstieg im Calcitriol-Level erzielt werden, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: ALP – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Morbidität: ALP – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	ALP Zur Bewertung der Knochenmineralisierung wurde in der Studie BUR-CL207 die prozentuale und absolute Veränderung des Levels der alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum (U/L) relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zu Baseline, zu Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 20, Woche 48/ EOT sowie zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer wurden im Rahmen zusätzlicher Visiten Blutproben entnommen und das ALP-Level im lokalen Labor bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen flossen jedoch nicht in die Analyse der Veränderung des ALP-Levels ein. Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst. Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu den entsprechenden Visiten bis zu Woche 48/ EOT sowie die prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels zu Woche 48/ EOT relativ zu Baseline. Der p-Wert für die prozentuale und absolute Veränderung relativ zu Baseline wurde post hoc mithilfe eines Ein-Stichproben-t-Tests berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline sowie des hieraus berechneten Hedges' g quantifiziert. Ergänzend zu den deskriptiven Auswertungen des ALP-Levels wurden die zeitlichen Verläufe des kontinuierlichen Endpunkts mit wiederholten Messungen unter Anwendung gemischter Modelle (MMRMs) analysiert. Dabei erfolgte der Einsatz dieser Modelle in dem Bewusstsein, dass fraglich ist, ob die asymptotischen Voraussetzungen, die den statistischen Tests im Rahmen von MMRMs zugrunde liegen, angesichts der gegebenen Gruppengrößen erfüllt sind. Zudem lässt die sehr geringe Fallzahl keine belastbare Prüfung zentraler Modellannahmen zu, wodurch ein mögliches Verzerrungspotenzial der Analysen nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Modelle keinen belastbaren Mehrwert gegenüber der deskriptiven Darstellung bieten. Die vollständigen Ergebnisse der MMRM-Analysen sind entsprechend in der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 dokumentiert (65). Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Da die Erfassung des ALP -Levels als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des FAS ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	ALP-Level (U/L)								
	Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
		n	n	n	n	n	n	n	n
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
								p-Wert	p-Wert
Patienten- gruppe							Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Kohorte 1 (n = 3)	3	3	2	3	2	3	3	3	3
	810,0 (170,87)	645,3 (215,91)	792,0 (115,97)	636,0 (150,81)	690,5 (351,43)	961,3 (716,41)	151,3 (552,81)	9,9 (63,81)	
	[385,5; 1234,5]	[109,0; 1181,7]	[-249,9; 1833,9]	[261,4; 1010,6]	[-2467,0; 3848,0]	[-818,3; 2741,0]	[-1221,9; 1524,6]	[-148,6; 168,5]	
							0,682	0,812	
							0,2 [-0,1; 0,9]	0,1 [-3,2; 3,8]	
Kohorte 2 (n = 9)	9	6	9	8	9	8	8	8	8
	703,7 (98,75)	522,3 (97,09)	616,4 (314,78)	489,0 (104,03)	499,7 (144,49)	438,8 (94,37)	-274,5 (102,20)	-38,2 (11,84)	
	[627,8; 779,6]	[420,4; 624,2]	[374,5; 858,4]	[402,0; 576,0]	[388,6; 610,7]	[359,9; 517,6]	[-359,9; -189,1]	[-48,1; -28,3]	
							< 0,001	< 0,001	
							2,7 [1,7; 4,5]	-2,9 [-6,2; -1,6]	

Studie BUR-CL207	ALP-Level (U/L)								
	Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
		n	n	n	n	n	n	n	n
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
		[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
								p-Wert	p-Wert
								Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Patienten- gruppe									
Kohorte 3 (n = 4)	4	3	4	3	4	4	4	4	4
	664,0 (113,26)	543,3 (111,79)	502,0 (111,18)	886,0 (860,87)	395,8 (98,30)	387,2 (181,92)	-276,8 (169,34)	-41,8 (21,84)	
	[483,8; 844,2]	[265,6; 821,0]	[325,1; 678,9]	[-1252,5; 3024,5]	[239,3; 552,2]	[97,8; 676,7]	[-546,2; -7,3]	[-76,6; -7,1]	
							0,047	0,031	
							1,6 [0,5; 4,1]	-1,4 [-6,2; 0,0]	
Gesamt (N = 16)	16	12	15	14	15	15	15	15	15
	713,7 (119,30)	558,3 (133,66)	609,3 (261,38)	605,6 (387,38)	497,4 (176,36)	529,5 (367,85)	-189,9 (293,63)	-29,5 (34,27)	
	[650,1; 777,3]	[473,4; 643,3]	[464,6; 754,1]	[381,9; 829,2]	[399,7; 595,1]	[325,8; 733,2]	[-352,5; -27,3]	[-48,5; -10,6]	
							0,025	0,005	
							0,7 [0,3; 1,2]	-0,8 [-1,8; -0,1]	
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BUR-CL207	ALP-Level (U/L)							
	Baseline	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
Intervention: Burosumab	n	n	n	n	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
							p-Wert	p-Wert
							Hedges' g [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Patienten- gruppe								
Quelle: Tabelle 7.1 bis 7.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie BUR-CL207 (65)								

In Tabelle 4-67 sind die absoluten und prozentualen Veränderungen des ALP-Levels (U/L) im Serum zu Woche 48/ EOT gegenüber Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In Kohorte 1 lag das mittlere ALP-Level zu Baseline bei 810,0 U/L (SD = 170,87; [95 %-KI] = [385,5; 1234,5] und erhöhte sich bis Woche 48/ EOT auf 961,3 U/L (SD = 716,41; [95 %-KI] = [-818,3; 2741,0]). Die Analyse ergab keine statistisch signifikante Veränderung des ALP-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Die mittlere absolute Veränderung betrug 151,3 U/L (SD = 552,81; [95 %-KI] = [-1221,9; 1524,6]; $p = 0,682$), die prozentuale Veränderung lag bei 9,9 % (SD = 63,81; [95 %-KI] = [-148,6; 168,5]; $p = 0,812$).

In Kohorte 2 betrug das ALP-Level zu Baseline durchschnittlich 703,7 U/L (SD = 98,75; [95 %-KI] = [627,8; 779,6]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 438,8 U/L (SD = 94,37; [95 %-KI] = [359,9; 517,6]). Die Analyse ergab eine statistisch signifikante Verringerung des ALP-Levels zwischen Baseline und Woche 48/ EOT, mit einer mittleren absoluten Veränderung von -274,5 U/L (SD = 102,20; [95 %-KI] = [-359,9; -189,1]; $p < 0,001$) und einer mittleren prozentualen Veränderung von -38,2 % (SD = 11,84; [95 %-KI] = [-48,1; -28,3]; $p < 0,001$). Das Hedges' g betrug 2,7 ([95 %-KI] = [1,7; 4,5]) für die absolute Veränderung und -2,9 ([95 %-KI] = [-6,2; -1,6]) für die prozentuale Veränderung. In beiden Fällen lag der Betrag des zum Effektschätzer korrespondierenden 95 %-KIs vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In Kohorte 3 lag das mittlere ALP-Level zu Baseline bei 664,0 U/L (SD = 113,26; [95 %-KI] = [483,8; 844,2]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 387,2 U/L (SD = 181,92; [95 %-KI] = [97,8; 676,7]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT war statistisch signifikant und betrug -276,8 U/L (SD = 169,34; [95 %-KI] = [-546,2; -7,3]; $p = 0,047$). Das Hedges' g für die absolute Veränderung betrug 1,6 ([95 % KI] = [0,5; 4,1]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Die Analyse der prozentualen Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte auch eine statistisch signifikante Verringerung des ALP-Levels von -41,8 % (SD = 21,84; [95 %-KI] = [-76,6; -7,1]; $p = 0,031$). Das Hedges' g betrug -1,4 ([95 %-KI] = [-6,2; 0,0]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag.

Für die Gesamtpopulation betrug das ALP-Level zu Baseline durchschnittlich 713,7 U/L (SD = 119,30; [95 %-KI] = [650,1; 777,3]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 529,5 U/L (SD = 367,85; [95 %-KI] = [325,8; 733,2]). Die mittlere absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT war statistisch signifikant und betrug -189,9 U/L (SD = 293,63; [95 %-KI] = [-352,5; -27,3]; $p = 0,025$). Das Hedges' g betrug 0,7 ([95 %-KI] = [0,3; 1,2]), wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Auch die Analyse der prozentualen Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT zeigte für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verringerung des ALP-Levels mit einem Mittelwert von -29,5 % (SD = 34,27; [95 %-KI] = [-48,5; -10,6]; $p = 0,005$). Das Hedges' g betrug -0,8 ([95 %-KI] = [-1,8; -0,1]),

wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Insgesamt konnte unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT eine statistisch signifikante absolute und prozentuale Reduktion des ALP-Levels im Serum im Vergleich zu Baseline erreicht werden. Das ALP-Level gilt als zentraler Blutparameter für die Knochenregeneration bei XLH, da die Erhöhung des ALP-Levels mit dem Schweregrad der Rachitissymptomatik korreliert (12). Laut Ali *et al.*, 2025, ist eine Reduktion des ALP-Levels um 5 % bereits relevant für den Patienten (38). Eine statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels um bis zu 40 % kann daher als deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik gewertet werden.

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Morbidität: Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels Als weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels, wurden in der Studie BUR-CL207 auch - die prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum sowie - die prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum relativ zu Baseline untersucht. Hierfür wurden zur Screening-Visite, zu Woche 16, zu Woche 40 und zu Woche 48/ EOT Blutproben entnommen und im Zentrallabor untersucht. Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst. Die beobachteten zentralen Laborwerte des 25(OH)D-Levels und des iPTH-Levels wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt sind die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 48/ EOT sowie die prozentuale und absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT. Der Behandlungseffekt zu Woche 48/ EOT wurde anhand der mittleren Veränderung relativ zu Baseline quantifiziert. Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Da die Erfassung der weiteren Biomarker des Knochenstoffwechsels als objektive laborparametrische Messung erfolgte, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes jedoch keine Verzerrung zu erwarten. Alle im Rahmen dieses Endpunktes ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des FAS ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	25(OH)D-Level (nmol/L)			
	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Intervention: Burosumab				
Patientengruppe				
Kohorte 1 (n = 3)	3 99,3 (37,17) [7,0; 191,7]	3 77,7 (12,50) [46,6; 108,7]	3 -21,7 (49,32) [-144,2; 100,8]	3 -8,0 (55,68) [-146,3; 130,3]
Kohorte 2 (n = 9)	9 80,8 (14,56) [69,6; 92,0]	8 92,1 (33,28) [64,3; 120,0]	8 12,5 (30,37) [-12,9; 37,9]	8 16,4 (38,04) [-15,4; 48,2]
Kohorte 3 (n = 4)	4 124,0 (34,03) [69,9; 178,1]	4 99,8 (32,34) [48,3; 151,2]	4 -24,3 (5,68) [-33,3; -15,2]	4 -20,5 (6,01) [-30,1; -11,0]

Studie BUR-CL207	25(OH)D-Level (nmol/L)			
Intervention: Burosumab	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Patientengruppe	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Gesamt (N = 16)	16	15	15	15
	95,1 (29,63)	91,3 (29,34)	-4,1 (33,99)	1,7 (38,20)
	[79,3; 110,9]	[75,0; 107,5]	[-23,0; 14,7]	[-19,5; 22,8]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.2.3.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-69 zeigt die absolute und prozentuale Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum zu Woche 48/ EOT gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation.

In Kohorte 1 lag das mittlere 25(OH)D-Level zu Baseline bei 99,3 nmol/L (SD = 37,17; [95 %-KI] = [7,0; 191,7]) und sank unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 77,7 nmol/L (SD = 12,50; [95 %-KI] = [46,6; 108,7]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -21,7 nmol/L (SD = 49,32; [95 %-KI] = [-144,2; 100,8]), die prozentuale Veränderung lag bei -8,0 % (SD = 55,68; [95 %-KI] = [-146,3; 130,3]).

In Kohorte 2 betrug das 25(OH)D-Level zu Baseline durchschnittlich 80,8 nmol/L (SD = 14,56; [95 %-KI] = [69,6; 92,0]) und erhöhte sich bis Woche 48/ EOT auf 92,1 nmol/L (SD = 33,28; [95 %-KI] = [64,3; 120,0]). Die mittlere absolute Veränderung betrug 12,5 nmol/L (SD = 30,37; [95 %-KI] = [-12,9; 37,9]), die prozentuale Veränderung lag bei 16,4 % (SD = 38,04; [95 %-KI] = [-15,4; 48,2]).

In Kohorte 3 lag das mittlere 25(OH)D-Level zu Baseline bei 124,0 nmol/L (SD = 34,03; [95 %-KI] = [69,9; 178,1]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 99,8 nmol/L (SD = 32,34; [95 %-KI] = [48,3; 151,2]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -24,3 nmol/L (SD = 5,68; [95 %-KI] = [-33,3; -15,2]), die prozentuale Veränderung lag bei -20,5 % (SD = 6,01; [95 %-KI] = [-30,1; -11,0]).

Für die Gesamtpopulation betrug das 25(OH)D-Level zu Baseline durchschnittlich 95,1 nmol/L (SD = 29,63; [95 %-KI] = [79,3; 110,9]) und sank unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 91,3 nmol/L (SD = 29,34; [95 %-KI] = [75,0; 107,5]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -4,1 nmol/L (SD = 33,99; [95 %-KI] = [-23,0; 14,7]), die prozentuale Veränderung lag bei 1,7 % (SD = 38,20; [95 %-KI] = [-19,5; 22,8]).

Insgesamt konnte unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT das 25(OH)D-Level über alle Kohorten hinweg auf einem stabilen Niveau im Normalbereich von 75 bis 250 nmol/L gehalten werden (8).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität: Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum zu Woche 48/ EOT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207 Intervention: Burosumab	iPTH-Level (pg/mL)			
	Baseline	Woche 48/ EOT	Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT	Prozentuale Veränderung zwischen Baseline und Woche 48/ EOT
	n	n	n	n
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Patientengruppe				
Kohorte 1 (n = 3)	2	2	1	1
	65,65 (19,021)	48,30 (0,707)	-3,40 (n.b.)	-6,51 (n.b.)
	[-105,25; 236,55]	[41,95; 54,65]	n.b.	n.b.
Kohorte 2 (n = 9)	9	8	8	8
	76,49 (39,725)	44,48 (15,399)	-34,11 (47,311)	-28,29 (45,550)
	[45,95; 107,02]	[31,60; 57,35]	[-73,67; 5,44]	[-66,37; 9,79]
Kohorte 3 (n = 4)	4	3	3	3
	66,90 (40,324)	41,13 (8,789)	-13,77 (38,529)	-0,74 (60,918)
	[2,74; 131,06]	[19,30; 62,97]	[-109,48; 81,95]	[-152,07; 150,59]
Gesamt (N = 16)	15	13	12	12
	72,49 (36,082)	44,29 (12,507)	-26,47 (42,769)	-19,59 (46,504)
	[52,51; 92,47]	[36,73; 51,85]	[-53,64; 0,71]	[-49,14; 9,96]
Als Baseline wurde die letzte Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 14.2.3.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

Tabelle 4-70 zeigt die absoluten und prozentualen Veränderungen des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum zu Woche 48/ EOT gegenüber Baseline unter der Behandlung mit Burosumab für die drei Kohorten sowie für die Gesamtpopulation.

In Kohorte 1 lag das mittlere iPTH-Level zu Baseline bei 65,65 pg/mL (SD = 19,021; [95 %-KI] = [-105,25; 236,55]) und sank unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 48,30 pg/mL (SD = 0,707; [95 %-KI] = [41,95; 54,65]). Die Veränderung des iPTH-Levels wurde in Kohorte 1 nur für einen Patienten bewertet. Die absolute Veränderung betrug -3,40 pg/mL und die prozentuale Veränderung lag bei -6,51 %.

In Kohorte 2 betrug das iPTH-Level zu Baseline durchschnittlich 76,49 pg/mL (SD = 39,725; [95 %-KI] = [45,95; 107,02]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 44,48 pg/mL (SD = 15,399; [95 %-KI] = [31,60; 57,35]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -34,11 pg/mL (SD = 47,311; [95 %-KI] = [-73,67; 5,44]), die prozentuale Veränderung lag bei -28,29 % (SD = 45,550; [95 %-KI] = [-66,37; 9,79]).

In Kohorte 3 lag das mittlere iPTH-Level zu Baseline bei 66,90 pg/mL (SD = 40,324; [95 %-KI] = [2,74; 131,06]) und sank bis Woche 48/ EOT auf 41,13 pg/mL (SD = 8,789; [95 %-KI] = [19,30; 62,97]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -13,77 pg/mL (SD = 38,529; [95 %-KI] = [-109,48; 81,95]), die prozentuale Veränderung lag bei -0,74 % (SD = 60,918; [95 %-KI] = [-152,07; 150,59]).

Für die Gesamtpopulation betrug das iPTH-Level zu Baseline durchschnittlich 72,49 pg/mL (SD = 36,082; [95 %-KI] = [52,51; 92,47]) und sank unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT auf 44,29 pg/mL (SD = 12,507; [95 %-KI] = [36,73; 51,85]). Die mittlere absolute Veränderung betrug -26,47 pg/mL (SD = 42,769; [95 %-KI] = [-53,64; 0,71]), die prozentuale Veränderung lag bei -19,59 % (SD = 46,504; [95 %-KI] = [-49,14; 9,96]).

Insgesamt konnte unter der Behandlung mit Burosumab bis Woche 48/ EOT über alle Kohorten hinweg eine konsistente Reduktion des iPTH-Levels im Serum im Vergleich zu Baseline erreicht werden. Da iPTH als Marker für die Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels sowie für die Aktivität der Nebenschilddrüsen gilt, lässt die Reduktion auf eine Normalisierung des endokrinen Knochenstoffwechsels unter der Burosumab-Therapie schließen.

4.3.2.3.3.8 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
BUR-CL207	Sicherheit Die Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Burosumab bei XLH-Patienten < 1 Jahr wurde anhand der folgenden Parameter operationalisiert: • Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten ○ Anzahl der Patienten mit UE ○ Anzahl der Patienten mit SUE ○ Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach CTCAE) ○ Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3) ○ Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) ○ Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten • Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
	○ Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) ○ Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) ○ Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) ○ Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten • Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA) <i>Unerwünschte Ereignisse</i> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Alle UE wurden von dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis oder bis Woche 56 (Follow-Up (FU)/ Studienende (EOS)), je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat, kontinuierlich über den Studienverlauf gemäß MedDRA (Version 26.1) erhoben. Bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgte die Erfassung bei der Follow-Up-Visite/ EOS. In die Auswertung wurden jedoch nur UE eingeschlossen, die nach der erstmaligen Verabreichung der Prüfsubstanz auftraten (<i>Treatment emergent adverse events (TEAE)</i>), um die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der UE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung zu bewerten. Wenn bei einem Studienteilnehmer während der Studie eine Infektion mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) gemeldet wurde, waren die Daten über die Infektion wie bei jedem anderen UE zu erfassen. Daten zu UE im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion mussten unabhängig von der Bewertung des Schweregrads eingetragen und dem Sponsor gemeldet werden. Dargestellt sind sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in dem Zeitraum von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Studienende als auch deren prozentualer Anteil, jeweils deskriptiv zusammengefasst für die einzelnen Kohorten sowie für die Gesamtpopulation. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurde nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Die Analysen beruhen auf dem SAF. <i>Anti-Drug-Antikörper</i> In der Studie BUR-CL207 wurde auch das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) analysiert. Hierfür wurden zur Screening-Visite, zu Woche 6, zu Woche 16, zu Woche 40, zu Woche 48/ EOT und zur Follow-Up-Visite/ EOS Blutproben entnommen und im Zentrallabor auf ADA untersucht. Alle Blutproben wurden den Studienteilnehmern morgens, möglichst zur gleichen Uhrzeit, in nüchternem Zustand (empfohlene Mindestnüchternzeit von 4 Stunden, mit Ausnahme von Wasser) und vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Falls die Mindestnüchternzeit aufgrund des jungen Alters der Studienteilnehmer nicht eingehalten werden konnte, wurde die Probe dennoch genommen und für die Analyse verwendet. Die Dauer des Nüchternseins sowie die Nüchternbedingungen, wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Zeitpunkt und Art der letzten Mahlzeit oder Getränkezufuhr, wurden für jeden Studienteilnehmer elektronisch erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Die beobachteten zentralen Laborwerte wurden jeweils nach Kohorte sowie für die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit ADA zur jeweiligen Visite bis zur FU/ EOS-Visite. Als Baseline wurde die Messung der Screening-Visite vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die Analysen beruhen auf dem SAF.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern < 1 Jahr mit XLH. Die Studienärzte waren nicht verblindet. Alle im Rahmen dieses Endpunkts ermittelten Daten wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten des SAF ausgewertet und berichtet wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie BUR-CL207 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sicherheit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Anzahl der Patienten mit UE, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Anzahl der Patienten mit SUE, n (%)	1 (33,3)	1 (11,1)	0	2 (12,5)
Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden ^a				
Grad 1 (mild), n (%)	0	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (31,3)
Grad 2 (moderat), n (%)	3 (100)	4 (44,4)	3 (75,0)	10 (62,5)
Grad 3 (schwer), n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), n (%)	0	0	0	0

Studie BUR-CL207	Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Grad 5 (Tod), n (%)	0	0	0	0
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3), n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3), n (%)	3 (100)	8 (98,9)	4 (100)	15 (93,7)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch oder Studienabbruch führten, n (%)	0	0	0	0
a: Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE Version 5.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

In Tabelle 4-72 ist die Gesamtrate der UE, die während der Studie BUR-CL207 auftraten, dargestellt. Bei allen 16 Patienten traten UE auf. Davon waren die UE bei 5 Patienten (31,3 %) mild (Grad 1), bei 10 Patienten (62,5 %) moderat (Grad 2) und bei einem Patienten (6,3 %) schwer (Grad 3). Potenziell lebensbedrohliche UE und tödliche UE traten während der Studie nicht auf. Bei 2 Patienten (12,5 %) traten SUE auf. Keine der UE führte zum Therapie- oder Studienabbruch.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	UE nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Anzahl der Patienten mit UE, n (%)	3 (100)	9 (100)	4 (100)	16 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)^a	3 (100)	9 (100)	3 (75,0)	15 (93,8)
Nasopharyngitis	0	4 (44,4)	3 (75,0)	7 (43,8)
Rhinitis	1 (33,3)	3 (33,3)	3 (75,0)	7 (43,8)
Infektion der oberen Atemwege	1 (33,3)	5 (55,6)	0	6 (37,5)
COVID-19	0	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (31,3)
Bronchiolitis	1 (33,3)	0	2 (50,0)	3 (18,8)
Windpocken	1 (33,3)	2 (22,2)	0	3 (18,8)
Konjunktivitis	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Ohreninfektion	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)

Studie BUR-CL207	UE nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Gastroenteritis	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Otitis media	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Roseola	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (12,5)
Erythem infektiös	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Molluscum contagiosum	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)^a	3 (100)	6 (66,7)	3 (75,0)	12 (75,0)
Fieber	3 (100)	6 (66,7)	3 (75,0)	12 (75,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Schwellendes Gesicht	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Reaktion an der Impfstelle	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)^a	2 (66,7)	6 (66,7)	1 (25,0)	9 (56,3)
Obstipation	0	3 (33,3)	1 (25,0)	4 (25,0)
Erbrechen	2 (66,7)	1 (11,1)	0	3 (18,8)
Abdominalschmerz	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Diarrhoe	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Zahnen	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Zahnfleischschmerz	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Brechreiz	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Zahnschmerzen	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Untersuchungen, n (%)^a	1 (33,3)	6 (66,7)	1 (25,0)	8 (50,0)
Parathormon im Blut erhöht	1 (33,3)	3 (33,3)	0	4 (25,0)
Vitamin D erniedrigt	0	4 (44,4)	0	4 (25,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Phosphor im Blut erniedrigt	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Triglyzeride im Blut erhöht	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Kreatinin im Urin erhöht	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Ferritin im Serum erniedrigt	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)^a	2 (66,7)	2 (22,2)	2 (50,0)	6 (37,5)
Husten	1 (33,3)	2 (22,2)	1 (25,0)	4 (25,0)
Rhinorrhoe	0	1 (11,1)	1 (25,0)	2 (12,5)

Studie BUR-CL207	UE nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Nasenverstopfung	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Husten mit Auswurf	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)^a	2 (66,7)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (31,3)
Blase	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Dermatitis akneiform	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Ekzem	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Ekzem asteatotisch	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Erythem	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Ausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Hautläsion	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)^a	1 (33,3)	1 (11,1)	2 (50,0)	4 (25,0)
Sturz	0	0	2 (50,0)	2 (12,5)
Gelenksluxation	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Verbrennung	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)^a	2 (66,7)	1 (11,1)	0	3 (18,8)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Überempfindlichkeit	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Selektiver IgA-Immunmangel	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)^a	2 (66,7)	0	0	2 (12,5)
Ohrschmerzen	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Ohrschwellung	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Mittelohrerguss	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)^a	0	2 (22,2)	0	2 (12,5)
Azidose	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Hypokalzämie	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)^a	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Eisenmangelanämie	0	0	1 (25,0)	1 (6,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)^a	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Kraniosynostosis	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Augenerkrankungen, n (%)^a	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)

Studie BUR-CL207	UE nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Papillenödem	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Schmerz in einer Extremität	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)^a	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)
Nephrokalzinose	1 (33,3)	0	0	1 (6,3)

a: Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen UE aufgetreten sind.
MedDRA Version 26.1.
Aufgrund der geringen Patientenzahl sind alle UE nach SOC/PT dargestellt, die während der Behandlung auftraten.
Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurde nur einmal in dieser Kategorie gezählt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3), n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (6,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)^a	0	1 (100)	0	1 (100)
Kraniosynostosis	0	1 (100)	0	1 (100)

a: Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen schwere UE (Grad ≥ 3) aufgetreten sind.
MedDRA Version 26.1.
Aufgrund der geringen Patientenzahl sind alle schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC/PT dargestellt, die während der Behandlung auftraten.
Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurde nur einmal in dieser Kategorie gezählt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 14.3.1.4 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	SUE nach SOC und PT			
Intervention	Burosumab			
Patientengruppe	Kohorte 1 (n = 3)	Kohorte 2 (n = 9)	Kohorte 3 (n = 4)	Gesamt (N = 16)
Anzahl der Patienten mit SUE, n (%)	1 (33,3)	1 (11,1)	0	2 (12,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)^a	0	1 (100)	0	1 (50,0)
Kraniosynostosis	0	1 (100)	0	1 (50,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)^a	1 (100)	0	0	1 (50,0)
Gelenksluxation	1 (100)	0	0	1 (50,0)
a: Der prozentuale Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen SUE aufgetreten sind. MedDRA Version 26.1. Aufgrund der geringen Patientenzahl sind alle SUE nach SOC/PT dargestellt, die während der Behandlung auftraten. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurde nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.2.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)				

In Tabelle 4-73 bis Tabelle 4-75 sind die UE, die schweren UE (Grad ≥ 3) und die SUE, die während der Studie auftraten nach SOC und PT dargestellt.

Bei 15 Patienten traten UE der SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen auf. Davon litten jeweils 7 Patienten (43,8 %) an Nasopharyngitis und Rhinitis, 6 Patienten (37,5 %) an Infektionen der oberen Atemwege, 5 Patienten (31,3 %) an COVID-19, jeweils 3 Patienten (18,8 %) an Bronchiolitis und Windpocken und jeweils 2 Patienten (12,5 %) an Konjunktivitis, Ohreninfektionen, Gastroenteritis, Otitis media und Roseola. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 12 Patienten (75,0 %) auf, wobei alle 12 Patienten (75,0 %) an Fieber litten. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 9 Patienten (56,3 %) auf. Dabei litten 4 Patienten (25,0 %) an Obstipation, 3 Patienten (18,8 %) an Erbrechen und bei jeweils 2 Patienten (12,5 %) traten UE der PT Abdominalschmerz, Diarrhoe und Zahnen auf. UE der SOC Untersuchungen traten bei insgesamt 8 Patienten (50,0 %) auf. Dabei war bei jeweils 4 Patienten (25,0 %) das Parathormon im Blut erhöht und das Vitamin D erniedrigt und bei 2 Patienten (12,5 %) war die glomeruläre Filtrationsrate vermindert. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei insgesamt 6 Patienten (37,5 %) auf. Dabei litten 4 Patienten (25,0 %) an Husten und 2 Patienten (12,5 %) an Rhinorrhoe. Bei 5 Patienten (31,3 %) traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei insgesamt 4 Patienten (25,0 %) auf, wobei bei 2 Patienten (12,5 %) UE des PT Sturz auftraten. Insgesamt 3 Patienten (18,8 %) litten an Erkrankungen des

Immunsystems und jeweils 2 Patienten (12,5 %) an Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths sowie an Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Alle weiteren in Tabelle 4-73 gelisteten UE nach SOC und PT traten bei nur jeweils einem Patienten (6,3 %) auf.

Der einzige Patient, bei dem während der Studie schwere UE (Grad ≥ 3) auftraten, litt an Kraniosynostosis (SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; Tabelle 4-74). Von den 2 Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Burosumab SUE auftraten, litt ein Patient an Kraniosynostosis (SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen) und ein Patient an Gelenksluxation (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Analyse der UE, die in der Studie BUR-C1207 bei den unter 1 -jährigen Patienten auftraten, das sehr gute Sicherheitsprofil von Burosumab, welches bereits in früheren Studien bei älteren Kindern und Jugendlichen (1 – 17 Jahre) demonstriert wurde.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit: Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BUR-CL207	Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA), n (%)					
Intervention:	Baseline	Woche 6	Woche 16	Woche 40	Woche 48/ EOT	FU/ EOS
Burosumab	n	n	n	n	n	n
	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig
Patientengruppe	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt
Kohorte 1 (n = 3)	3	3	3	3	3	2
	0	0	0	0	0	0
	3 (100)	3 (100)	0	0	0	0
	0	0	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (100)
	0	0	0	0	0	0
Kohorte 2 (n = 9)	9	8	8	8	8	7
	1 (11,1)	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (14,3)
	8 (88,9)	0	1 (12,5)	1 (12,5)	0	0
	0	6 (75,0)	5 (62,5)	6 (75,0)	7 (87,5)	6 (85,7)
	0	0	0	0	0	0
Kohorte 3 (n = 4)	4	4	4	4	4	4
	0	0	0	0	0	0
	4 (100)	3 (75,0)	0	2 (50,0)	0	0
	0	1 (25,0)	4 (100)	2 (50,0)	4 (100)	4 (100)
	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BUR-CL207	Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA), n (%)					
	Baseline	Woche 6	Woche 16	Woche 40	Woche 48/ EOT	FU/ EOS
Intervention:						
Burosumab	n	n	n	n	n	n
	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig	Nicht eindeutig
Patientengruppe	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt
	16	15	15	15	15	13
	1 (6,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (7,7)
Gesamt (N=16)	15 (93,8)	6 (40,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	0	0
	0	7 (46,7)	12 (80,0)	11 (73,3)	14 (93,3)	12 (92,3)
	0	0	0	0	0	0
Als Baseline wurde die Messung der Screening-Visite vor der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.10.1 aus dem CSR zur Studie BUR-CL207 (8)						

In Tabelle 4-76 ist die Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern dargestellt. Insgesamt wiesen 2 Patienten (13,3 %) während der Studie ADA-positive Befunde auf. Ein Patient war zu Baseline ADA-negativ und zeigte bei allen post-Baseline-Visiten mit ADA-Probenahme ein positives Ergebnis. Ein Patient war bereits zu Baseline sowie in Woche 6 und Woche 16 ADA-positiv, während die nachfolgenden Visiten ein nicht eindeutiges Ergebnis ergaben (8).

Bei beiden Patienten wurde der höchste Titerwert jeweils zum Zeitpunkt des ersten positiven Befundes beobachtet; anschließend nahm der Titerwert ab. Da ein 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. Weitere Patienten mit wechselnden negativen und nicht eindeutigen ADA-Befunden bei ansteigender Burosumab-Konzentration wurden ebenfalls als ADA-negativ eingestuft. 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 (8).

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Erweiterung der Zulassung des Wirkstoffes Burosumab (Crysvita®) auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH. Ziel ist die Ableitung des Zusatznutzens der Burosumab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (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.

Da die Durchführung einer RCT und der damit einhergehenden größeren Studienpopulation sowie der Zuteilung von Patienten in einen Kontrollarm in dieser besonders vulnerablen Altersgruppe ethisch und praktisch nicht vertretbar gewesen wäre, wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, womit die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Eine Zuteilung zu einer Kontrollgruppe hätte bedeuten, dass betroffene Säuglinge nicht von einer kausalen Therapie mit Burosumab profitieren könnten, obwohl deren Wirksamkeit und Sicherheit in älteren pädiatrischen XLH-Patienten bereits belegt sind. Dies widerspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung von Minderjährigen sowie den Anforderungen an klinische Studien in pädiatrischen Populationen, wonach Risikominimierung, wissenschaftliche Notwendigkeit und Priorisierung des Wohlergehens zu sichern sind (6). Darüber hinaus wäre für die Durchführung einer RCT eine deutlich größere Patientenpopulation erforderlich gewesen, was bei einer seltenen Erkrankung wie XLH in dieser Altersgruppe praktisch nicht realisierbar ist. Internationale Leitlinien sehen für solche Situationen ausdrücklich die Anwendung alternativer Studiendesigns vor, die die Belastung für die Teilnehmenden reduzieren und dennoch belastbare Evidenz liefern (6).

Vor diesem Hintergrund wurde die einarmige Studie BUR-CL207 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, welche die bestverfügbare, sowie zulassungsbegründende Evidenz darstellt und die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei XLH-Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr bestätigt. Da im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet dieselbe Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen wie im bereits bewerteten Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren vorliegt, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus dieser Altersgruppe plausibel. Der Zusatznutzen für die genannte Altersgruppe wurde auf Basis der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301 begründet (2, 3, 7). Die Studie weist durch das Vorhandensein einer Vergleichsgruppe mit der gleichen, für die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“, sowie durch die Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial als die einarmige Studie BUR-CL207 auf. Das offene Design war methodisch bedingt durch unterschiedliche Applikationsformen und individuelle Dosisanpassungen nicht vermeidbar, wurde jedoch durch geeignete Maßnahmen zur Verzerrungsreduktion, wie z. B. einer objektiven Erhebung biochemischer Endpunkte und einer verblindeten Auswertung der Röntgenbilder, begleitet (3). Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar, und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Burosumab herangezogen werden, sind als valide und patientenrelevant einzustufen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für die < 1-jährigen Patienten basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie BUR-CL207, welche mangels Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad aufweist (Evidenzstufe IV). Ergänzend erfolgt eine Bewertung auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Burosumab (Crysvita[®]) wird zur Behandlung der XLH bei Säuglingen ab einem Alter von ≥ 1 Monat bis unter < 1 Jahr mit Hypophosphatämie, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen angewendet (1). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Burosumab (Crysvita[®]) auf Säuglinge in einem Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH.

Die Einschätzung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse. Die Ableitung des Zusatznutzens für Burosumab im hier relevanten Anwendungsgebiet der Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr stützt sich auf zwei Evidenzquellen: Zum einen erfolgt ein Evidenztransfer aus der bereits durch den G-BA bewerteten Patientenpopulation der Nutzenbewertung im Indikationsgebiet für die Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren, basierend auf der RCT- Studie UX023-CL301 (2), zum anderen liegt Evidenz aus der einarmigen Studie BUR-CL207 vor, die supportive Daten für die Übertragung des Zusatznutzens liefert (8).

Vor dem Hintergrund der überwiegend weißen Studienpopulation (87,5 %), der Durchführung in spezialisierten europäischen Studienzentren sowie eines Therapiemodus, der dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht, ist von einer hohen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen (8).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie UX023-CL301 auf die Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), bestehend aus einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D (3). 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 (2). Für die genannte Altersgruppe wurde der Therapie mit Burosumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert (9).

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 (10). Auch im Kontext der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragbarkeit von Evidenz zwischen Altersgruppen in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert (11).

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

4. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
5. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
6. 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 (12). 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 (13). 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 disproportionierter Kleinwuchs (14, 15).

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 (3, 16).

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 (17). Auch das Skelettsystem ist funktionell weit entwickelt: Die Wachstumsfuge im Säuglingsalter ist hochaktiv, mit beschleunigter Phosphatintegration und Chondrozytenhypertrophie im Vergleich zu älteren Kindern (18, 19). Parallel dazu sind Vitamin-D-Stoffwechsel und intestinale Mineralstoffaufnahme im frühen Säuglingsalter robust. Die Umwandlung von 25(OH)D zu Calcitriol erfolgt bereits ab dem ersten bis zweiten Lebensmonat effizient, mit höheren Calcitriolspiegeln als bei älteren Kindern und Erwachsenen (20). Die intestinale Resorption von Calcium und Phosphat ist ab der vierten Lebenswoche wirksam und steigt proportional zu den Calcitriolspiegeln (21). 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.

Im Rahmen der Studie BUR-CL207 wurde für die Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr eine geeignete, alters- und gewichtsadaptierte Dosierung entwickelt und getestet. Die Analyse der Expositionsparameter $C_{\max}$ und C_{avg} zeigte vergleichbare Werte zwischen den Kohorten < 6 Monate und ≥ 6 Monate bis < 12 Monate. Die Exposition erwies sich als dosisproportional bei den untersuchten Dosierungen (0,4 mg/kg Q2W und 0,8 mg/kg Q2W). Serum-Phosphat-(sPi)-Antworten bei $C_{\max}$ und C_{avg} waren über alle Kohorten vergleichbar und lagen im Normbereich der jeweiligen Populationen (8, 22).

Der Vergleich der Expositionen und pharmakodynamischen Antworten bei Patienten im Alter von < 1 Jahr (BUR-CL207) mit den Daten von Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr unter zugelassener Burosumab-Dosierung zeigt höhere Expositionen bei den Patienten im Alter von < 1 Jahr. Diese Unterschiede werden im Populations-PK-Modell durch altersabhängige Kovariaten berücksichtigt. Aufgrund der sigmoiden PK/PD-Beziehung, die bei höheren Expositionen sättigt, sind keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit zu erwarten (22).

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 Kinder im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 (23). 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 (24). Im weiteren Verlauf der körperlichen Entwicklung bleibt das Wachstum vermindert, wobei sich die Disproportion zwischen Körperlänge und Kopfumfang im frühen

Kindesalter deutlich verstärkt (24, 25). 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 (12, 26, 27). 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 Zahnschmelzbildungen begünstigt (14, 28-30). 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 (15, 29, 31). 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 (32, 33). 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 (27, 28).

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 (34). 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 (15, 29, 31-33).

Mehrere Studien belegen, dass eine frühzeitige Therapie im Säuglingsalter mit besseren Ergebnissen hinsichtlich des Wachstums, biochemischer Parameter und radiologischer Befunde assoziiert ist (14, 34, 35). In der Studie BUR-CL207 wurden für 6 Patienten bereits vor Studienbeginn XLH-bezogene Symptome berichtet (Tabelle 4-40). 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 (8). 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. 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 Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht der zentralen Studienergebnisse ist in Tabelle 4-77 enthalten. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird darüber hinaus die Übertragbarkeit von Studienergebnissen aus der älteren XLH-Patientenpopulation diskutiert.

Tabelle 4-77: 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

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
	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)
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>		
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]
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)

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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
	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)

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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		
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
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)
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)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Gesamte SOC	n/N (%)	12/16 (75,0)
Fieber	n/N (%)	12/16 (75,0)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
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)
<i>Untersuchungen</i>		
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)

Endpunkt	Behandlungseffekt	
	BUR-CL207 Total (N = 16)	
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)
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.		

Endpunkt	Behandlungseffekt
	BUR-CL207 Total (N = 16)
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 $\geq +2$ 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 (2).

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]; $p < 0,0001$) (2). 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.

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 (24).

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]) (2). 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 (30, 32, 33, 36, 37). Eine Normalisierung bzw. signifikante Erhöhung des Serumphosphat-Levels ist daher zusammen mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik eines der therapeutischen Hauptziele der Therapie bei XLH (14).

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]) (2). 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.

Da das ALP-Level als zentraler Biomarker für die Knochenregeneration bei XLH gilt und mit dem Schweregrad der Rachitissymptomatik korreliert, ist die statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels therapeutisch bedeutsam (12). Nach Ali *et al.*, 2025, ist bereits eine Abnahme des ALP-Levels um 5 % relevant für den Patienten (38). Die in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 beschriebene statistisch signifikante Reduktion des ALP-Levels unter Burosumab um bis zu 40 % kann daher als deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik gewertet werden.

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 (8). 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 %) UE auf. Nur bei einem Patienten (6,3 %) sind schwere UE aufgetreten. Bei 2 Patienten (12,5 %) traten 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 SOC und 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

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 (8).

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 (3, 8).

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 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 (23, 35). 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 (15, 29, 31). 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 (32, 33).

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.

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 (22). Mit der Zulassung von Burosumab für Patienten ab einem Alter von einem Monat bestätigt die EMA damit die Übertragbarkeit der Evidenz der älteren Patientengruppe (1). 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 (7). Diese Argumentation lässt sich analog auf Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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) (7). 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 (22). 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 (1).

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.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

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. Aufgrund der chronisch-progredienten Natur der Krankheit sind auch Kinder in einem Alter von < 1 Jahr von derselben potenziellen Krankheitsbelastung wie die älteren Patientengruppen betroffen.

Bereits im frühesten Kindesalter zeigen sich die Auswirkungen der XLH in Form von Wachstumsretardierung und ersten Skelettdeformitäten, die teilweise nur durch belastende orthopädische Eingriffe korrigiert werden können (23). Diese Symptome stehen in negativem Zusammenhang mit dem Diagnosealter, je später die Erkrankung erkannt und behandelt wird, desto ausgeprägter sind die Wachstumsstörungen und Deformitäten (34). Analog dazu ist auch die Zahnentwicklung früh und nachhaltig betroffen, da die Mineralisation der dentalen Hartgewebe überwiegend pränatal sowie in den ersten Lebensjahren erfolgt und Störungen in diesem Zeitraum zu dauerhaft bestehenden strukturellen Zahndefekten führen können (15, 29, 31).

XLH-Patienten aller Altersgruppen leiden häufig unter Knochen- und Gelenkschmerzen sowie eingeschränkter Beweglichkeit, was den Alltag erheblich beeinträchtigt (28). Kinder sind zusätzlich durch sichtbare Fehlbildungen, Gangauffälligkeiten und dentale Komplikationen, wie strukturelle Zahndefekte oder spontane dentale Abszesse, einer sozialen Stigmatisierung ausgesetzt. Besonders die charakteristischen Ganganomalien, ein „watschelnder“, breitbeiniger Gang mit reduzierter Gehgeschwindigkeit, führen zu sozialer Ausgrenzung und können psychische Belastungen nach sich ziehen. Die Kombination aus funktionellen

Einschränkungen, wiederholten medizinischen und zahnärztlichen Eingriffen sowie persistierenden Schmerzen stellt insbesondere im Kindes- und Jugendalter eine erhebliche psychosoziale Belastung dar (32, 33, 39).

Viele Patienten berichten zudem von Schmerzen beim Gehen und der Angst zu stürzen, was ihre Teilnahme am sozialen Leben weiter einschränkt (40). Die Ergebnisse einer Online-Befragung der Studie UX023-CL001 bestätigen die hohe Krankheitslast: Eine Mehrheit der pädiatrischen und erwachsenen XLH-Patienten leidet an Komorbiditäten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Erwachsene berichten über Langzeitfolgen wie Beindeformationen, Kleinwuchs, Rotationstorsion der Tibiae, frühzeitige Arthrose und anhaltende Osteomalazie. Die Ergebnisse der Online-Befragung stützen die Angaben aus der Literatur und zeigen die erheblichen Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben von Erwachsenen mit XLH aufgrund der unzureichenden Möglichkeiten bereits im Kindesalter adäquat behandelt zu werden (23, 41-43).

Bis zur Zulassung von Burosumab stand für Patienten mit XLH keine Therapie zur Verfügung, die direkt die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie adressierte. Stattdessen wurde versucht, den chronischen Phosphatmangel durch eine orale Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D zu kompensieren. Diese Therapieform ist jedoch nicht nur symptomatisch, sondern auch physiologisch kontrainditiv, da sie den FGF23-Spiegel weiter erhöht und somit die Pathophysiologie verstärkt (14). Die Anwendung der Phosphatsubstitution ist insbesondere für pädiatrische Patienten mit erheblichen Belastungen verbunden. Das komplexe Dosierungsschema mit fünf bis sechs Einzeldosen täglich stellt eine große Herausforderung dar, sowohl in der praktischen Umsetzung als auch hinsichtlich der Verträglichkeit. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind häufige Nebenwirkungen. Besonders kritisch ist die Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern: Für Kinder unter zwei Jahren bzw. mit einem Körpergewicht unter 12,24 kg existiert keine geeignete Applikationsform oder Dosierung (44, 45). Zusätzlich wird zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, einer Folge der intermittierenden Phosphatzufuhr, eine Supplementierung mit aktivem Vitamin D empfohlen (46). Diese Kombinationstherapie ist jedoch nicht nur aufwendig in der Titration und Überwachung, sondern auch potenziell gefährlich. Hochdosiertes Vitamin D kann bei Säuglingen das Krankheitsbild der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie auslösen, das mit schwerwiegenden Symptomen wie Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieber und Nephrokalzinose einhergeht (47). Die Nephrokalzinose, eine pathologische Verkalkung des Nierenparenchyms, kann die Nierenfunktion erheblich beeinträchtigen und zu Schmerzen, Hämaturie und Nierensteinen führen. Die damit verbundene engmaschige Überwachung, häufige Kontrolltermine und wiederholte Blutentnahmen sind insbesondere für Säuglinge und deren Eltern eine erhebliche Belastung und können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen (12, 28, 46).

Mit der Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebiets ist Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH bei Säuglingen ab einem Alter von ≥ 1 Monat bis unter < 1 Jahr mit Hypophosphatämie, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit

röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, sowie bei Erwachsenen indiziert und adressiert damit den hohen therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe (1). Im Vergleich zur Phosphatsubstitution zeigt Burosumab ein deutlich überlegenes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die Therapie ermöglicht eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender XLH-Symptome wie Kleinwuchs, Funktionsstörungen und Schmerzen, indem sie die gestörte Mineral- und Vitamin-D-Regulation rasch normalisiert und den Knochenstoffwechsel stabilisiert. Dies führt zu einer funktionellen Rückbildung der Rachitis und skelettaler Veränderungen sowie zu einer spürbaren Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen und einer verbesserten Lebensqualität (48). Darüber hinaus fördert die ausreichende Phosphatversorgung unter Burosumab die Muskelmasse und Mobilität der Patienten. Im Gegensatz zur Phosphatsubstitution, bei der sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus häufige und teils schwerwiegende Folgeerscheinungen sind, zeigt Burosumab ein günstigeres Sicherheitsprofil hinsichtlich der renalen Kalziumausscheidung und der Entstehung von Nephrokalzinosen. Studien belegen, dass der Wechsel zur Burosumab-Therapie zu einer Abnahme der renalen Kalziumausscheidung führt und somit langfristig das Risiko für Nephrokalzinosen senken kann (49). Aufgrund dieser Vorteile sollte die Behandlung mit Burosumab möglichst früh nach Diagnosestellung begonnen werden, um die Krankheitsprogression bereits im Säuglingsalter therapeutisch bedeutsam einzudämmen und irreversible Folgeschäden wie Bein- und Gelenkdeformationen zu verhindern.

Für die Nutzenbewertung von Burosumab bei < 1-jährigen Patienten mit XLH wurden die Ergebnisse der einarmigen, offenen Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen (8). Die Studie diente als Grundlage für die Zulassungserweiterung in der der Nutzenbewertung zu Grunde liegende Altersgruppe der Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr. Da die Durchführung einer RCT und der damit einhergehenden größeren Studienpopulation sowie der Zuteilung von Patienten in einen Kontrollarm in dieser besonders vulnerablen Altersgruppe ethisch und praktisch nicht vertretbar gewesen wäre, wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, womit die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Bei Säuglingen mit XLH würde eine Zuteilung zu einer Kontrollgruppe bedeuten, dass betroffene Kinder nicht von einer kausalen Therapie mit Burosumab profitieren könnten, obwohl deren Wirksamkeit und Sicherheit in älteren pädiatrischen XLH-Patienten bereits belegt ist. Dieses Vorgehen widerspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung von Minderjährigen und den Anforderungen an klinische Studien in pädiatrischen Populationen, wonach Risikominimierung, wissenschaftliche Notwendigkeit und Priorisierung des Wohlergehens zu sichern sind. Stattdessen empfehlen die Leitlinien explizit die Nutzung vorhandenen Wissens, Extrapolation sowie Modellierung & Simulation, um die prospektiv benötigte Evidenz in sehr jungen Altersgruppen mit minimaler Studienlast zu erheben (6). In Einklang mit dem EMA-Reflection Paper zur Extrapolation in der Entwicklung von Medikamenten für pädiatrische Patienten, erfolgte die Bewertung ergänzend auf Basis eines Evidenztransfers aus der randomisierten, offenen und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301, die bei Patienten mit XLH im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde (2, 3, 10). Die Studie weist durch das Vorhandensein einer Vergleichsgruppe mit der gleichen, für die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit

aktivem Vitamin D“, sowie durch die Randomisierung ein geringeres Verzerrungspotenzial als die einarmige Studie BUR-CL207 auf. Das offene Design war methodisch bedingt durch unterschiedliche Applikationsformen und individuelle Dosisanpassungen nicht vermeidbar, wurde jedoch durch geeignete Maßnahmen zur Verzerrungsreduktion, wie z. B. einer objektiven Erhebung biochemischer Endpunkte und einer verblindeten Auswertung der Röntgenbilder, begleitet (2, 3). Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer auf die Altersgruppe im zu bewertenden Anwendungsgebiet dar und ermöglichen eine kontextualisierte Bewertung der Ergebnisse der einarmigen Studie BUR-CL207.

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 (7). 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 (2). 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“ (7).

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 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 (2, 3). 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 (3,

8). 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr, 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 Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit XLH.	Nicht quantifizierbar.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hypophosphatämie konnte aufgrund der ethischen Besonderheiten und praktischen Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien keine RCT durchgeführt werden. Eine Zuteilung zu einer Kontrollgruppe hätte bedeutet, dass betroffene Säuglinge nicht von einer kausalen Therapie mit Burosumab profitieren könnten, obwohl deren Wirksamkeit und Sicherheit in älteren pädiatrischen XLH-Patienten bereits belegt sind. Dies widerspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung von Minderjährigen sowie den Anforderungen an klinische Studien in pädiatrischen Populationen, wonach Risikominimierung, wissenschaftliche Notwendigkeit und Priorisierung des Wohlergehens zu sichern sind. Darüber hinaus wäre für die Durchführung einer RCT eine deutlich größere Patientenpopulation erforderlich gewesen, was bei einer seltenen Erkrankung wie XLH in dieser Altersgruppe praktisch nicht realisierbar ist. Internationale Leitlinien sehen für solche Situationen ausdrücklich die Anwendung alternativer Studiendesigns vor, die die Belastung für die teilnehmenden Patienten reduzieren und gleichzeitig belastbare Evidenz liefern (6).

Vor diesem Hintergrund wurde die einarmige, offene Phase-I/II-Multikohortenstudie BUR-CL207 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (8). Diese Studie stellt die bestverfügbare sowie zulassungsbegründende Evidenz dar und bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei XLH-Patienten im Alter von < 1 Jahr.

XLH ist eine chronische, progrediente und multisystemische Erkrankung, bei der eine frühzeitige und angemessene Therapie entscheidend für den Krankheitsverlauf ist (36). Insbesondere für die besonders vulnerable Patientengruppe der < 1 -Jährigen besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, da derzeit verfügbare Therapieoptionen nur unzureichend wirksam sind, obwohl ein möglichst früher Therapiebeginn essenziell wäre (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.2). Um diesem Bedarf gerecht zu werden und allen Studienteilnehmern eine

Behandlung mit Burosumab zu ermöglichen, wurde die BUR-CL207 mit einem einarmigen, offenen Studiendesign konzipiert.

Zudem liegt im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet dieselbe pathophysiologische Grundlage vor wie im bereits bewerteten Anwendungsgebiet der ≥ 1 - bis < 18 -jährigen XLH-Patienten. Die zugrunde liegende Funktionsverlustmutation im *PHEX*-Gen führt in beiden Altersgruppen zu einer identischen Krankheitsmechanik. Der Zusatznutzen für die ältere Altersgruppe wurde auf Basis der randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301 begründet (7). Diese Studie weist durch Randomisierung und Vorhandensein einer Vergleichsgruppe mit der gleichen, für die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes indizierten Vergleichstherapie „Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D“ ein geringes Verzerrungspotenzial auf und stellt eine methodisch belastbare Grundlage für den Evidenztransfer dar.

Die Ergebnisse der Studie BUR-CL207 können daher unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Kontinuität sowie der ethischen Rahmenbedingungen plausibel auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (66). Dieser Anforderung ist die Kyowa Kirin GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Für die Studien BUR-CL207 und UX023-CL301, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

Die absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels wird, wie in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, als patientenrelevanter Parameter und als etablierter klinischer Prädiktor hinsichtlich der Morbidität eingestuft. Die XLH entsteht durch eine Mutation im *PHEX*-Gen, die zu einer Überaktivität von FGF23 führt (12). Diese Überaktivität verursacht eine gestörte Phosphat- und Calcium-Resorption und damit eine unzureichende Knochenmineralisierung. Die Folge sind typische XLH-Symptome wie Rachitis, Osteomalazie, Skelettdeformitäten, Schmerzen, Gangstörungen und Kleinwuchs (14). 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. Die Normalisierung des Serumphosphat-Levels verbessert somit die Symptome, die die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinträchtigen und führt damit zu einem klaren und direkten klinischen Nutzen für die betroffenen Patienten (23, 35). Besonders bei Säuglingen, die bereits ab dem dritten Lebensmonat pathologisch erniedrigte Werte zeigen, kann eine frühzeitige Normalisierung klinische Manifestationen wie Rachitis und irreversible Skelettschäden verhindern und somit die Lebensqualität langfristig sichern (59). Der G-BA bestätigt in seinem Beschluss zu Burosumab, dass die Erhöhung des Serumphosphatwertes bis zum Normbereich als klinisch bedeutsames Therapieziel einzustufen ist (7). Folglich ist die Veränderung des Serumphosphat-Levels gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen, da er zentrale Krankheitslasten, wie Schmerzen, Wachstumsstörungen, Funktionseinschränkungen und Mobilität, adressiert und in hohem Maße den erlebten Nutzen der Patienten widerspiegelt.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. EMA. EPAR (Crysvita, Burosumab): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 10.06.2026. 2026. [Abgerufen am: 11.06.2026].
2. Kyowa Kirin GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®) - Modul 4 A: Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (1 – 17 Jahre) mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH). 2022.
3. 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.
4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-176 Wirkstoff zur Behandlung der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie. 2017.
5. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-003 Burosumab zur Behandlung der X-chromosmalen Hypophosphatämie. 2020.
6. EMA. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5.; 2017.
7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Burosumab

(Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). 2022.

8. Kyowa Kirin GmbH. Clinical Study Report. Study BUR-CL207. A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2024.

9. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). 2022 21.07.2022.

10. EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics.; 2018 07.10.2018.

11. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) und Bundesamt für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. [Abgerufen am: 08.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>].

12. 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.

13. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nature reviews Endocrinology. 2009;5(11):611–9.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Bistarakis L, Voskaki I, Lambadaridis J, Sereti H, Sbyrakis S. Renal handling of phosphate in the first six months of life. Arch Dis Child. 1986;61(7):677–81.

18. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? Pediatr Res. 2001;50(3):309–14.

19. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122(2):398–417.

20. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. J Pediatr. 1989;114(2):204–12.

21. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. Physiological reviews. 2014;94(4):1143–218.

22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. CRYSVITA (Burosumab). Procedure No. EMA/VR/0000263400. 2026.

23. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321–34.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtschenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet journal of rare diseases.* 2019;14(1):58.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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).
33. Okawa R, Nakano K. Dental Manifestations and Oral Management of X-Linked Hypophosphatemia. *Endocrines.* 2022;3(4):654–64.
34. 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.
35. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2019;393(10189):2416–27.
36. 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.
37. 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.
38. Ali DS, Mirza RD, Hussein S, Alsarraf F, Alexander RT, Abu Alrob H, et al. Systematic Review: Efficacy of Medical Therapy on Outcomes Important to Pediatric Patients With X-

Linked Hypophosphatemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2025;110(5):1205–17.

39. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C, et al. Lower Limb Deformity and Gait Deviations Among Adolescents and Adults With X-Linked Hypophosphatemia. Frontiers in Endocrinology. 2021;1170.

40. Hughes M, Macica C, Meriano C, Doyle M. Giving credence to the experience of X-linked hypophosphatemia in adulthood: An interprofessional mixed-methods study. Journal of patient-centered research and reviews. 2020;7(2):176.

41. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. Calcif Tissue Int. 2010;87(2):108–19.

42. Kyowa Kirin. Global Value Dossier: Evidence to support use of Burosumab to treat X-linked hypophosphatemia (XLH). 2017.

43. Ultragenyx pharmaceuticals. Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2016.

44. 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].

45. Hormosan Pharma GmbH. Reducto®-spezial - Fachinformation. 2018. [Abgerufen am: 29.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009975>].

46. 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].

47. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med. 2011;365(5):410–21.

48. Brener A, Lebenthal Y, Cleper R, Kapusta L, Zeitlin L. Body composition and cardiometabolic health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) under burosumab therapy. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2021;12:20420188211001150.

49. Harada D, Ueyama K, Oriyama K, Ishiura Y, Kashiwagi H, Yamada H, et al. Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2021;34(6):791–8.

50. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®) - Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 17 Jahre - Modul 4A. 2022. [Letzte Aktualisierung: 31.01.2022. Abgerufen am: 28.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5458/2022_01_31_Modul4A_Burosumab.pdf].

51. Kyowa Kirin GmbH. Clinical Protocol - Amendment 4. Study BUR-CI207. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH). . 2022.

52. Ultragenyx pharmaceuticals. Validation of the Rickets Severity Scale (RSS) and Radiographic Global Impression of Change Scale (RGI-C) for the Assessment of Rickets in Children with X-Linked Hypophosphatemia. 2017.

53. Ultragenyx pharmaceuticals. Ultragenyx RSS Variability Assessment for Study UX023-CL201 Version 1.0 (11 July 2017). 2017.

54. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic rickets severity score. *Bone*. 2019;122:76–81.
55. Kyowa Kirin GmbH. Statistical Analysis Plan. Study BUR-CL207. A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2023.
56. Lim R, Shailam R, Hulett R, Skrinar A, Nixon A, Williams A, et al. Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). *Bone*. 2021;148:115964.
57. Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:688309.
58. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age - Methods and development. 2006.
59. Ali DS, Carpenter TO, Imel EA, Ward LM, Appelman-Dijkstra NM, Chaussain C, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Children: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2025;110(7):2055–70.
60. Böckmann I, Haffner D. The Diagnosis and Therapy of XLH. *Calcif Tissue Int*. 2025;116(1):66.
61. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023 19.09.2023.
62. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2019. [Completed]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188964>].
63. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH). 2019. [Letzte Aktualisierung: 2020–11–03. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000469-19].
64. Linglart A, Emma F, Bacchetta J, de la Cerda F, Hayes W, Cheung M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of burosumab in infants with X-linked hypophosphataemia: an open-label, multicentre, non-randomised study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2026.
65. Kyowa Kirin GmbH. Zusatzanalysen zur Studie BUR-CL207 für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®). 2025.
66. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 29. Mai 2025.; 2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley online platform	
Datum der Suche	12.05.2026	
Zeitsegment	1999 to 11.05.2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	[mh "Hypophosphatemia, Familial"]	48
#2	(XLH or ((familial or hereditary or x-linked or x linked or sex-linked or sex linked or genetic) NEAR/4 (ricket* or hypophosphat* or vitamin D-resist* or vitamin-D resist*)) or (phosphat* NEAR/2 diabetes) or phosphaturia or hyperphosphaturia or (PHEX NEAR/5 gene)):ti,ab,kw	1772
#3	#1 or #2	1772
#4	(burosumab* or crysvita* or "krm 23" or "krm23" or "ux 023" or "ux023" or "1610833-03-8"):ti,ab,kw	90
#5	#3 and #4	88
#6	[mh ^"adolescent"] or [mh "child"] or [mh "infant"] or (adolescen* or babies or baby or boy* or child* or girl* or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*):ti,ab,kw	430554
#7	#5 or #6	60

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.05.2026	
Zeitsegment	1946 to 11.05.2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	exp Hypophosphatemia, Familial/	2497
S2	(XLH or ((familial or hereditary or x-linked or x linked or sex-linked or sex linked or genetic) adj4 (ricket* or hypophosphat* or vitamin D-resist* or vitamin-D resist*)) or (phosphat* adj2 diabetes) or phosphaturia or hyperphosphaturia or (PHEX adj5 gene)).mp.	4621
S3	1 or 2	4621
S4	(burosumab* or crysvita* or "krm 23" or "krm23" or "ux 023" or "ux023" or "1610833-03-8").mp.	363
S5	3 and 4	290
S6	adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (adolescen* or babies or baby or boy* or child* or girl* or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or	5657457

	perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).mp.	
S7	5 and 6	188

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley online platform	
Datum der Suche	12.05.2026	
Zeitsegment	1999 to 11.05.2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	[mh "Hypophosphatemia, Familial"]	48
#2	(XLH or ((familial or hereditary or x-linked or x linked or sex-linked or sex linked or genetic) NEAR/4 (ricket* or hypophosphat* or vitamin D-resist* or vitamin-D resist*)) or (phosphat* NEAR/2 diabetes) or phosphaturia or hyperphosphaturia or (PHEX NEAR/5 gene)):ti,ab,kw	1772
#3	#1 or #2	1772
#4	(burosumab* or crysvita* or "krm 23" or "krm23" or "ux 023" or "ux023" or "1610833-03-8"):ti,ab,kw	90
#5	#3 and #4	88
#6	[mh ^"adolescent"] or [mh "child"] or [mh "infant"] or (adolescenc* or babies or baby or boy* or child* or girl* or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*):ti,ab,kw	430554
#7	#5 or #6	60

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.05.2026	
Zeitsegment	1946 to 11.05.2026	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	exp Hypophosphatemia, Familial/	2497
S2	(XLH or ((familial or hereditary or x-linked or x linked or sex-linked or sex linked or genetic) adj4 (ricket* or hypophosphat* or vitamin D-resist* or vitamin-D resist*)) or (phosphat* adj2 diabetes) or phosphaturia or hyperphosphaturia or (PHEX adj5 gene)).mp.	4621
S3	1 or 2	4621
S4	(burosumab* or crysvita* or "krm 23" or "krm23" or "ux 023" or "ux023" or "1610833-03-8").mp.	363
S5	3 and 4	290
S6	adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (adolescen* or babies or baby or boy* or child* or girl* or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).mp.	5657457
S7	5 and 6	188

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	burosumab OR crysvita OR "krn 23" OR "krn23" OR "ux 023" OR "ux023" OR "1610833-03-8"
Treffer	38

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Basic Criteria, Contain any of these terms
Suchstrategie	burosumab, crysvita, krn 23, krn23, ux 023, ux023, 1610833-03-8
Treffer	0

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	burosumab OR crysvita OR (krn 23) OR (krn23) OR (ux 023) OR (ux023) OR (1610833-03-8)
Treffer	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	burosumab OR crysvita OR "krm 23" OR "krm23" OR "ux 023" OR "ux023" OR "1610833-03-8"
Treffer	38

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Basic Criteria, Contain any of these terms
Suchstrategie	burosumab, crysvita, krm 23, krm23, ux 023, ux023, 1610833-03-8
Treffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.05.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	burosumab OR crysvita OR (krm 23) OR (krm23) OR (ux 023) OR (ux023) OR (1610833-03-8)
Treffer	8

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die

Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
1	NCT04419363	ClinicalTrials.gov: Bicetre Hospital. 12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419363 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation
2	NCT04159675	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159675 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
3	NCT04184661	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04184661 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
4	NCT06248632	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab on the Inflammatory Profile of Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets FLAM-XLH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248632 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2024.	A1 abweichende Patientenpopulation
5	NCT06921720	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. ATP (Adenosine Triphosphate) Concentration Measurement by Phosphorus-31 Spectroscopy in Phosphate Diabetes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06921720 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2025.	A1 abweichende Patientenpopulation
6	NCT00830674	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00830674 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2009.	A1 abweichende Patientenpopulation
7	NCT01340482	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01340482 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2011.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
8	NCT01571596	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01571596 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2012.	A1 abweichende Patientenpopulation
9	NCT02181764	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02181764 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
10	NCT02722798	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched From the Phase 2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02722798 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
11	NCT03233126	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia and a Postmarketing Study of KRN23 Switched From the Phase 3 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03233126 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A1 abweichende Patientenpopulation
12	NCT04308096	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia and a Post-marketing Study of KRN23 Switched From the Phase 3 Long-term Extension Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04308096 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation
13	NCT04842019	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842019 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
14	NCT04842032	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842032 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
15	NCT05357573	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05357573 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2022.	A1 abweichende Patientenpopulation
16	NCT02163577	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02163577 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
17	NCT02304367	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02304367 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
18	NCT02312687	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02312687 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
19	NCT02750618	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02750618 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
20	NCT02537431	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02537431 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
21	NCT02526160	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02526160 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
22	NCT02915705	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915705 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
23	NCT06202027	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Korea Co Ltd. Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Effectiveness of CRYSVITA® in S. Korean Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06202027 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2024.	A1 abweichende Patientenpopulation
24	NCT03920072	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920072 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A1 abweichende Patientenpopulation
25	NCT05181839	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05181839 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
26	NCT04819490	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A UK Multicentre, Non-interventional, Observational, Health-Related Quality of Life Study for Children and Adolescents With X-linked Hypophosphataemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04819490 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
27	NCT03993821	ClinicalTrials.gov: Tosi, Laura. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993821 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
28	NCT05509595	ClinicalTrials.gov: Dental National Institute of and Research Craniofacial. A Phase 2 Study of Burosumab for Fibroblast Growth Factor-23 Mediated Hypophosphatemia in Fibrous Dysplasia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509595 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2022.	A1 abweichende Patientenpopulation
29	NCT03581591	ClinicalTrials.gov: Redwood Dermatology Sciences. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581591 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A1 abweichende Patientenpopulation
30	NCT04783428	ClinicalTrials.gov: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783428 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
31	NCT04320316	ClinicalTrials.gov: University of Alabama at Birmingham. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04320316 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation
32	NCT04695860	ClinicalTrials.gov: Wuerzburg University Hospital. An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti- FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695860 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
33	NCT03193476	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. An International, Multicentre, Prospective, Non-interventional Observational Registry for Patients With X-Linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03193476 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A2 abweichende Intervention
34	NCT04188964	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188964 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A5 abweichender Studientyp
35	NCT03775187	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. Expanded Access to Burosumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03775187 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A5 abweichender Studientyp
36	NCT03651505	ClinicalTrials.gov: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program (XLH-DMP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651505 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A5 abweichender Studientyp
37	NCT07183579	ClinicalTrials.gov: University of Nottingham. A Retrospective Observational Study of the Effect of Dosing Regimen of Burosumab on Biochemical Control of Serum Phosphate Levels in Patients With X-linked Hypophosphataemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07183579 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2025.	A5 abweichender Studientyp
38	NCT04146935	ClinicalTrials.gov: Yale University. Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146935 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A5 abweichender Studientyp
EU-CTR			
39	2019-003190-26	EU-CTR: Julius-Maximilian University of Würzburg. An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERMANY - BurGER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003190-26 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
40	2018-000202-37	EU-CTR: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000202-37 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A1 abweichende Patientenpopulation
41	2014-005529-11	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005529-11 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
42	2015-001775-41	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001775-41 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
43	2018-001983-49	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001983-49 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
44	2016-000600-29	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceuticals Inc. 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
45	2014-000406-35	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceuticals Inc. A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000406-35 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
46	2019-000469-19	EU-CTR: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the	A5 abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
		Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000469-19 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
1	NCT04419363	ClinicalTrials.gov: Bicetre Hospital. 12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419363 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation
2	NCT04159675	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159675 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
3	NCT04184661	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04184661 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
4	NCT06248632	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Effect of Burosumab on the Inflammatory Profile of Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets FLAM-XLH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248632 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2024.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
5	NCT06921720	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. ATP (Adenosine Triphosphate) Concentration Measurement by Phosphorus-31 Spectroscopy in Phosphate Diabetes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06921720 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2025.	A1 abweichende Patientenpopulation
6	NCT00830674	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00830674 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2009.	A1 abweichende Patientenpopulation
7	NCT01340482	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01340482 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2011.	A1 abweichende Patientenpopulation
8	NCT01571596	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01571596 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2012.	A1 abweichende Patientenpopulation
9	NCT02181764	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02181764 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
10	NCT02722798	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched From the Phase 2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02722798 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
11	NCT03233126	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia and a Postmarketing Study of KRN23 Switched From the Phase 3 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03233126 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A1 abweichende Patientenpopulation
12	NCT04308096	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia and a Post-marketing Study of KRN23 Switched From the Phase 3 Long-term	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
		Extension Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04308096 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	
13	NCT04842019	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842019 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
14	NCT04842032	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842032 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
15	NCT05357573	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05357573 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2022.	A1 abweichende Patientenpopulation
16	NCT02163577	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02163577 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
17	NCT02304367	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02304367 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation
18	NCT02312687	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02312687 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
19	NCT02750618	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02750618 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
20	NCT02537431	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02537431 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
21	NCT02526160	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02526160 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
22	NCT02915705	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Inc. 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915705 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
23	NCT06202027	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Korea Co Ltd. Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Effectiveness of CRYSVITA® in S. Korean Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06202027 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2024.	A1 abweichende Patientenpopulation
24	NCT03920072	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920072 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A1 abweichende Patientenpopulation
25	NCT05181839	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05181839 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
26	NCT04819490	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A UK Multicentre, Non-interventional, Observational, Health-Related Quality of Life Study for Children and Adolescents With X-linked Hypophosphataemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04819490 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
27	NCT03993821	ClinicalTrials.gov: Tosi, Laura. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993821 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
28	NCT05509595	ClinicalTrials.gov: Dental National Institute of and Research Craniofacial. A Phase 2 Study of Burosumab for Fibroblast Growth Factor-23 Mediated Hypophosphatemia in Fibrous Dysplasia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509595 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2022.	A1 abweichende Patientenpopulation
29	NCT03581591	ClinicalTrials.gov: Redwood Dermatology Sciences. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581591 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A1 abweichende Patientenpopulation
30	NCT04783428	ClinicalTrials.gov: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783428 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2021.	A1 abweichende Patientenpopulation
31	NCT04320316	ClinicalTrials.gov: University of Alabama at Birmingham. An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04320316 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
32	NCT04695860	ClinicalTrials.gov: Wuerzburg University Hospital. An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti- FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695860 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation
33	NCT03193476	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. An International, Multicentre, Prospective, Non-interventional Observational Registry for Patients With X-Linked Hypophosphatemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03193476 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2017.	A2 abweichende Intervention
34	NCT03775187	ClinicalTrials.gov: Kyowa Kirin Co Ltd. Expanded Access to Burosumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03775187 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A5 abweichender Studientyp
35	NCT03651505	ClinicalTrials.gov: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program (XLH-DMP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651505 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A5 abweichender Studientyp
36	NCT07183579	ClinicalTrials.gov: University of Nottingham. A Retrospective Observational Study of the Effect of Dosing Regimen of Burosumab on Biochemical Control of Serum Phosphate Levels in Patients With X-linked Hypophosphataemia (XLH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07183579 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2025.	A5 abweichender Studientyp
37	NCT04146935	ClinicalTrials.gov: Yale University. Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146935 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A5 abweichender Studientyp
EU-CTR			
38	2019-003190-26	EU-CTR: Julius-Maximilian University of Würzburg. An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003190-26 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2020.	A1 abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
39	2018-000202-37	EU-CTR: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000202-37 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2018.	A1 abweichende Patientenpopulation
40	2014-005529-11	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005529-11 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
41	2015-001775-41	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001775-41 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2015.	A1 abweichende Patientenpopulation
42	2018-001983-49	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001983-49 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2019.	A1 abweichende Patientenpopulation
43	2016-000600-29	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceuticals Inc. 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2016.	A1 abweichende Patientenpopulation
44	2014-000406-35	EU-CTR: Ultragenyx Pharmaceuticals Inc. A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000406-35 . [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. 2014.	A1 abweichende Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend.
Methoden		
3	Studiendesign	Nicht zutreffend.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BUR-CL207

Studie: BUR-CL207

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie BUR-CL207	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:****Mortalität**

- Todesfälle
 - Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- Rachitissymptomatik
 - *Rickets Severity Score* (RSS)
 - Prozentuale und absolute Veränderung des RSS
 - Anteil an Patienten mit einer Reduktion des RSS um ≥ 1
 - Anteil an Patienten mit einer funktionellen Rückbildung der Rachitissymptomatik (definiert als RSS = 0)
 - *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) *Score* zu Woche 48/ EOT
 - RGI-C-Score zu Woche 48/ EOT
 - Anteil an Patienten mit RGI-C-Score $\geq +2$
- Wachstumsparameter
 - Prozentuale und absolute Veränderung der Länge (cm) im liegenden Zustand
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Körpergrößen-z-Scores
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Kopfumfangs (cm)
 - Fontanellenschluss zu Baseline und zu Woche 48/ EOT
- Serumphosphat
 - Prozentuale und absolute Veränderung des Serumphosphat-Levels (mg/dL)
- 1,25(OH)₂D
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 1,25(OH)₂D-Levels (pg/mL) im Serum
- ALP
 - Prozentuale und absolute Veränderung des ALP-Levels (U/L) im Serum
- Weitere Biomarker des Knochenstoffwechsels
 - Prozentuale und absolute Veränderung des 25(OH)D-Levels (nmol/L) im Serum
 - Prozentuale und absolute Veränderung des iPTH-Levels (pg/mL) im Serum

Sicherheit

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl Patienten mit UE
 - Anzahl Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit nicht schweren UE (Grad < 3)
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3 nach den CTCAE)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern (ADA)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine einarmige, offene und nicht kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
