

Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie, 1 Monat bis 1 Jahr)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-74

Version: 1.0

Stand: 22.09.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2346

DOI: 10.60584/A26-74

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie, 1 Monat bis 1 Jahr) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2026

Interne Projektnummer

A26-74

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-74>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie, 1 Monat bis 1 Jahr); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-74>.

Schlagwörter

Burosumab, Familiäre Hypophosphatämische Rachitis, Kleinkind, Nutzenbewertung

Keywords

Burosumab, Familial Hypophosphatemic Rickets, Infant, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Erlangen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Monika Helfert und Martha Kirchhoff.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und Phosphatdiabetes e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie Phosphatdiabetes e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Annalena Dunkel
- Tobias Effertz
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Deborah Ingenhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Moritz Platen
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Burosumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (einer eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des GBA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab	I.5
Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab	I.8
Tabelle 5: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Säuglingen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie	eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU folgt der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Es liegt keine RCT für die vorliegende Fragestellung zu Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr vor. Unabhängig davon gibt der pU jedoch an, im Rahmen seiner Informationsbeschaffung auf der Internetseite des GBA die Studie UX023-CL301 identifiziert zu haben, die bereits zur Ableitung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren herangezogen worden sei. Die Studie UX023-CL301 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Burosumab mit einer oralen Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet und bereits aus einem früheren

Nutzenbewertungsverfahren bekannt. Der pU führt zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet durch und identifiziert hierüber die Studie BUR-CL207, die er in Modul 4 A supportiv darstellt. Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Säuglingen < 1 Jahr mit XLH. Der pU führt keine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch.

Übertragung von Ergebnissen von Patientinnen und Patienten aus der RCT UX023-CL301 auf die Zielpopulation nicht möglich

Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragung von Studienergebnissen

Der pU argumentiert, es sei ein Evidenztransfer basierend auf der RCT UX023-CL301 in Kombination mit der Evidenz aus der 1-armigen Studie BUR-CL207 möglich. Für die Bewertung der Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den beiden Altersgruppen stellt der pU allerdings lediglich narrativ Ergebnisse aus der RCT UX023-CL301 denen aus der Studie BUR-CL207 gegenüber. Abschließend kommt der pU zum Ergebnis, dass der Wirkmechanismus in beiden Altersgruppen identisch sei, dass eine altersunabhängige Pathophysiologie vorläge, und dass sich in beiden Studien (BUR-CL207 und UX023-CL301) statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Rachitissymptomatik und der Erhöhung des Serumphosphat-Levels zeigten, welche zusammen die 2 Hauptziele der Therapie bei Kindern mit XLH darstellten. In der Gesamtschau könne, unter Berücksichtigung der vergleichbaren Pathophysiologie, des identischen Wirkmechanismus, der konsistenten Wirksamkeit und Sicherheit, der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie regulatorischer Präzedenzfälle, ein Evidenztransfer erfolgen. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, sei das Ausmaß des Zusatznutzens dabei nicht quantifizierbar, weshalb für die Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit XLH ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliege.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um in der vorliegenden Fragestellung Aussagen zum Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der pU führt keine vollständige Informationsbeschaffung durch, insbesondere erfolgt keine Suche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine Übertragung der Ergebnisse stützen. Eine Aufbereitung von Informationen, anhand derer der pU den Verlauf der Erkrankung für die relevante Altersgruppe (1 Monat bis 1 Jahr) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschätzt, fehlt dementsprechend. Zudem legt der pU die Studie UX023-CL301 für die angrenzende

Altersgruppe der 1- bis 17-Jährigen vor, führt aber keine Informationsbeschaffung zu RCTs für diese Altersgruppe durch.

Zusätzlich führt der pU keine ausreichende Informationssynthese durch, in dem Sinne, dass er die Daten der Studien adäquat aufbereitet und gegenüberstellt. Der pU legt in Modul 4 A lediglich Daten für die 1-armige Studie BUR-CL207 hinsichtlich Studiendetails und Ergebnissen vor. Zu Studiendetails und Ergebnissen der Studie UX023-CL301 verweist der pU hingegen auf das entsprechende Modul 4 zu dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren. Eine Aufbereitung der Daten der Studie UX023-CL301 im Rahmen des für die vorliegende Fragestellung relevanten Dossiers erfolgte nicht. In Modul 4 A stellt der pU die Ergebnisse der RCT UX023-CL301 lediglich auszugsweise den Ergebnissen der 1-armigen Studie narrativ in Abschnitt 4.4.2 gegenüber. Eine Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von älteren Patientinnen und Patienten aus der Studie UX023-CL301 auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Altersgruppe von 1 Monat bis < 1 Jahr ist auf Basis dieser Informationsaufbereitung nicht möglich. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten vor, um in der vorliegenden Fragestellung Aussagen zum Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der XLH bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab.

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie	eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Säuglingen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie	eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU folgt der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorsieht.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Burosumab (Stand zum 19.05.2026)
- bibliografische Recherche zu Burosumab (letzte Suche am 12.05.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Burosumab (letzte Suche am 04.05.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Burosumab (letzte Suche am 12.05.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Burosumab (letzte Suche am 09.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die vorliegende Fragestellung zu Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr.

Unabhängig davon gibt der pU jedoch an, im Rahmen seiner Informationsbeschaffung auf der Internetseite des GBA die Studie UX023-CL301 identifiziert zu haben [2], die bereits zur Ableitung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren herangezogen worden sei. Die Studie UX023-CL301 ist eine offene RCT zum Vergleich von Burosumab mit einer oralen Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet und bereits aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren bekannt [3]. Der pU zieht die Studie UX023-CL301 im Rahmen eines Evidenztransfers heran. Eine Informationsbeschaffung nach Studien mit Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren für einen solchen Evidenztransfer führt der pU nicht durch.

Der pU führt zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet durch und identifiziert hierüber die Studie BUR-CL207 [4], die er in Modul 4 A supportiv darstellt. Bei der Studie BUR-CL207 handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab bei Säuglingen < 1 Jahr mit XLH. Der pU führt keine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um für die vorliegende Fragestellung Aussagen zum Zusatznutzen von Burosumab abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Übertragung von Ergebnissen von Patientinnen und Patienten aus der RCT UX023-CL301 auf die Zielpopulation nicht möglich

Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragung von Studienergebnissen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4 in Modul 4 A, dass die Durchführung einer RCT mit einer damit einhergehenden größeren Studienpopulation sowie der Zuteilung von Patientinnen und Patienten zu einem Kontrollarm in der besonders vulnerablen Altersgruppe der Säuglinge im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr ethisch und praktisch nicht vertretbar gewesen sei. Daher sei für die Studie BUR-CL207 ein 1-armiges Studiendesign gewählt worden. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet dieselbe Funktionsverlustmutation vorliege wie im bereits bewerteten Anwendungsbiet der Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 1 bis maximal 17 Jahre, sei eine Übertragung der Ergebnisse zum Zusatznutzen aus dieser Altersgruppe plausibel. Der pU argumentiert somit, es sei ein Evidenztransfer basierend auf der RCT UX023-CL301 in Kombination mit der Evidenz aus der 1-armigen Studie BUR-CL207 möglich.

Der pU gibt im Dossier an, dass im Kontext der Nutzenbewertung Übertragung von Evidenz zwischen Altersgruppen erfolgen kann, wobei die Voraussetzung für einen Evidenztransfer hierbei eine angemessene Vergleichbarkeit der Populationen sei. Das Konzept der Vergleichbarkeit basiere dabei auf 3 Kriterien. Der Wirkmechanismus müsse identisch sein, das Erscheinungsbild der Erkrankung dürfe sich nicht unterscheiden und die Wirksamkeit und Sicherheit müssten übertragbar sein. Der pU führt daraufhin aus, warum er diese Kriterien in der vorliegenden Situation erfüllt sieht.

Für die Bewertung der Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den beiden Altersgruppen stellt der pU lediglich narrativ Ergebnisse aus der RCT UX023-CL301 denen aus der Studie BUR-CL207 gegenüber. Abschließend kommt der pU zum Ergebnis, dass der Wirkmechanismus in beiden Altersgruppen identisch sei, dass eine altersunabhängige Pathophysiologie vorläge, und dass sich in beiden Studien (BUR-CL207 und UX023-CL301) statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Rachitissymptomatik und der Erhöhung des Serumphosphat-Levels zeigten, welche zusammen die 2 Hauptziele der Therapie bei Kindern mit XLH darstellten. Nachfolgend gibt der pU an, anhand der Daten der Studie UX023-CL301 sei für die Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von mindestens 1 Jahr bis maximal 17 Jahren laut GBA-Beschluss ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet worden. In der Gesamtschau könne, unter Berücksichtigung der vergleichbaren Pathophysiologie, des identischen Wirkmechanismus, der konsistenten Wirksamkeit und Sicherheit, der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie regulatorischer Präzedenzfälle, ein Evidenztransfer erfolgen. Aufgrund der damit

verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, sei das Ausmaß des Zusatznutzens dabei nicht quantifizierbar, weshalb für die Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit XLH ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliege.

Für eine Bewertung der vom pU vorgelegten Daten sei auf den folgenden Abschnitt verwiesen. Hinsichtlich der Behauptung des pU, es sei von Seiten des GBA für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von mindestens 1 Jahr bis maximal 17 Jahren ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt worden, ist festzuhalten, dass dies nicht korrekt ist und dass lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wurde [5].

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um in der vorliegenden Fragestellung Aussagen zum Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Der pU führt keine vollständige Informationsbeschaffung durch, insbesondere erfolgt keine Suche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine Übertragung der Ergebnisse stützen. Eine Aufbereitung von Informationen anhand derer der pU den Verlauf der Erkrankung für die relevante Altersgruppe (1 Monat bis 1 Jahr) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschätzt, fehlt dementsprechend. Zudem legt der pU die Studie UX023-CL301 für die angrenzende Altersgruppe der 1- bis 17-Jährigen vor, führt aber keine Informationsbeschaffung zu RCTs für diese Altersgruppe durch.

Zusätzlich führt der pU keine ausreichende Informationssynthese durch, in dem Sinne, dass er die Daten der Studien adäquat aufbereitet und gegenüberstellt. Der pU legt in Modul 4 A lediglich Daten für die 1-armige Studie BUR-CL207 hinsichtlich Studiendetails und Ergebnissen vor. Zu Studiendetails und Ergebnissen der Studie UX023-CL301 verweist der pU hingegen auf das entsprechende Modul 4 zu dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren [3]. Eine Aufbereitung der Daten der Studie UX023-CL301 im Rahmen des für die vorliegende Fragestellung relevanten Dossiers erfolgte nicht. In Modul 4 A stellt der pU die Ergebnisse der RCT UX023-CL301 lediglich auszugsweise den Ergebnissen der 1-armigen Studie narrativ in Abschnitt 4.4.2 gegenüber. Eine Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von älteren Patientinnen und Patienten aus der Studie UX023-CL301 auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Altersgruppe von 1 Monat bis < 1 Jahr ist auf Basis dieser Informationsaufbereitung nicht möglich.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten vor, um in der vorliegenden Fragestellung Aussagen zum Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der XLH bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie	eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10189): 2416-2427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30654-3).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 17 Jahre) [online]. 2022. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/788/>.
4. Linglart A, Emma F, Bacchetta J et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of burosumab in infants with X-linked hypophosphataemia: an open-label, multicentre, non-randomised study. Lancet Diabetes Endocrinol 2026; 14(6): 475-484. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(26\)00013-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(26)00013-6).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8666/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_TrG.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Burosumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
burosumab OR KRN-23 [Other Terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
burosumab* OR KRN-23 OR KRN23 OR (KRN 023)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
burosumab, KRN23, KRN-23

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Alle Altersgruppen und Anwendungsgebiete

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

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

X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphataemia, XLH)***Dosierung bei Säuglingen mit XLH im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten***

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

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

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

Dosiserhöhung

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

Dosissenkung

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

Dosisumstellung im Alter von 6 Monaten

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

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

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

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

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

Dosiserhöhung

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

Dosissenkung

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

Alle Patienten

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

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)

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

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

Ältere Patienten

Zu Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

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

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

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese

Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Hyperphosphatämie

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

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

Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Überempfindlichkeit

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung**CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen**

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

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

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit XLH oder erwachsenen Patienten mit TIO in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 300 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Rückenschmerzen (30 %), Reaktion an der Injektionsstelle (29

%), Kopfschmerz (28 %), Zahninfektion (28 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Muskelkrämpfe (18 %), Restless-Legs-Syndrom (16 %), Schwindelgefühl (16 %) und Obstipation (13 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche mit XLH:

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

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche mit XLH:

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

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche mit XLH:

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

Immunogenität

Kinder und Jugendliche mit XLH:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

Behandlung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.11
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.5 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient.....	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGPAED	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation, um die die Zulassung von Burosumab nun erweitert wurde, besteht aus Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit XLH und Hypophosphatämie [1]. Der pU schränkt – abweichend von der Zulassung – in seiner Charakterisierung der Zielpopulation auf das Vorliegen eines röntgenologischen oder anderen Nachweises einer Knochenerkrankung ein. Dies hat jedoch für die Bewertung keine Konsequenzen, da der pU diese Einschränkung bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht vornimmt (siehe Abschnitt II 1.3.1). Darüber hinaus umfasst die vom pU vorgenommene Charakterisierung der Zielpopulation – ebenfalls abweichend von der Zulassung – auch Säuglinge im Alter von weniger als 1 Monat. Dies wird in der Bewertung des Vorgehens des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten adressiert (siehe Abschnitt II 1.3.2).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass eine Behandlung der XLH so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, um das Risiko von Folgekomplikationen und -symptomen zu minimieren. Er beschreibt, dass die XLH u. a. mit Multimorbidität, Stigmatisierung und einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits im Kleinkindalter für die Betroffenen einhergehe. Der pU erläutert, dass Burosumab eine Therapieoption der XLH im Neugeborenen- und Säuglingsalter darstelle.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei orientiert sich der pU teilweise an Quellen eines vorangegangenen Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Burosumab aus dem Jahr 2022 [2].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl) ^a
1	Kinder und Jugendliche in Deutschland	–	13 974 170
2	Kinder und Jugendliche mit XLH in Deutschland	1,46–4,8 von 100 000	204–671
3	Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in Deutschland	1,39 %	3–10
4	Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in der GKV	88,33 %	3–9
a. ggf. rundungsbedingte Abweichungen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie			

Schritt 1: Kinder und Jugendliche in Deutschland

Der pU zieht zunächst auf Basis von Angaben des Statistischen Bundesamts zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2022 für Deutschland für das Jahr 2023 eine Anzahl von 13 974 170 Menschen unter 18 Jahre heran [3].

Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit XLH in Deutschland

Zur Ermittlung der Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit XLH stützt sich der pU auf die Prävalenzermittlung aus einem vorherigen Verfahren aus dem Jahr 2022 zum Wirkstoff Burosumab bei Kindern und Jugendlichen mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung [2]. Der pU identifiziert eigenen Angaben zufolge im Rahmen einer erneuten orientierenden Literaturrecherche dieselben 3 Publikationen, die auch im vorangegangenen Verfahren zugrunde gelegt wurden. Aus diesen Publikationen leitet er eine Untergrenze von 1,46 und eine Obergrenze von 4,8 pro 100 000 Kindern und Jugendlichen ab [4-6]. Hierbei handelt es sich um Angaben aus retrospektiven Kohortenstudien aus Dänemark (2009) [4], Norwegen (2016) [5] und dem Vereinigten Königreich (2020) [6].

Durch die Multiplikation der jeweiligen Grenzen der Prävalenzrate mit der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung aus Schritt 1 leitet der pU eine Anzahl von 204 bis 671 Kindern und Jugendlichen mit XLH in Deutschland ab.

Schritt 3: Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in Deutschland

Für die Berechnung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die unter 1 Jahr alt sind, zieht der pU publizierte Angaben aus einer Querschnittsanalyse der Baselinedaten auf Basis von stationären Behandlungen des internationalen XLH-Registers heran [7]. Zum Datenschnitt am 29.03.2021 wurden Daten von insgesamt 579 Patientinnen und Patienten mit XLH aus Europa (u. a. aus Deutschland) und Israel ausgewertet, wovon insgesamt 360 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre alt waren. Mit Bezug auf die 360 pädiatrischen

Patientinnen und Patienten ermittelt der pU für diejenigen, die jünger als 1 Jahr alt waren, einen Anteil von rund 1,39 % ($= 5 \div 360$). Angewendet auf die Unter- und Obergrenze der Prävalenz aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von aufgerundet 3 bis 10 Säuglingen unter 1 Jahr mit XLH in Deutschland.

Schritt 4: Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in der GKV

Zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV zieht der pU das GKV-Ausgabenprofil 2023 heran [8]. Auf Basis der von ihm ermittelten Summe der Versichertentage derjenigen im Alter von unter 18 Jahren berechnet der pU eine Anzahl von 12 343 530 Kindern und Jugendlichen in der GKV. Gemessen an der Gesamtbevölkerung im Alter von unter 18 Jahren aus Schritt 1 entspricht das einem Anteil von 88,33 %. Angewendet auf die Population aus Schritt 3 ermittelt der pU eine Anzahl von aufgerundet 3 bis 9 Säuglingen mit XLH in der GKV.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Vorgehensweise des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind insgesamt unsicher. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit XLH in Deutschland

Der pU zieht die im Rahmen einer Literaturrecherche ermittelten Prävalenzraten analog zu einem vorangegangenen Verfahren zu Burosumab aus dem Jahr 2022 heran, welche mit Unsicherheiten behaftet sind. Die Studie von Beck-Nielsen et al. [4], die der pU für die Ermittlung der Obergrenze heranzieht, schließt Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter < 15 Jahren ein und ist auf eine dänische Teilregion beschränkt. Ferner weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass leichtere Fälle potenziell ambulant behandelt werden. Dadurch könnte ein Teil von ihnen nicht erfasst worden sein. Darüber hinaus kann die ausgewiesene Obergrenze mehrere Formen der hereditären hypophosphatämischen Rachitiden umfassen, wobei XLH die am häufigsten vorkommende ist [9].

Auch die vom pU ermittelte Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. In der vorliegenden Studie werden ebenfalls nur Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von < 15 Jahren eingeschlossen. Des Weiteren erfolgte die Identifizierung von Kindern und Jugendlichen mit einer XLH anhand des Datensatzes UK Clinical Practice Research Datalink GOLD auf einem codebasierten System, bei dem unsicher ist, ob alle für die Identifizierung der XLH relevanten Codes eingeschlossen wurden oder ob weitere Codes hätten berücksichtigt werden müssen. Die Autorinnen und Autoren weisen zudem darauf hin, dass aufgrund fehlender Algorithmen zur Diagnosevalidierung sowie der Seltenheit der Krankheit potenziell Fehlcodierungen im Rahmen der Primärversorgung auftreten können [6]. Zusätzlich wird in der vom pU herangezogenen Quelle [6] auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz hingewiesen. Ein Grund hierfür ist, dass in der zugehörigen Prävalenzschätzung Personen mit fehlenden Werten

(rund 24 %), bei denen das potenzielle Vorliegen einer XLH nicht abschließend bestimmt werden konnte, nicht weiter berücksichtigt wurden.

Zu Schritt 3: Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in Deutschland

Der vom pU ermittelte Anteil von 1,39 % ergibt sich aus dem Verhältnis der im internationalen XLH-Register erfassten Kinder im Alter von unter 1 Jahr zu allen dort erfassten Kindern und Jugendlichen mit XLH. Die Übertragbarkeit dieses Anteils auf die pädiatrische XLH-Population (siehe Schritt 2) ist jedoch unklar. Der Grund hierfür ist, dass der Anteil auf dem Alter bei Einschluss in das Register basiert und keine Angaben dazu vorliegen, wie viel Zeit seit der Diagnose bis zum Einschluss in das Register vergangen ist. Angaben aus anderen Quellen legen einen höheren Anteil nahe, da die Erkrankung XLH genetisch bedingt ist, bereits bei Geburt vorliegt und davon auszugehen ist, dass die Diagnose der XLH bei Kindern durch eine Familienanamnese früh vermutet bzw. gestellt wird. Dies wird gestützt durch eine Studie von Uday et al. [10], wonach in einer Kohorte von 38 Kindern mit XLH bei 27 (71,1 %) eine positive Familienanamnese vorlag und 18 (47,4 %) bereits im 1. Lebensjahr diagnostiziert wurden.

Zwar ist somit für Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH in Deutschland von einem höheren Anteilswert als 1,39 % auszugehen. Jedoch ist bei einem höheren Anteilswert für XLH noch nicht die zusätzliche Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Hypophosphatämie berücksichtigt. In einem Übersichtsartikel geben Böckmann und Haffner [11] an, dass bei Kindern mit XLH die Serumphosphatspiegel bei Geburt normal sind und üblicherweise im Alter von etwa 3 bis 6 Monaten unter den altersbezogen normalen unteren Bereich fallen. Insgesamt ist daher unklar, ob für Säuglinge im Alter von < 1 Jahr mit XLH und Hypophosphatämie der Anteilswert 1,39 % unterschätzt ist.

Einschränkung auf Säuglinge ab einem Alter von 1 Monat

Der pU weist selbst darauf hin, dass seine Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Säuglinge mit XLH ab Geburt bis 1 Jahr umfasst. Burosumab ist jedoch erst ab einem Alter von 1 Monat zugelassen (siehe Abschnitt II 1.1). Es wird jedoch nur von einem geringen Einfluss auf die vom pU berechnete Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ausgegangen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren konstant bleibt.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Burosumab	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphatämie	3–9	Die Angabe ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind ▪ einerseits eine (potenzielle) Untererfassung in der Prävalenz der XLH bei Kindern und Jugendlichen und ▪ andererseits Unklarheit, inwieweit im Anteilswert für Säuglinge bis 1 Jahr die Beschränkung auf das Vorliegen einer Hypophosphatämie berücksichtigt wurde.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab benannt:

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

Bezüglich der Phosphatsubstitution argumentiert der pU, unter ausschließlicher Berücksichtigung einer oralen Darreichung in Form von Tabletten, dass eine Behandlung mit einer Phosphatsubstitution im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich sei. Mit Hinweis auf die Fachinformation des vom pU hinzugezogenen Phosphatsubstituts [12] in Tablettenform führt dieser aus, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel bei der Altersgruppe im Anwendungsgebiet nicht möglich sei, da eine Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden darf. Der pU stellt fest, dass – bei Annahme eines mittleren Gewichts von 8,15 kg – die maximal erlaubte Tagesdosis an Phosphat von 407,5 mg für die Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 1 Jahr mit der Gabe von 1 Tablette mit einem Phosphatgehalt von 612,2 mg bereits überschritten würde. Demnach ließen sich der Behandlungsmodus und die Jahrestherapiekosten für diese Altersgruppe nicht abbilden. Aufgrund dessen gibt er an, dass sich die Kosten einer Phosphatsubstitution nicht quantifizieren lassen und demnach patientenindividuell unterschiedlich seien. Da die orale Darreichung aufgrund der Wirkstärke des zugelassenen Präparates [12] nicht für eine Behandlung der Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 1 Jahr infrage kommt, entstehen für die Darreichungsform der Tabletten keine Kosten.

Zugelassen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch außerdem u. a. die Arzneimittel Natriumglycerophosphat-Ampullen und Natriumphosphat Braun als parenterale Darreichungsformen, mit denen die Zieldosis erreicht werden kann. Gemäß der Leitlinie zu Hereditären hypophosphatämischen Rachitiden der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) mit Stand von Juni 2022 [9] wird von einer gleichmäßig verteilten Phosphatgabe aufgeteilt auf 5 Einzelgaben ausgegangen. Die Anwendung einer Phosphatsubstitution als Infusionslösung scheint jedoch bei 5-mal täglicher Anwendung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 1 Jahr ungeeignet. Dies wurde ebenfalls bereits vonseiten des GBA festgestellt [13]. Zur Phosphatsubstitution in der Darreichungsform als Infusionslösung macht der pU keine Angaben. Entsprechend entfällt eine Kommentierung der Angaben des pU zur Phosphatsubstitution in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3.

Hinsichtlich der zu kombinierenden Gabe von aktivem Vitamin D stellt der pU die Kosten für Alfacalcidol dar. Angaben zu Calcitriol macht der pU hingegen nicht.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Der pU geht für Burosumab und Alfacalcidol in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,14] von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Für Burosumab und Alfacalcidol betrachtet der pU ausschließlich den Zeitraum, in dem die Patientinnen und Patienten zur Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zählen (im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr) und setzt jeweils entsprechend eine Behandlungsdauer von 11 Monaten im Betrachtungsjahr für die Wirkstoffe an.

Der Verbrauch von Burosumab und von Alfacalcidol richtet sich nach dem Körpergewicht [1,14]. Der pU legt das durchschnittliche Körpergewicht für Jungen und Mädchen im Alter von unter 1 Jahr auf Basis der Ergebnisse der KIGGS-Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) [15] zugrunde und setzt den daraus berechneten Mittelwert (8,15 kg Körpergewicht) für seine Berechnungen an.

Für den Verbrauch je Behandlungstag gibt der pU an, die gemittelte verabreichte Dosis der Zulassungsstudie BUR-CL207 von 1 mg/kg Körpergewicht pro Gabe zugrunde zu legen. Auf Basis dessen ermittelt er einen Verbrauch pro Gabe von 10 mg Burosumab pro Behandlungstag unter Berücksichtigung von Verwurf. Der Fachinformationen sind jedoch abweichende Dosierungen für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten (Anfangsdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht sowie Höchstdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht) sowie für Säuglinge im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr (Anfangsdosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht sowie Höchstdosis von 2 mg/kg Körpergewicht) zu entnehmen [1]. Für die Population der Säuglinge im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr ergibt sich unter Berücksichtigung der Höchstdosis ein höherer Verbrauch von 20 mg Burosumab pro Gabe unter Berücksichtigung von Verwurf.

Die Angaben des pU zum Verbrauch zu Alfacalcidol wurden der Leitlinie der DGPAED [9] entnommen, da aus der Fachinformation von Alfacalcidol [14] keine Angaben zu einer Erhaltungsdosis für Kinder hervorgehen. Der Leitlinie [9] entnimmt der pU für Alfacalcidol eine empfohlene Dosis von 0,05 µg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 1 bis 2 Einzelgaben. Diese tägliche Dosis entspricht der in der Fachinformation [14] angegebenen Anfangsdosis für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg. Auf Basis des vom pU veranschlagten Körpergewichts (8,15 kg) ermittelt der pU einen täglichen Verbrauch von 0,41 µg. Da die Dosierung durch die auf dem Markt befindlichen Wirkstärken (0,25 µg, 0,5 µg und 1 µg) nicht exakt erreicht werden kann und Alfacalcidol für die vorliegende Indikation ausschließlich als nicht teilbare Weichkapsel verfügbar ist, setzt der pU einen Verbrauch von 0,5 µg pro Tag an. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts von Mädchen und Jungen auf Basis der P50-Perzentile der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland KiGGS des RKI [16] entsteht für Säuglinge im Alter von 1 Monat eine niedrigere

Dosis pro Gabe, die mit einer Wirkstärke von 0,25 µg erreicht werden kann. Somit entsteht für diese Altersgruppe ein niedrigerer Verbrauch als vom pU angegeben.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Burosumab sowie von Alfacalcidol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2026 wieder.

Es ist jedoch zu beachten, dass der pU für Alfacalcidol keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies begründet er u. a. damit, dass zusätzlich notwendige Untersuchungen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen. Gemäß Fachinformation [14] sind für Alfacalcidol verschiedene Blutuntersuchungen durchzuführen, die bei Burosumab gemäß Fachinformation [1] jedoch lediglich empfohlen sind.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arznei-mittel-kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich not-wendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Burosumab	Säuglinge mit XLH im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit Hypophosphat-ämie	48 025,92	0	0	48 025,92	Die vom pU für 11 Monate angegebenen Therapiekosten sind als untere Grenze plausibel. Unter Berücksichtigung der Höchstdosis bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 1 Jahr fallen höhere Arzneimittelkosten an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
eine Phosphatsubstitution und aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) in Kombination, davon	siehe oben ^b					
Phosphatsubstitution		keine Angabe zu den Kosten der Behandlung ermittelbar / patientenindividuell unterschiedlich				Da die orale Darreichung, auf die sich der pU bezieht, mangels Dosierbarkeit für die Patientengruppe nicht infrage kommt, entstehen für diese Darreichungsform keine Kosten. Die alternative Anwendung einer Infusionslösung scheint bei 5-mal täglicher Gabe ungeeignet.
aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol)	siehe oben ^b	187,53	0	0	187,53	Die vom pU gemachten Angaben beziehen sich auf Alfacalcidol. Die vom pU für 11 Monate angegebenen Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Für Säuglinge im Alter von 1 Monat entstehen niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. ^c

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arznei-mittel-kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. Der pU macht in Modul 3 A eine abweichende Angabe zur Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Patienten mit einer Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.“ bei der Phosphatsubstitution sowie „Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie“ bei Vitamin-D-Substitution. Behandlungsdauer und Verbrauch der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für diese Patientenpopulationen als äquivalent zur Patientenpopulation der zu bewertenden Therapie anzusehen. Daher werden die vom pU gemachten Angaben auch für die relevante Patientengruppe im vorliegenden Verfahren herangezogen. c. Bei Verwendung von Calcitriol können die Kosten für aktives Vitamin D abweichen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Anteilen der mit Burosumab behandelten Patientinnen und Patienten. Er gibt an, dass eine Behandlung mit Burosumab grundsätzlich bei allen Patientinnen und Patienten mit XLH sowohl mit als auch ohne Vortherapie angestrebt werde.

Die Kontraindikationen von Burosumab gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] wieder.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Kyowa Kirin. CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 05.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab (Überschreitung 50 Mio. €-Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis < 17 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/788>.
3. Destatis. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
4. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. Eur J Endocrinol 2009; 160(3): 491–497. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0818>.
5. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol 2016; 174(2): 125–136. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0515>.
6. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(3). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz203>.
7. Ariceta G, Beck-Nielsen SS, Boot AM et al. The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 304. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02882-4>.
8. Bundesamt für soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 2023 [online]. 2026 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
9. Dgpaed. S1-Leitlinie Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. 2022.
10. Uday S, Shaw NJ, Mughal MZ et al. Monitoring response to conventional treatment in children with XLH: Value of ALP and Rickets Severity Score (RSS) in a real world setting. Bone 2021; 151: 116025. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116025>.
11. Böckmann I, Haffner D. The Diagnosis and Therapy of XLH. Calcif Tissue Int 2025; 116(1): 66. <https://doi.org/10.1007/s00223-025-01374-w>.

12. Hormosan Pharma. Reducto-spezial - Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 29.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009975>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 31.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8666/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_TrG.pdf.
14. Theramex Ireland. Alfacalcidol Theramex Weichkapseln - Fachinformation [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023799>.
15. Bergmann E, Ellert U, Eis D et al. Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Robert Koch-Institut; 2009.
16. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 31.08.2026]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1>.