

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 4 A

X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab (Crysvita®).....	27
4.2.2.1.1 Patientenpopulation.....	28
4.2.2.1.2 Intervention.....	29
4.2.2.1.3 Komparator.....	29
4.2.2.1.4 Endpunkte.....	29
4.2.2.1.5 Studientyp.....	31
4.2.2.1.6 Studiendauer.....	31
4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	64
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	67
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	69
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	72
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	75
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	75
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	79
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.1	Darstellung der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.....	92
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	179
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	179
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	184
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	184
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	186
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	192
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	193
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	193

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	193
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	194
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	194
4.7	Liste der eingeschlossenen Studien.....	196
4.8	Referenzliste.....	197
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		202
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		209
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		213
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		224
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		254

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Morbiditäts-Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.....	18
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Burosumab in der Therapie der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren	30
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention.....	32
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention.....	32
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Burosumab als Intervention	33
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Burosumab als Intervention	34
Tabelle 4-7: Übersicht aller erhobenen Endpunkte für Kinder im Alter von 1 – 14 Jahren mit XLH aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002	43
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	71
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	73
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-31: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002	93
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP, BALP) – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und der Knochenmineralisierung (ALP, BALP) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab	96
Tabelle 4-39: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung der Rachitis und der Knochenmineralisierung	97
Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	99
Tabelle 4-41: Responder-Analyse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) der Studie UX023-CL201.....	102

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Veränderung der Knochenmineralisierung (ALP, BALP) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	104
Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL205.....	107
Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP) unter konventioneller Therapie – UX023-CL002	109
Tabelle 4-45: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002	111
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Veränderung der biochemischen Parameter – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der biochemischen Parameter in weiteren Untersuchungen mit Burosumab.....	115
Tabelle 4-48: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung der biochemischen Veränderungen	116
Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Veränderung der biochemischen Parameter – UX023-CL201.	117
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Veränderung der biochemischen Parameter – UX023-CL205.	120
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Veränderung biochemischen Parameter unter konventioneller Therapie – UX023-CL002	122
Tabelle 4-52: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002	124
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe in weiteren Untersuchungen mit Burosumab	127
Tabelle 4-55: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung des Wachstums	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Stehhöhe unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	130
Tabelle 4-57: Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	133
Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Stehhöhe/Liegelänge unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL205.....	134
Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Veränderung des Wachstums unter konventioneller Therapie – UX023-CL002.....	137
Tabelle 4-60: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002	138
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gehfähigkeit (6MWT) – weitere Untersuchungen ..	141
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab.....	141
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gehfähigkeit (6MWT) in Metern unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	143

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab	149
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [ITT-Analyse-Set] – UX023-CL201.....	151
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [<i>Baseline Global Functioning Scale Normative Score < 40: abnormal</i>] – UX023-CL201.....	156
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [<i>Baseline Global Functioning Scale Normative Score ≥ 40: normal</i>].....	161
Tabelle 4-69: Operationalisierung von SF-10 Kindergesundheitsfragebogen – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-10 in weiteren Untersuchungen mit Burosumab.....	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse des kinderspezifischen Lebensqualitätsfragebogens (SF-10) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201	168
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Nebenwirkungen (Sicherheit) – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (Sicherheit) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab	173
Tabelle 4-74: Patienten mit UEs in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205.....	174
Tabelle 4-75: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT).....	175
Tabelle 4-76: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden.....	185
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	193
Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen	196
Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in EMBASE.....	203
Tabelle 4-80: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in MEDLINE	204
Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in Cochrane.....	205
Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in EMBASE	206

Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in MEDLINE.....	207
Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in Cochrane .	208
Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in clinicaltrials.gov	209
Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trials Register (EU-CTR).....	210
Tabelle 4-87: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	210
Tabelle 4-88: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in Pharmnet.Bund.....	210
Tabelle 4-89: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in clinicaltrials.gov	211
Tabelle 4-90: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trials Register (EU-CTR).....	211
Tabelle 4-91: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	212
Tabelle 4-92: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in Pharmnet.Bund.....	212
Tabelle 4-93: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	215
Tabelle 4-94: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT.....	216
Tabelle 4-95: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	217
Tabelle 4-96: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	218
Tabelle 4-97: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen	220
Tabelle 4-98: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-99: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-100: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen	223

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL201 nach CONSORT	225
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL205 nach TREND.....	238
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL002 nach STROBE.....	247
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL201	255
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL205.....	268
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL002.....	278
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	292

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	67
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Pädiatrische Studien mit Burosumab	78
Abbildung 4-4: Studienschema der Studie UX023-CL201 [5]	90
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	113
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	125
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	139
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	146
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	166
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	178

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz (engl.: <i>six-minute-walk-test</i>)
ALP	Alkalische Phosphatase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl.: <i>analysis of covariance</i>)
BALP	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
CDC	<i>Center of disease control and prevention</i>
COMP	Committee of Orphan Medicinal Products
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Registry</i>
FGF23	Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
GEE	<i>Generalized estimation equation</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ^{‘g}	Hedges‘g
IgG	Immunglobulin G
iPTH	Intakt-Parathormon
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KRN23	Synonym für Burosumab
MAR	Behandlung fehlender Werte (engl.: <i>missing at random</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>

MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom
PODCI	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
POSNA	<i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PTH	Parathormon
Q2W/Q4W	2-/4-wöchiges Behandlungsregime [(<i>quaque</i>) every two weeks]
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (engl.: <i>randomized controlled trial</i>)
RGI-C	<i>Radiographic Global Impression of Change</i>
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
s.c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (engl.: <i>Statistical Analysis Plan</i>)
SF-10	<i>Short form 10</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl.: <i>System Organ Class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TmP	Maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Untere Grenze des Normbereichs (engl.: <i>upper limit normal</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>

XLH	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (engl.: <i>X-linked hypophosphatemia</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Zielsetzung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) in der zugelassenen Formulierung und Dosierung bei der XLH gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Bei der XLH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die schwerwiegende Behinderungen zur Folge hat.

Bei Burosumab handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 15. Oktober 2014 (EU/3/14/1351), nach der Verfahrensordnung (EG) Nr. 141/2000 [1]). Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf der Grundlage der pivotalen Zulassungsstudien und im Verhältnis zum Studienkomparator nachzuweisen.

Laut Anwendungsgebiet ist Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung angezeigt [2]. Zur vereinfachten Darstellung wird im weiteren Verlauf des Dossiers die Zielpopulation als „Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren“ bezeichnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich das Skelett in der Wachstumsphase befinden muss.

Die X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie ist die am häufigsten auftretende erbliche Form der Rachitis und ist durch eine Störung der renalen Phosphatreabsorption, defekter Knochenmineralisierung und der Epiphysen (Wachstumsfugen) gekennzeichnet. XLH wird durch eine X-chromosomal lokalisierte sogenannte Funktionsverlustmutation (meist in der Region Xp 22.1 - Xp 22.2) des *PHEX*-Gens (phosphatregulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom) verursacht [3, 4].

Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen Aktivität hemmt. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wieder her. Die Produktion von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ wird gesteigert, was wiederum die Darmabsorption von Calcium und Phosphat erhöht. Gemeinsam verbessern diese Maßnahmen den Serumphosphatspiegel und die Knochenmineralisierung. Burosumab greift direkt in den Signalweg ein, hemmt die pathologisch erhöhte

Phosphatausscheidung und stellt die Regulation der Mineralisierung des gesamten Skelettes wieder her. Burosumab stellt die einzige kausale Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren dar und deckt einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf ab [2].

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die für die Zulassung von Burosumab relevanten Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 zugrunde gelegt. Als Vergleich dient hierbei die historische Langzeitstudie UX023-CL002.

Bei der UX023-CL201 handelt es sich um eine offene, einarmige, randomisierte, multizentrische Dosis-Eskalationsstudie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Burosumab bei Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht. Die Nachbeobachtungsphase ist derzeit noch nicht abgeschlossen [5-7].

Bei der UX023-CL205 handelt es sich ebenfalls um eine offene, einarmige, multizentrische Dosis-Eskalationsstudie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Burosumab bei Kinder im Alter von 1 – 4 Jahren untersucht [8-10].

Bei der UX023-CL002 handelt es sich um eine retrospektive, multinationale, multizentrische Studie zur Charakterisierung der Rachitissymptomatik/Knochenveränderungen von Patienten, die eine konventionelle Therapie mit oralen Phosphat- und aktiven Vitamin D erhalten haben. Die Studie dient als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie UX023-CL201, da es keine Daten gibt, die mit ausreichender Evidenz darstellen, welche Verbesserung/Auswirkung eine langjährige Phosphat- und Vitamin-D-Substitution auf Patienten mit XLH hat. Der Vergleich der Burosumab-Behandlung mit einer historischen Kontrolle im Rahmen eines historischen Vergleichs stellt die bestmögliche Evidenz dar und war auch Grundlage der Zulassungsentscheidung [11-13].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden zunächst Studien im RCT-Design, sofern sie ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von Burosumab durchgeführt wurden.

Da für Kinder mit XLH keine abgeschlossene RCT-Studie vorliegt, wurde für diese Patientenpopulation auch Studien außerhalb des RCT-Designs eingeschlossen, sofern diese die restlichen Kriterien erfüllen (s. Abschnitt 4.3.2).

Ausgeschlossen wurden Studien, die die hier genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, für die keine Volltextpublikation oder kein Studienregistereintrag mit primären Ergebnissen vorlag oder bei denen es sich um eine Mehrfachpublikation handelte. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind detailliert in Abschnitt 4.2.2.3 dargestellt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte für jede der eingeschlossenen Studien sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene einzeln beschrieben und bewertet. Bei den Studien, die nicht dem RCT-Design entsprechen (UX023-CL201, UX23-CL205 und UX023-CL002), muss generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, da es sich um zwei offene, einarmige Studien und eine retrospektive Langzeitstudie handelt.

In Anhang 4-F bzw. in dem Abschnitt 4.3.2.3.2.2 (Verzerrungspotential auf Studienebene) sowie in dem Abschnitt 4.3.2.3.3 (Verzerrung auf Endpunktebene) ist die Beurteilung des Verzerrungspotentials detailliert dargestellt.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab wurde im Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich auf Basis klinisch- und patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Als Grundlage dienen die Studienberichte sowie weitere Analysen, die speziell für das vorliegende Dossier durchgeführt wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Therapieergebnisse einer Burosumab-Behandlung des familiären Phosphatmangels hervorgerufen durch einen FGF23-Defekt bei Kinder im Alter von 1 - 17 Jahren basieren auf zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) und einer historischen Vergleichsstudie (UX023-CL002).

In die Studie UX023-CL201 wurden an XLH erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren eingeschlossen. Kinder mit XLH im Alter von 1 – 4 Jahren wurden in die Studie UX023-CL205 eingeschlossen. Die retrospektive Studie UX023-CL002, welche im Rahmen der Zulassung und daher auch für das vorliegende Dossier als historische Kontrolle herangezogen wurde, schloss Patienten ein, die eine konventionelle Therapie, das heißt eine Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D, erhalten haben. Hierbei wurden die Auswirkungen auf das Skelett untersucht und – sofern vorhanden – klinische Parameter, die zu bestimmten Zeitpunkten erhoben wurden, ausgewertet.

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch nicht für die XLH-Therapie geeignet. Es handelt sich um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels, die erwartungsgemäß im Verlauf einer Studiendauer von 40 – 64 Wochen nicht zum Tode führt. Die Mortalität wurde in beiden Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. In beiden Studien trat kein Todesfall während der Studiendauer ein.

Morbidität

Die Bewertung von Burosumab erfolgte anhand der beiden einarmigen zulassungsrelevanten Studien UX023-CL201 und UX023-CL205. Tabelle 4-1 zeigt in einer Übersicht die zugrundeliegenden Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität der beiden pivotalen Zulassungsstudien.

Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Morbiditäts-Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 - 4 Jahre) Woche 40
Veränderung der Rachitissymptomatik			
<i>Rickets Severity Scale (RSS) Score</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	-1,17 [-1,70; -0,64]	-1,00 [-1,22; -0,79]	-1,73 [-2,03; -1,44]
p-Wert	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	-1,26 [-1,86; -0,66]	-1,18 [-1,77; -0,58]	-1,62 [-2,52; -0,71]
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	-1,85 [-2,37; -1,33]	-1,44 [-1,70; -1,19]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt.
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	-2,82 [-3,80; -1,84]	-2,33 [-3,22; -1,44]	
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	1,72 [1,48; 1,96]	1,56 [1,34; 1,78]	2,33 [2,16; 2,51]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	2,04 [1,96; 2,12]	2,06 [1,92; 2,20]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
Veränderung der Knochenmineralisierung			
<i>Alkalische Phosphatase (ALP)</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	-79,4 [-118,74; -40,06]	-113,9 [-148,22; -79,58]	-213,08 [-239,60; -186,55]
p-Wert	0,0003	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	-0,78 [-1,35; -0,22]	-1,12 [-1,72; -0,52]	-1,37 [-2,24; -0,50]
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	-106,3 [-152,90; -59,70]	-144,4 [-184,02; -104,78]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	0,0002	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	-1,12 [-1,85; -0,39]	-1,54 [-2,33; -0,75]	
Veränderung der biochemischen Parameter			
<i>Serumphosphat-Level</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	0,30 [0,24; 0,36]	0,32 [0,26; 0,38]	0,31 [0,24; 0,39]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
H'g [95 %-KI]	2,27 [1,56; 2,98]	2,26 [1,54; 2,98]	2,31 [1,28; 3,34]
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	0,34 [0,26; 0,42]	0,36 [0,27; 0,45]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	2,99 [1,98; 4,00]	3,02 [1,99; 4,06]	

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 - 4 Jahre) Woche 40
<i>1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	28,27 [16,43; 40,11]	23,58 [13,67; 33,49]	11,78 [5,26; 18,37]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	0,0004
H'g [95 %-KI]	1,48 [0,86; 2,09]	1,20 [0,61; 1,79]	0,81 [-0,02; 1,63]
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	32,09 [20,43; 43,75]	26,85 [14,98; 38,72]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	0,0002	
H'g [95 %-KI]	1,93 [1,10; 2,76]	1,43 [0,67; 2,20]	
Veränderung des Wachstums			
<i>Stehhöhe (Z-Score)</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	0,17 [0,09; 0,25]	0,19 [0,09; 0,29]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab
p-Wert	< 0,0001	0,0002	
H'g [95 %-KI]	0,18 [-0,39; 0,75]	0,16 [-0,38; 0,71]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	0,21 [0,10; 0,31]	0,19 [0,05; 0,32]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	0,0001	0,0063	
H'g [95 %-KI]	0,25 [-0,45; 0,94]	0,18 [-0,50; 0,85]	
<i>Wachstumsgeschwindigkeit</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	0,96 [0,26; 1,65]	0,71 [-0,04; 1,47]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab
p-Wert	0,0088	0,0626	
H'g [95 %-KI]	0,68 [0,11; 1,25]	0,54 [-0,02; 1,11]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	1,69 [1,03; 2,35]	1,08 [0,04; 2,13]	Keine differenzierte Darstellung des Schweregrads erfolgt
p-Wert	< 0,0001	0,0416	
H'g [95 %-KI]	1,21 [0,47; 1,95]	0,75 [0,05; 1,44]	
Veränderung der Gehfähigkeit			
<i>6-Miunten-Gehdistanz (6MWT) (ITT-Population)</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	32,68 [13,45; 51,91]	52,67 [35,39; 69,95]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0009	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	0,46 [-0,12; 1,03]	0,73 [0,17; 1,29]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	48,62 [26,57; 70,67]	55,82 [30,61; 81,02]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	0,86 [0,13; 1,59]	0,94 [0,22; 1,65]	
<i>6-Miunten-Gehdistanz (6MWT) (Abnormal range: < 80 %)^a</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	82,89 [62,14; 103,64]	95,54 [72,02; 119,06]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	1,31 [0,45; 2,17]	1,40 [0,56; 2,24]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	79,15 [58,29; 100,01]	91,62 [68,73; 114,50]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	1,31 [0,45; 2,17]	1,40 [0,56; 2,24]	

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 40	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre) Woche 64	UX023-CL205 (1 - 4 Jahre) Woche 40
Veränderung der funktionellen Behinderung und Schmerz			
<i>Sport und körperliche Funktion (ITT-Population)</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	8,74 [4,82; 12,66]	7,74 [2,58; 12,91]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0033	
H'g [95 %-KI]	0,64 [0,07; 1,21]	0,45 [-0,11; 1,00]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	9,96 [4,53; 15,39]	8,62 [0,98; 16,25]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0003	0,0270	
H'g [95 %-KI]	0,77 [0,05; 1,49]	0,50 [-0,19; 1,18]	
<i>Schmerz und Wohlbefinden (ITT-Population)</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	7,37 [2,51; 12,22]	Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Burosumab	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	0,0029		
H'g [95 %-KI]	0,53 [-0,04; 1,09]		
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	12,94 [6,88; 19,00]	10,57 [3,71; 17,44]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0025	
H'g [95 %-KI]	1,04 [0,30; 1,79]	0,72 [0,02; 1,41]	
<i>Sport und körperliche Funktion (Baseline Global Functional Scale normative Score <40: abnormal)^b</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	15,53[10,25; 20,81]	13,55 [4,32; 22,77]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0040	
H'g [95 %-KI]	1,27 [0,41; 2,12]	0,69 [-0,07; 1,46]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	15,82 [10,20; 21,44]	13,47 [2,58; 24,37]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0154	
H'g [95 %-KI]	1,15 [0,23; 2,06]	0,61 [-0,21; 1,43]	
<i>Schmerz und Wohlbefinden (Baseline Global Functional Scale normative Score <40: abnormal)^b</i>			
MWD _G (B-P) [95 %-KI]	20,32 [14,17; 26,46]	13,91[3,88; 23,95]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	0,0066	
H'g [95 %-KI]	1,67 [0,76; 2,58]	0,76 [-0,01; 1,54]	
MWD _H (B-P) [95 %-KI]	23,56[17,99; 29,12]	18,61 [9,59; 27,62]	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
H'g [95 %-KI]	2,07 [1,00; 3,14]	1,12 [0,25; 1,99]	
Statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.2.3.3: MWD _G : Mittelwertdifferenz der Primäranalyse der gesamten Studienpopulation, MWD _H : Mittelwertdifferenz der Primäranalyse der High-RSS-Untergruppe (RSS Total Score ≥ 1,5), (B-P): Baseline zu Post-Baseline (Woche 40 bzw. 64), [95 %-KI]: 95 %-Konfidenzintervall, H'g: Hedges'g, ^a Untergruppe mit einer größeren abnormalen Gefähigkeit basierend auf dem prozentualen Ausgangswert der prognostizierten 6-Minuten-Gehdistanz-Test ^b Untergruppe mit einem größeren Grad der Gesamtbeeinträchtigung basierend auf den POSNA-PODCI Gesamtscore Ausgangswert			

Verbesserung der Rachitissymptomatik (RSS- und RGI-C- Score)

In den beiden zulassungsrelevanten Studien führte die Behandlung mit Burosumab zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Rachitissymptomatik und Normalisierung der Ausgangswerte. Der Schweregrad der Rachitissymptomatik der Kinder (Kinder im Alter von 1 -12 Jahren), die sich im Wachstum befanden, wurde mittels RSS- und RGI-C-Score bestimmt.

In der Analyse des Wirksamkeitsendpunktes wurde der RSS-Gesamtscore signifikant um -1,00 von Baseline zu Woche 64 verbessert ($p < 0,0001$, GEE-Modell, H'g [95 %-KI]: -1,18 [-1,77; -0,58]). Eine deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik konnte ebenfalls mit der RGI-C-Methode von 1,56 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) zu Woche 64 gezeigt werden. Die RGI-C-Ergebnisse ergänzen die RSS-Ergebnisse und zeigen, dass die stärkste Verbesserung der Rachitissymptomatik mit der Burosumab-Behandlung in der Untergruppe der schweren Rachitis zu verzeichnen waren. Bei der differenzierten Darstellung anhand des RSS-Schweregrades (High RSS und Low RSS) wird deutlich, dass sowohl in der RSS- als auch in der RGI-C-Methode Kinder mit einem schwereren Erkrankungsbild (High RSS) deutlich mehr unter der Behandlung mit Burosumab profitiert haben.

Auch die RSS-Bewertung der Studie UX023-CL205 (Kinder im Alter von 1 – 4 Jahren) zeigt, dass eine Burosumab-Behandlung von 40 Wochen zu einer erheblichen Reduktion des Rachitis-Schweregrades führt (mittlere Änderung: -1,73, $p < 0,0001$, ANCOVA-Modell, H'g [95 %-KI]: -1,62 [-2,52; -0,71]). Die mittleren RSS-Gesamtwerte lagen bei 2,92 bei Baseline und 1,19 in Woche 40. Die RSS-Ergebnisse wie auch die Ergebnisse des RGI-C demonstrieren eine Verbesserung der Rachitissymptomatik durch die Burosumab-Behandlung. Ebenso konnte mit Hilfe der RGI-C-Methode bereits eine substantielle Heilung der Rachitissymptomatik gezeigt werden (mittlere Änderung: 2,33, $p < 0,0001$). Heilung bedeutet in diesem Zusammenhang eine Verbesserung der röntgenologischen Anomalien und nicht, dass eine vollständige Heilung der XLH beobachtet wurde. Der Unterschied des Endpunktes RSS war sowohl in der Studie UX023-CL201 als auch in der Studie UX023-CL205 klinisch relevant.

Verbesserung der Knochenmineralisierung (ALP und BALP)

Die Alkalische Phosphatase wie auch die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BALP) sind Indikatoren zur Bestimmung des Knochenaufbaus. Hohe extrazelluläre Konzentrationen von ALP und BALP weisen auf eine gestörte Knochenhomöostase und Knochenmineralisierung hin. Sie sind Ausdruck einer pathologisch gesteigerten Osteoblastenaktivität und führen bei Kindern zu Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen zu Osteomalazie. Eine Dysregulation von ALP und BALP wurde mit der XLH in Verbindung gebracht. Der Unterschied ist in beiden Studien signifikant als auch klinisch relevant (siehe Abschnitt 4.2.5.1).

Verbesserung der für die XLH relevanten biochemischen Parameter

In den Studien konnte gezeigt werden, dass die Burosumab-Behandlung das Serumphosphat-Level sowohl signifikant als auch klinisch relevant erhöht. Nach Behandlungsbeginn mit Burosumab erhöhten sich die Serumphosphat-Level um mehr als 0,30 mmol/l und erreichten im Laufe der Studie einen Normwert von 1,08 mmol/l. In der historischen Kontrolle veränderte eine orale Phosphatsubstitution den Serumphosphatspiegel dagegen kaum. Die Behandlung mit Burosumab erhöhte ebenfalls die Serumspiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin-D signifikant. In der Studie UX023-CL201 war der Unterschied zudem klinisch relevant.

Verbesserung des Wachstums

In der High-RSS-Untergruppe der Studie UX023-CL201 erhöhte die Burosumab-Behandlung bis Woche 64 die Wachstumsgeschwindigkeit signifikant von 5,05 cm/Jahr in den 2 Jahren vor Studienbeginn auf 6,16 cm/Jahr (mittlere Änderung: 1,08, $p = 0,0416$, ANCOVA-Modell) und den Stehhöhen-Z-Score von -2,14 bei Baseline auf -1,96 (mittlere Änderung: 0,19, $p < 0,0063$, GEE-Modell). Die mittlere Stehhöhe/Liegelänge der Studie mit Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren (UX023-CL205), ausgedrückt als Perzentil für Alter und Geschlecht und Z-Score, tendieren dazu, abzunehmen. Die Veränderung des Z-Scores von Baseline zu Woche 40 war statistisch nicht signifikant. Diese Bewertungen mit einer solch kleinen Probandenanzahl und einer relativ kurzen Expositionsdauer zeigten erhebliche Variabilität.

Gehfähigkeit

Gangstörungen sind ein häufiges klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH. Zurückzuführen ist diese Störung auf eine Reihe von Folgeerscheinungen der XLH, wie Knochendeformationen mit Achsenfehlstellungen, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie die eingeschränkte Muskelfunktion aufgrund der Hypophosphatämie. Die Knochendeformation in den unteren Extremitäten und die Achsenfehlstellung, die mit der XLH assoziiert sind, können als „watschelndes“ und anormales Gangbild beobachtet werden. Die Muskel- und Skelettauswirkungen der Hypophosphatämie können sich durch verminderte Kraft, Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen und erhöhte Steifigkeit äußern, die die Gehfähigkeit und andere grobmotorische Funktionen beeinflussen. Die Burosumab-Behandlung verbesserte die Gehfähigkeit signifikant. Die Distanz von Baseline (479,92 m) wurde um 52,67 m signifikant ($p < 0,0001$) zu Woche 64 verbessert. Für die betrachteten RSS-Untergruppen konnten ähnliche mittlere Änderungen zu Woche 64 beobachtet werden (High RSS: 55,82 m, $p < 0,0001$, GEE-Modell, H_g [95 %-KI]: 0,94 [0,22; 1,65]; Low RSS: 50,27 m, $p < 0,0001$, GEE-Modell). In der < 80 % Untergruppe, die durch eine abnormale Gehfähigkeit gekennzeichnet ist, stieg die in dem 6MWT gelaufene Distanz von einem Mittelwert von 424,64 m zu Baseline auf 509,86 m in Woche 64 (mittlere Änderung: 95,54 m, $p < 0,0001$, GEE-Modell, H_g [95 %-KI]: 1,40 [0,56; 2,24]). In der ≥ 80 % Untergruppe, welche eine nahezu normale Gehfähigkeit zeigte, waren Veränderungen der Gehstrecke im 6MWT statistisch nicht signifikant (mittlere Änderung: 16,88, $p = 0,1777$, GEE-Modell). Diese Gruppe kann daher als interne Kontrollgruppe definiert werden.

Sport/Funktions- und Schmerzskala (POSNA/PODCI)

Die Burosumab-Behandlung führte zu einer Verbesserung der funktionellen Behinderung und des Schmerzes. Gegenüber den Ausgangswerten zeigten Patienten der Studie UX023-CL201 Zuwächse auf der Skala „Sport und körperliche Funktion“ und „Schmerz und Wohlbefinden“. Durchschnittswerte für diese Skalen bei Baseline lagen deutlich unter dem normativen Mittelwert der gesunden Bevölkerung (= 50) und der unteren Grenze des Normbereichs (= 40). Die Burosumab-Behandlung für 64 Wochen erhöhte die Werte der Skala „Sport und körperliche Funktion“ um 7,74 in der Gesamtbetrachtung ($p = 0,0033$, GEE-Modell). Ähnlich erhöhten sich die Werte der Schmerz- und Wohlbefinden-Skala nach 64 Wochen von 5,6 in der Betrachtung der Gesamtpopulation ($p = 0,0536$, GEE-Modell) und 10,57 in der High-RSS-Untergruppe ($p = 0,0025$, GEE-Modell). Für Kinder mit einer größeren Funktionsbeeinträchtigung zu Baseline (*Global Functioning Scale*-Werte < 40 : abnormal) erhöhten sich die Skalenwerte für Sport und körperliche Funktion um 13,55 ($p = 0,0040$, GEE-Modell) und die Schmerz- und Wohlbefinden-Skalenwerte um 13,91 ($p = 0,0066$, GEE-Modell) bis Woche 64.

Ergebnisse des Vergleichs der Burosumab-Behandlung mit der konventionellen Therapie

Derzeit sind keine zugelassenen Therapien gegen XLH verfügbar, die bei den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen einer übermäßigen Aktivität von FGF23 ansetzen und somit direkt in den Signalweg eingreifen. Die derzeit bestehende Therapie zur Behandlung der XLH ist die konventionelle Therapie mit einer oralen Phosphat- und Vitamin-D-Substitution. Die retrospektiven, nicht-interventionelle Studie UX023-CL002 wurde zum Vergleich und zur Beurteilung der Zulassungsstudie UX023-CL201 herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderung unter einer konventionellen Therapie abzubilden. Der Vergleich der Burosumab-Behandlung mit einer unadjustierten historischen Kontrolle stellt trotz des hohen Verzerrungspotentials die bestmögliche Evidenz dar. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudie führt die Behandlung mit Burosumab zu statistisch signifikanten und zuvor noch nicht erreichten Verbesserung der Rachitissymptomatik (RSS- und RGI-C-Methode). Die Burosumab-Behandlung führt zur signifikanten Verbesserung des Serumphosphat-Levels sowie der Knochen- und Dentinmineralisierung. Der Z-Score zeigt, dass in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren unter konventioneller Therapie keine mittlere Änderung der Stehhöhe im Sinne eines Aufholwachstums beobachtet werden konnte. Im Vergleich konnte eine Verbesserung des Wachstums bereits nach 64 Wochen Burosumab-Behandlung aufgezeigt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des in der Pädiatrie üblichen SF-10 gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogens ermittelt. Der mittlere *Physical Summary*

Score (PHS-10) betrug bei Baseline 41,57, zu Woche 40 49,24 und 47,41 in Woche 64 (mittlere Änderung: 5,83, $p = 0,0300$). Der mittlere *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) betrug bei Baseline 53,37, in Woche 40 55,76 und blieb in Woche 64 mit 52,85 nahezu unverändert. Die mittleren körperlichen Werte zeigten eine Verbesserung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren psychosozialen Werte nur leicht zunahmen.

Sicherheit

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames, gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Anhand der Ergebnisse der Studie UX023-CL201 und UX023-CL205 ergaben sich keine Hinweise für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs). Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Schmerzen in den Extremitäten, Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgien, Erytheme an der Injektionsstelle, Pyrexie und oropharyngeale Schmerzen. Diese UEs waren jedoch nur leicht oder moderat ausgeprägt. Bei Kindern typisch sind allerdings Ergebnisse wie Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie, diese sind also nicht notwendigerweise therapieassoziiert. Auch Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. 17 Patienten der Studie UX023-CL201 ($N = 26$) hatten Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise als Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die häufigsten Therapie-assoziierten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle. 10 Probanden (39 %) der Studie UX023-CL201 und 3 Probanden (23 %) der Studie UX023-CL205 erlebten Reaktionen an der Injektionsstelle, die jedoch nur leicht ausgeprägt waren. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle dauerten ca. ein bis zwei Tage. Während der gesamten Behandlungsdauer hatten diese Probanden maximal zwei Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Vorkommnisse wurden von den Prüfarzten als allgemeine lokale Reizungen und nicht als schwere Überempfindlichkeitsreaktionen angesehen. Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hautausschlag, (allergische) Dermatitis, Kontaktdermatitis und Urtikaria. Alle genannten Ereignisse waren mild oder moderat. Der Hautausschlag war innerhalb von ein bis sieben Tagen abgeklungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Burosumab ist das erste Arzneimittel, das für Kinder mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie entwickelt wurde und das als Antikörpertherapie an der Ursache der Erkrankung ansetzt, indem es das Protein FGF23 bindet, seine renale Aktivität hemmt und somit die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus dem Primärharn wiederherstellt [2]. Es handelt sich bei Burosumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der

medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Der medizinische Zusatznutzen von Burosumab wird deutlich in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 mit an XLH erkrankten Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren gezeigt. In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik (verringerte Wachstumsgeschwindigkeit/Kleinwuchs, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen, geringere Lebensqualität). Die unerwünschten Ereignisse zeigen keine auffälligen unerwünschten Ereignisse und ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D, die schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine Nephrokalzinose und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zur Folge haben kann. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar und setzt dort an, wo die Erkrankung entsteht. Aufgrund der raschen Normalisierung der Mineral- und Vitamin-Dysregulation und der damit verbundenen normalisierten Knochenmineralisierung kommt es zur Rückbildung skelettaler Veränderungen der Knochen und Gelenkschmerzen. Auch der Zahnstatus sollte sich so verbessern. Die Lebensqualität durch die Verringerung der Schmerzen und Bewegungseinschränkungen steigt deutlich an. Die Initiierung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative (eine der Voraussetzungen für die Teilnahme am Arzneimittel-Härtefallprogramm) und zeigt, dass Burosumab eine erhebliche Versorgungslücke schließt. Insgesamt wird durch die oben aufgeführten Gründe ein beträchtlicher Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung der XLH abgeleitet.

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.

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 (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs Burosumab (Crysvita[®]), welches zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) angezeigt ist. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Burosumab (Crysvita[®]) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens mit Burosumab (Crysvita[®]) zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Wachstumsphase mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren (< 18 Jahre) in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Die **Intervention** ist Burosumab, ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt [2].

Die Bestimmung der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** ist für die Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002).

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet XLH betrachtet. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Mortalität wird in beiden Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.

Die Nutzenbewertung für Burosumab erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr **zugrundeliegenden Studien (Studientypen)**. Bei der UX023-CL205-Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie der Phase II von Burosumab bei Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren mit XLH. Die zweite zulassungsbegründenden, pädiatrischen Studie UX023-CL201 ist eine offene, nicht-kontrollierte, multizentrische Dosis-Eskalationsstudie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Burosumab bei XLH-erkrankten Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht. Zum Vergleich der Studie UX023-CL201 wurde die retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Studie zur Charakterisierung der skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie, die aus oralem Phosphat und Vitamin D besteht.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab (Crysvita®)

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Burosumab (Crysvita®) auf der Grundlage der die Zulassung begründenden Studien. Es werden die für die Zulassung relevanten pädiatrischen Studien UX023-CL201 (NCT02163577; EudraCT 2014-000406-35) und UX023-CL205 (NCT02750618) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Burosumab (KRN23; Crysvita®) im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Studie UX023-CL002 dient hierbei als Kontrolle der Studie UX023-CL201 um die Auswirkungen einer konventionellen Therapie mit der Gabe von oralem Phosphat und aktiven Vitamin D darzustellen.

Darüber hinaus wird eine ergänzende systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt, um die vorhandene Evidenz für Burosumab im pädiatrischen Anwendungsgebiet vollständig abzubilden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1. Im vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. In der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS = Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design [14]) berücksichtigt werden:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie (Komparator)
- Endpunkte
- Studientyp/-dauer

Allgemeine Angaben und Einschätzungen zu diesen Parametern in Bezug auf die Therapie der XLH werden im Folgenden dargestellt.

4.2.2.1.1 Patientenpopulation

In der Regel sollen für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie mit Patienten mit gesicherter Diagnose eingeschlossen werden. Die XLH ist assoziiert mit einer Mutation im *PHEX*-Gen. Das PHEX-Protein spielt eine große Rolle bei der Mineralisierung von Osteoblasten. Durch die Mutation wird die Aktivität einer Endopeptidase verringert, die normalerweise einen phosphaturischen Faktor (FGF23) inaktiviert [15]. Der dadurch erhöhte FGF23-Spiegel hemmt den für die Phosphatrückresorption wichtigen Natrium-Phosphat-Kotransporter (NaPi-2). Zusätzlich blockiert FGF23 die Hydroxylierung von 25-Hydroxy-cholecalciferol [25-OH-Vitamin D] zu 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, womit im Fall einer Hypophosphatämie die reaktiv gesteigerte Synthese von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ ausbleibt. Trotz ausgeprägter Hypophosphatämie lassen sich im Serum häufig normale Konzentrationen an 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ nachweisen. Das herabgesetzte Calcium-Phosphat-Produkt im Serum führt zu Rachitissymptomen (bei Kindern) und Osteomalazie (bei Erwachsenen) [15, 16].

Eingeschlossen werden XLH-Patienten im Alter von 1 – 17 Jahren, die sich im skelettalen Wachstum befinden. Weiter müssen röntgenologische Hinweise auf eine Knochenerkrankung vorliegen.

4.2.2.1.2 Intervention

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab werden nur Studien eingeschlossen, die Burosumab als Intervention benennen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Burosumab beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht und die normale Erhaltungsdosis beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht. Burosumab wird alle zwei Wochen verabreicht. Die Maximaldosis liegt bei 90 mg. Die zu applizierenden Dosen sollten auf die nächsten 10 mg gerundet werden [2].

4.2.2.1.3 Komparator

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Im Anwendungsgebiet XLH existiert keine zugelassene kausale Therapie. Der hohe medizinische Bedarf und die fehlenden therapeutischen Alternativen werden durch die Bestätigung des Arzneimittel-Härtefallprogramms durch das Paul-Ehrlich-Institut unterstrichen.

Um die vorhandene Evidenz von Burosumab vollständig abzubilden, wird keine Einschränkung bezüglich des Komparators vorgenommen.

Die derzeitige Behandlung von Kindern mit XLH nach Angaben der Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. ist eine Phosphatsubstitution. Um die durch die Phosphatsubstitution bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die Leitlinie zusätzlich eine Vitamin-D-Substitution [17, 18].

4.2.2.1.4 Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für die Erkrankung patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse). In der folgenden Tabelle 4-2 sind die für die Darstellung von Burosumab in der pädiatrischen Population relevanten Endpunkte dargestellt. Begründungen für die Relevanz und Validität der einzelnen Endpunkte erfolgen im Abschnitt 4.3. Aufgrund des Alters gibt es Abweichungen bei der Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte der pädiatrischen XLH-Patienten.

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Burosumab in der Therapie der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiele für Erhebung/Messinstrument
Mortalität	
Im Rahmen der Sicherheit erhoben	-
Morbidität	
Veränderung der Rachitis	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rickets Severity Scale (RSS) Score</i> • <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i> • Alkalische Phosphatase (ALP) [U/L] • Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BALP) [ug/L]
Veränderung biochemischer Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • Serumphosphat-Level [mmol/l] • 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level (aktives Vitamin D) [pg/ml] • Rückresorption von Phosphat (TmP)/glomeruläre Filtrationsrate (GFR) Quotient (= Phosphatreabsorption) [mg/dl]
Stehhöhe und Wachstumsgeschwindigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Stehhöhe/Liegelänge: cm, z-Score, Perzentile • Wachstumsgeschwindigkeit: [cm/Jahr]
Gehfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Six-Minute-Walk-Test (6MWT)</i> [m]
Funktionelle Behinderung und Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pediatric Orthopedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI)</i>
Lebensqualität	
Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Short Form (SF-10)</i>
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad 3 oder höher: Grad 3: Unterbrechung von täglichen Aktivitäten des Patient (Therapie/Behandlung erforderlich) Grad 4: Sterberisiko Grad 5: Tod	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Veränderungen der Vitalfunktionen und des Elektrokardiogramms (EKG) im Laufe der Zeit

4.2.2.1.5 Studientyp

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab erfolgt auf Grundlage der zulassungsrelevanten Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002. Um den Studienpool vollständig abzubilden, wird auch nach Studien höherer und/oder anderer Evidenzstufen mit Burosumab als Intervention gesucht.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert worden sind.

4.2.2.1.6 Studiendauer

Es wird keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen, wobei in der Vergangenheit Nutzenbewertungen für chronische Erkrankungen auf Grundlage von Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen (6 Monate) durchgeführt wurden (siehe z.B. Tragende Gründe Secukinumab: „Bei einer chronischen Erkrankung, wie der Plaque-Psoriasis, wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet.“ [19]. Unterstützt wird dies durch die ICH-E1-Leitlinie der EMA, die eine Untersuchung von mindestens 6 Monaten bei chronischen Erkrankungen empfiehlt [20].

4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche nach RCT in Studienregistern werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.4).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte, kontrollierte Studien mit Burosumab als Intervention dargestellt (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) • Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Burosumab
E3	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Beliebig
E4	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Stehhöhe/Liegegröße und Schweregrad der Rachitis), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E5	Studien- und Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) • Volltextpublikation oder Studienbericht • Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
E6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Einschränkung

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Formen der Rachitis (z. B. Vitamin-D-Mangel, Mangelernährung) • Erwachsene (≥ 18 Jahre) • Säuglinge/Kleinkinder (< 1 Jahr)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschließlich andere Wirkstoffe als Burosumab
A3	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend^a
A4	Endpunkte nicht entsprechend E4	<ul style="list-style-type: none"> • Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstyp nicht entsprechend E5	<ul style="list-style-type: none"> • Keine randomisierten, kontrollierten Studien • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch • Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar
A6	Art der Information	<ul style="list-style-type: none"> • Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)
^a Keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Komparators		

4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen

Sollten in der systematischen bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregisterrecherche gemäß Vorgaben in den Abschnitten 4.2.2.1 und 4.2.2.2 keine RCT für einen direkten Vergleich zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab identifiziert werden, wird die Suche im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren mit XLH ohne Einschränkung des Studientyps ausgeweitet. Das Ziel ist es, die bestverfügbare Evidenz im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab zu finden und die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens darzustellen.

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Burosumab als Intervention dargestellt (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Burosumab als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH) • Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Burosumab
E3	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Stehhöhe/Liegelänge und Schweregrad der Rachitis), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E4	Studien- und Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsstudie eines beliebigen Studientyps mit ≥ 2 pädiatrischen Patienten • Volltextpublikation oder Studienbericht • Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
E5	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Einschränkung

Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Burosumab als Intervention

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Formen der Rachitis (z. B. Vitamin-D-Mangel, Mangelernährung) • Erwachsene (≥ 18 Jahre) • Säuglinge/Kleinkinder (< 1 Jahr)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Wirkstoffe als Burosumab
A3	Endpunkte nicht entsprechend E3	<ul style="list-style-type: none"> • Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A4	Studien- und Publikationstyp nicht entsprechend E4	<ul style="list-style-type: none"> • Case Reports mit nur einem Patienten • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch • Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar
A5	Art der Information	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)

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).

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 Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. 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 Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des *Orphan Drug* Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 16.02.2018 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab in Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) verwendet. Es werden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wird auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Burosumab bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren mit XLH, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wird in den oben angeführten Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP)*, *EU Clinical Trials Registry (EU-CTR)* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 23.02.2018 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zunächst werden die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer gesichtet und anhand der vordefinierten in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien selektiert. Im Weiteren werden die verbleibenden Studien im Volltext betrachtet, tabellarisch aufgelistet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Abweichende Beurteilungen werden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen, oder durch Hinzuziehen einer dritten unabhängigen Person, geklärt und entsprechend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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 bzw. 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.

Für das Krankheitsbild X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie bei Kindern im Alter von 1 - 17 Jahren liegen keine abgeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewerteten Arzneimittel vor. Dementsprechend erfolgte keine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Da es sich bei der UX023-CL201- und der UX023-CL205-Studie jeweils um eine nicht-kontrollierte, offene Studie und bei der UX023CL002-Studie um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, muss allerdings generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Die zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellten pädiatrischen Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 (historische Kontrolle) werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht bewertet. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.2.3 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert.

Bei der Studie UX023-CL201 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Dosisfindungsstudie der Phase II von Burosumab (KRN23) bei Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren mit XLH, so dass die Darstellung dieser Studie in Anhang 4-E anhand der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flussdiagramm erfolgt.

Bei der zweiten zulassungsbegründenden, pädiatrischen Studie UX023-CL205 handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie der Phase II von Burosumab (KRN23) bei Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren mit XLH. Nicht-randomisierte Interventionsstudien sollen gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des TREND-Statements folgen. Das TREND-Statement baut auf dem CONSORT-Statement auf. Da es für die Bewertung nicht randomisierter Studien konzipiert ist, fehlen Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8 – 10 des CONSORT-Statements). Zusätzlich sind im TREND-Statement Items eingefügt, die den nicht randomisierten Charakter der Studie berücksichtigen (Item 8: Assignment Method, Item 10: Unit of analysis und Item 15: Baseline equivalence) und helfen sollen, das durch die

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

fehlende Randomisierung auftretende Verzerrungspotenzial für den Gruppenvergleich besser beurteilen zu können. Die Flussdiagrammdarstellung dieser Studie erfolgte zusätzlich.

Die dritte zulassungsbegründende, pädiatrische Studie UX023-CL002 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patienten mit XLH. Die Langzeitstudie zeigt die skelettalen Auswirkungen auf Patienten mit XLH im Alter von 5 – 14 Jahren, die eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D erhalten haben. Aus diesem Grund fand die Darstellung dieser Studie mit Hilfe des STROBE-Statements (Item 2 bis 12, Informationen aus dem STROBE-Flow-Chart) statt.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials werden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und entsprechend der Vorgaben bewertet und dokumentiert.

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 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 (z. B. 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.

Die Nutzenbewertung von Burosumab erfolgt anhand der drei zulassungsrelevanten Studien UX023-CL201 (Kinder von 5 – 12 Jahren mit XLH), UX023-CL205 (Kinder von 1 – 4 Jahren mit XLH) und UX023-002 (Kinder im Alter von 5 – 14 Jahren mit XLH, die eine konventionelle Therapie erhalten haben).

UX023-CL201 und UX023-CL002 (Kinder im Alter von 5 – 12 bzw. 14 Jahren mit XLH)

Bei der Studie UX023-CL201 handelt es sich um eine offene, randomisierte, nicht-kontrollierte Studie mit XLH-Patienten im Alter von 5 – 12 Jahren. Die Randomisierung der UX023-CL201-Studie erfolgte auf zwei Behandlungsregime (2-wöchige oder 4-wöchige subkutane Injektion von Burosumab). Ein aktiver Komparator liegt bei dieser Studie nicht vor, da es keine alternativen Therapien für die kausale Behandlung von XLH gibt. Aus diesem Grund wurde die retrospektive, nicht interventionelle Studie UX023-CL002 aufgesetzt, die die skelettalen Auswirkungen unter der Behandlung einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D zeigt und als Kontrollpopulation für die Studie UX023-CL201 dient.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt eine Bewertungsentscheidung in besonderen Fällen auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus den oben genannten Gründen gerechtfertigt.

Die in dem vorliegenden Dossier zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab eingeschlossenen Zulassungsstudien werden in dem Abschnitt 4.3.2.3 anhand von Studiencharakteristika wie Studiendesign, Anzahl der Patienten, Art der Intervention, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie primäre und sekundäre Endpunkte, beschrieben.

Die Studienpopulationen werden anhand der demographischen Daten beschrieben. Darüber hinaus wird die Schwere der Erkrankung für die jeweiligen pädiatrischen Patientenpopulationen der einzelnen Studien angegeben.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben. Folgende Charakteristika, die im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben werden, wurden gewählt:

- Demographische Parameter
 - Alter
 - Stehhöhe/Liegelänge
- Krankheitsspezifische Parameter
 - *Rickets Severity Score* (RSS)
 - XLH biochemische Parameter

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Burosumab werden Endpunkte bezüglich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht (siehe Tabelle 4-7). Die Ergebnisse der beiden offenen, nicht-kontrollierten Phase-II-Studien und die Ergebnisse der retrospektiven Studie sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Neben der Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte werden auch die dargestellt, die für die kausale Therapie der XLH klinisch relevant sind und die die EMA für ein *Conditional Marketing Authorisation* herangezogen hat [21].

Tabelle 4-7: Übersicht aller erhobenen Endpunkte für Kinder im Alter von 1 – 14 Jahren mit XLH aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002

Endpunkt-kategorie	Erhobene Endpunkte der jeweiligen Studie		
	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre)	UX023-CL205 (5 - 12 Jahre)	UX023-CL002 (1 - 4 Jahre)
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> Im Rahmen der Sicherheit erhoben 	<ul style="list-style-type: none"> Im Rahmen der Sicherheit erhoben 	<ul style="list-style-type: none"> _a
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C) Veränderung der Knochen-mineralisierung (ALP, BALP) Biochemische Laborparameter (Serumphosphat, 1,25-(OH)₂D, TmP/GFR) Stehhöhe und Wachstumsgeschwindigkeit Gehfähigkeit (6MWT) Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) 	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C) Veränderung der Knochen-mineralisierung (ALP) Biochemische Laborparameter (Serumphosphat, 1,25-(OH)₂D) Stehhöhe/Liegelänge und Wachstumsgeschwindigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C) Veränderung der Knochen-mineralisierung (ALP) Biochemische Laborparameter (Serumphosphat, 1,25-(OH)₂D) Stehhöhe
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <i>Short Form 10</i> (SF-10) Gesundheitsfragebogen für Kinder 	<ul style="list-style-type: none"> _a 	<ul style="list-style-type: none"> _a
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse Schwere unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse Schwere unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> _a

a: Die Endpunktkategorie wurde in der jeweiligen Studie nicht erhoben.

Begründung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung je Endpunkt

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in nahezu jeder Studie erhoben wird. Mortalität ist jedoch kein für die XLH-Therapie geeigneter Endpunkt, da es sich um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels handelt, die allerdings erwartungsgemäß im Verlauf einer Studiendauer von 40 – 64 Wochen nicht zum Tode führt. Darüber hinaus handelt es sich Burosumab um keinen Wirkstoff, der einen bekannten direkten Einfluss auf die Mortalität hat. Die Mortalität wird allerdings in beiden

Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.

Morbidität

Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C)

Die Verbesserung der Rachitis wurde anhand von Röntgenbilddauswertungen unter Anwendung des *Rickets Severity Scores* (RSS) und des *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C)-Scores analysiert. Zur Bewertung des Schweregrads der Rachitis wurde eine modifizierte Version der Skala nach Thacher verwendet [22]. Der RSS ist eine radiographische Bewertungsmethode, die entwickelt wurde, um die Schwere einer ernährungsbedingten Rachitis in den Handgelenken und Knien basierend auf dem Grad der metaphysären Unschärfe, Konkavität und dem Anteil der betroffenen Wachstumsfuge zu beurteilen. Der RSS wurde mit einer vordefinierten Methodik bewertet (Biomedical Systems, Independent Review Manual). Jedes Röntgenbild wurde einzeln bewertet, ohne dass zum Vergleich auf ein anderes Screening-Bild zurückgegriffen werden musste. Somit war es möglich den prüfenden Radiologen für die Röntgensequenz und den Behandlungsstatus zu verblinden.

Die RSS-Scores für XLH-Patienten sind in der Regel niedriger als diejenigen, die bei ernährungsbedingter Rachitis beobachtet wurden. Dies beruht auf den Unterschieden der radiologischen Bilder zwischen den beiden Krankheiten, durch die die Scoring-Methodik beeinflusst wird. Bei XLH-Röntgenbildaufnahmen werden nur bestimmte Abschnitte (z.B. Konkavität an den Metaphysen der Ulna) bewertet, die somit zu niedrigeren Scoring-Ergebnissen führen. Unterschiede in den radiologischen Bildern zwischen XLH-bezogener und ernährungsbedingter Rachitis (z.B. Verbreiterung der Epiphysen) senken die Punktzahl am Knie. Der übliche Bereich von RSS-Gesamtscores in XLH liegt somit zwischen 0 und 6,5 und spiegelt nur den epiphysären und distalen metaphysären Anteil der Skelettanomalien wider, die bei betroffenen Kindern sehr häufig auftreten.

Die Ratingskala RGI-C ist ein anerkannter Bewertungsmaßstab, welcher sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung der meisten skelettalen Manifestationen bewertet. Die RGI-C-Skala wurde von pädiatrischen Radiologen mit Fachkenntnissen in der Skelettdysplasie entwickelt, die sich mit der Untersuchung von Handgelenks- und Knieaufnahmen von Kindern mit XLH befassten. Dieser wurde ergänzend zum RSS erhoben, um Veränderungen des Schweregrads der Rachitis und Deformationen im Zeitverlauf zu bewerten. Die RGI-C-Skala bewertet dieselben radiographischen Merkmale der Rachitis 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. Im Gegensatz zum RSS, bei dem ein Schweregrad anhand einzelner Handgelenk- und Knie-Röntgenbilderaufnahmen von einem einzigen Zeitpunkt zugewiesen

wird, ermöglicht die RGI-C-Methodik die Beurteilung der Veränderung des radiologischen Erscheinungsbilds durch einen direkten Vergleich von einem früheren Bild und einem Bild zu einem späteren Zeitpunkt. Der Auswerter wird aufgefordert, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Reihe von XLH-bezogene Anomalien zu bewerten. Zu diesen XLH-bezogenen Anomalien zählen:

- Metaphysäre Aufhellung
- Metaphysäre/epiphysäre Trennung
- Metaphysäres Unschärfe
- Metaphysäre konkave Becherung

Sobald das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Anomalien aufgezeichnet worden ist, wird der Beurteiler gebeten, die Information und die Ratenänderungen dieser Anomalien zu integrieren, wobei die folgende 7-Punkte-Ordinal-RGI-C-Skala verwendet wird.

- **+3:** sehr deutliche Verbesserung/(nahezu) vollständige Heilung der Rachitissymptomatik
- **+2:** erhebliche Verbesserung/wesentliche Heilung der Rachitissymptomatik
- **+1:** minimale Verbesserung der Rachitissymptomatik
- **0:** keine Veränderung
- **-1:** minimale Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- **-2:** mittelstarke Verschlechterung der Rachitissymptomatik
- **-3:** starke Verschlechterung der Rachitissymptomatik

Die RGI-C-Beurteilung wurde sowohl für das Handgelenk als auch für das Knie durchgeführt. Im Anschluss wurde der Auswerter gebeten einen globalen RGI-C Score basierend auf dem Gesamteindruck der Handgelenk- und Knie-Röntgenbildaufnahmen mit Hilfe der siebenstufigen Ordinalskala zu ermitteln. Der globale RGI-C-Gesamtscore ist nicht aus den einzelnen Werten der Bewertung der Handgelenk- und Knie-Röntgenbilder berechnet worden.

Veränderung der Knochenmineralisierung (ALP, BALP)

Zur Bewertung der Knochenmineralisierung wurden die Konzentrationen der Alkalischen Phosphatase (ALP) und der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (BALP) gemessen. Die Alkalische Phosphatase (ALP) ist ein wichtiger Indikator um die Knochengesundheit festzustellen. Wegweisend für die Diagnose der XLH ist neben bildgebenden Verfahren ein verringerter Phosphatspiegel und eine erhöhte Alkalische Phosphatase bei normaler Konzentration von Calcium, Parathormon und Calcitriol. Im medizinischen Labor gibt es eine Reihe von Messgrößen für den Knochenstoffwechsel. Dabei kann zwischen Laborwerten für den Knochenaufbau beziehungsweise den Knochenabbau unterschieden werden. Die

Alkalische Phosphatase wie auch die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BALP) sind Indikatoren zur Bestimmung des Knochenaufbaus. Hohe extrazelluläre Konzentrationen von ALP und BALP weisen auf eine gestörte Knochenhomöostase und Knochenmineralisierung hin. Sie sind Ausdruck einer pathologisch gesteigerten Osteoblastenaktivität, weshalb in der Folge bei Kindern Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen Osteomalazie ausgelöst wird. Eine Dysregulation von ALP und BALP wurde mit der XLH in Verbindung gebracht [3, 4, 15]. Auch wenn wegen der Seltenheit der Erkrankung und der dafür nötigen langen Studiendauer keine formale Surrogatvalidierung möglich ist, ist in der Fachwelt unbestritten, dass die Wiederherstellung und Normalisierung der Knochen- und Dentinmineralisierung ein patientenrelevanter Endpunkt ist, weil ein deutlicher Zusammenhang zwischen Knochen- und Dentinmineralisierung, Beindeformation und damit die funktioneller Behinderung sowie dem Zahnstatus besteht. Dies wurde durch die Verbesserung der weiteren erhobenen Endpunkte wie Schmerz und Lebensqualität erneut belegt.

In den Studien wurden die Blutproben zur Messung der Alkalischen Phosphatase und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase zur Baseline und in den Wochen 16, 40 und 64 gemessen. Die Messung der BALP wurde nur in der Studie UX023-CL201 durchgeführt.

Biochemische Laborparameter (Serumphosphat-Level, 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level und Phosphatreabsorption [TmP/GFR])

Eine Beeinträchtigung des Wachstums ist eines der vorherrschenden Merkmale von Kindern mit XLH. Es wurde gezeigt, dass das Wachstum der Beine und des Rumpfes bei XLH entkoppelt ist und mit den Serumphosphat-Werten zusammenhängt [23]. Durch die *PHEX*-Mutation wird die Aktivität einer Endopeptidase verringert, die normalerweise einen phosphaturischen Faktor (FGF23) inaktiviert [15]. Der dadurch erhöhte FGF23-Spiegel hemmt den für die Phosphatreabsorption wichtigen Natrium-Phosphat-Kotransporter (NaPi-2). Somit haben XLH-Patienten stark verminderte Serumphosphatwerte. Zusätzlich blockiert FGF23 die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D], womit im Fall einer Hypophosphatämie die reaktiv gesteigerte Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D ausbleibt. Weiterhin wurde, um den Phosphatstoffwechsel zu beurteilen, das Transportmaximum der renalen Phosphatreabsorption (TmP/GFR) anhand der gemessenen Phosphatkonzentration aus dem Sammelurin und der berechneten Kreatininclearance untersucht. Die TmP beschreibt die maximale Phosphatkonzentration im Glomerulumfiltrat, unterhalb derer das gesamte filtrierte Phosphat tubulär reabsorbiert wird. Um die Knochengesundheit und die Regulation der Mineralhomöostase zu bewerten, wurde in den Studien biochemische Parameter wie der Serumphosphat-Level, die 1,25-Dihydroxavitamin-D-Level sowie die Phosphatreabsorption gemessen.

Stehhöhe und Wachstumsgeschwindigkeit

Die XLH ist eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und geht sowohl mit einer reduzierten Körpergröße (Kleinwuchs) als auch Beindeformitäten aufgrund einer Osteomalazie einher. Ein verzögertes Wachstum und Gedeihstörungen sind charakteristisch für XLH-Patienten. Folglich sind diese Patienten sowohl bei den alltäglichen Aktivitäten als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist das Erlangen eines altersbezogenen normalen Wachstums bzw. Wachstumsgeschwindigkeit [17].

In der Vergangenheit wurde bereits durch den G-BA anthropometrische Parameter, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt [24]. Aus den bereits oben genannten Gründen ist die Verbesserung des Wachstums ein patientenrelevanter Endpunkt. Der patientenrelevante Endpunkt Stehhöhe/Liegelänge wurde in den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 gemessen. Die beobachteten Werte des Wachstums zur Baseline und zu ausgewählten Studienvisiten wurden in cm und in den alters- und geschlechtsangepassten Z-Scores und Perzentilen gemessen. Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde als die jährliche Wachstumsveränderung berechnet.

Gehfähigkeit

Gangstörungen sind häufig ein klinisches Merkmal bei pädiatrischen Patienten mit XLH. Zurückzuführen ist diese Störung auf eine Reihe von Folgeerscheinungen der XLH, wie die Knochendeformation, die Knochen- und Gelenkschmerzen sowie die eingeschränkte Muskelfunktion aufgrund der Hypophosphatämie. Die Knochendeformation in den unteren Extremitäten und die Achsenfehlstellung, die mit der XLH assoziiert sind, können als „watschelndes“ und anormales Gangbild beobachtet werden. Die Muskel- und Skelettauswirkungen der Hypophosphatämie können verminderte Kraft, Gleichgewichts-, Koordinationsstörungen und erhöhte Steifigkeit bewirken, die die Gehfähigkeit und andere grobmotorische Funktionen beeinflussen.

Der 6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) untersucht eine Gehstrecke, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann. Dieser ist ein einfach durchzuführender, günstiger und reproduzierbarer Test, der als Messinstrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit anerkannt ist. Der 6MWT erweist sich unter differenzierte Betrachtung folgender Messwerte als patientenrelevanter Endpunkt: Der absolute Wert zur Baseline, der absolute Wert zum Zeitpunkt eines zuvor festgelegten Zeitpunkts nach Beginn der Therapie und der Veränderung des 6MWT von Baseline zu diesem vorher festgelegten Zeitpunkt. Die Probanden werden angewiesen, eine vorab definierte Strecke sechs Minuten zu gehen. Die Gesamtstrecke nach sechs Minuten wird in Metern aufgezeichnet. Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalwerte wird dabei anhand von veröffentlichten normativen Daten basierend auf Alter, Geschlecht und Größe berechnet.

Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI)

Physische und funktionale Behinderungen sind für die an XLH erkrankten Patienten laut Fachexperten am meisten belastend. Die funktionellen Einschränkungen und chronischen Schmerzen sind Folge einer XLH-Erkrankung. Sowohl die Behinderung als auch die starken Knochen- und Gliederschmerzen sind eine bedeutende Belastung für betroffene Patienten [3, 4]. Um die Belastung durch die XLH und ihre Auswirkung auf die Lebensqualität zu messen, wurde eine Online-Befragung in der Studie Ux023-CL001 durchgeführt. Die Ergebnisse der pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH aus der UX023-CL001-Studie zeigen, dass eine Mehrheit der Patienten unter starken Schmerzen leiden und durch die Langzeitfolgen der Skeletterkrankung erhebliche funktionale Einschränkungen vorliegen [25]. In der Summe haben Schmerzen und daraus resultierende Behinderungen enorme Auswirkungen auf die Aktivität des täglichen Lebens und führen somit zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität. Daher ist die Reduktion der funktionellen Behinderung und Schmerzen ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser Endpunkt wurde in der Studie UX023-CL201 anhand des *Pediatric Orthopedic Society of North America – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* (POSNA-PODCI)-Fragebogens erhoben.

Der POSNA-PODCI-Fragebogen wurde von der pädiatrischen Orthopädiegesellschaft in Nordamerika (POSNA) zur Bewertung der funktionellen Behinderung entwickelt. Das Instrument erfasst die Funktionsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen mit einer Vielzahl von Erkrankungen des Bewegungsapparates. Weiterhin dient der Fragebogen zur Beurteilung der allgemeinen Gesundheit, Schmerz und die Fähigkeit an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten bei jungen Menschen. Der validierte POSNA-PODCI-Fragebogen bewertet den Gesundheitszustand von Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 – 18 Jahren mit Knochen – und Muskelerkrankungen [26, 27]. Das Messinstrument liefert vier funktionale Bewertungspunkte:

- Funktion der oberen Extremitäten
- Transfer- und grundlegende Mobilität
- Sport und körperliche Funktion
- Schmerz und Wohlbefinden

Zusätzlich liefert der Fragebogen einen globalen Funktionswert sowie einen Zufriedenheitswert. Der globale Funktionswert ist ein Durchschnitt der vier funktionalen Bewertungen. Standardisierte Werte reichen von 0 bis 100, wobei 0 das schlechteste Ergebnis oder die schlechteste Gesundheit und 100 das bestmögliche Ergebnis oder die beste Gesundheit darstellt. Normative Werte werden so berechnet, dass höhere Werte eine bessere Funktionsweise anzeigen. Alle Werte beziehen sich auf die allgemeine, gesunde Population mit einem normativen Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Für Patienten unter 10 Jahren wurde die pädiatrische Version des Fragebogens von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Patienten, die bei Baseline älter als 10 Jahre sind, vervollständigen die Selbstbericht-Version des Fragebogens für Jugendliche.

Lebensqualität

Der Gesundheitsfragebogen SF-10 ist ein von der Pflegekraft ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen kranker und gesunder Kinder im Alter von 5 – 18 Jahren. Dieser Fragebogen leitet sich vom SF-36 ab und wurde speziell für Kinder entwickelt [28]. Die 10 Items wurden aus dem Child Health Questionnaire (CHQ) adaptiert und verwenden eine 4-wöchige Abrufperiode.

Hierbei werden zwei Komponenten generiert:

- Physische Gesamtpunktzahl (PHS-10)
- Psychosoziale Gesamtpunktzahl (PSS-10)

Die PHS-10 Komponente beinhaltet vier Skalen, welche die körperliche Funktion, die soziale Funktion aufgrund körperlicher Gesundheit, die generelle Gesundheit und die körperlichen Schmerzen abfragt. Die PSS-10 besteht ebenfalls aus vier Skalen. Dabei werden das soziale, emotionale Verhalten, das Selbstwertgefühl, die mentale Gesundheit und das allgemeine Verhalten abgefragt. Zusätzlich gibt es zwei weitere Skalen, die an die Eltern des betroffenen Kindes gerichtet sind. Hierbei wird die eigens zu gestaltende Zeit sowie die elterliche Belastung bewertet.

Die Skalenwerte wurden so zentriert, dass eine Punktzahl von 50 der durchschnittlichen Punktzahl in einer umfassenden Stichprobe von 2006 entspricht. Skalenwerte sind auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 in der kombinierten US-Allgemeinbevölkerung standardisiert. Die Bewertung des SF-10 erfolgt nach der in Saris-Baglama et al. beschriebenen Methode. Höhere globale Punktzahlen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden [29].

Erläuterungen zu statistischen post-hoc Auswertungen

Post hoc Auswertungen des 95 %-Konfidenzintervalls und p-Werts der mittleren Änderung

Für die Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 wurden, sofern nicht verfügbar, t-verteilte 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte (*one sample t test*) nachberechnet [30, 31].

Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges'g).

Die Ergebnisse der Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 bzw. in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Es werden mittlere Änderungen sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges'g, kurz: H'g) inklusive zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle berechnet, sofern diese Änderungen signifikant waren.

Hedges'g wird wie folgt berechnet: (Post-Baseline minus Baseline-Werte) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - (3 / (4 * (n_{\text{Baseline}} + n_{\text{Post-Baseline}} - 2) - 1))$ multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges'g verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz zu beurteilen [30].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Studien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

Untersuchungen des Zusatznutzens von Burosumab basieren auf einer randomisierten, einarmigen, offenen Phase-II-Studie und einer weiteren einarmigen, offenen Phase-II-Studie. Als Kontrollgruppe wurde ein historischer Vergleich herangezogen. Bei diesem Vorgehen ist generell ein hohes Verzerrungspotential anzunehmen.

In der Studie UX023-CL201 und UX023-CL205 werden im Allgemeinen fehlende Daten als fehlend behandelt, sofern nicht anders angegeben. Wenn eine Änderung gegenüber der Baseline vorgenommen wird, werden nur Patienten mit einer Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Messung in die Analyse einbezogen. Für wiederholende Messungen werden bei der *general estimated equation* (GEE)-Analyse die Modellparameter gleichzeitig unter Verwendung aller beobachteten Daten geschätzt. Eine Sensitivitätsanalyse kann unter Verwendung von gewichteter GEE durchgeführt werden, indem die inverse wahrscheinlichkeitengewichtete Methode implementiert wird, um Studienabbrecher („dropouts“) unter der fehlenden zufälligen (MAR) Annahme zu berücksichtigen [5, 8].

Bei der historischen Vergleichsstudie UX023-CL002 wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um mögliche Verzerrungen bei den Probanden zu

untersuchen, die mehrere Röntgenbildaufnahmen zur RSS-Analyse beitragen. In der Sensitivitätsanalyse wurde nur ein Röntgenbildpaar für jeden Probanden basierend auf den folgenden Kriterien ausgewählt:

- Wenn eines oder beide Röntgenbilder eines Röntgenbildpaares fusionierte oder teilweise fusionierte Wachstumsfugen aufwies, wurde das Röntgenbild ausgeschlossen, da eine Ermittlung des *RSS-Scores* bei geschlossenen Wachstumsfugen nicht mehr möglich ist.
- Wenn ein Proband mehrere Röntgenpaare hatte, wurde das Röntgenbildpaar ausgewählt, welches die höchste Baseline-RSS-Gesamtpunktzahl hatte.

Basierend auf diesen Kriterien qualifizierten sich insgesamt 30 der 35 Patienten des Röntgenanalyse-Sets für die Sensitivitätsanalyse.

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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen 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 bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. 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.

Studie UX023-CL201

In der Studie **UX023-CL201** wurde trotz der geringen Fallzahl von 26 Probanden eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschweregrad durchgeführt.

Für die Wirksamkeitsdaten wurden für folgende Endpunkte Subgruppen definiert:

- Rickets Severity Score (RSS):
Subgruppen definiert nach RSS-Gesamtscore zur Baseline.
High RSS: RSS-Gesamtscore-Baseline $\geq 1,5$
Low RSS: RSS-Gesamtscore-Baseline $< 1,5$
Der Wert von 1,5 basiert auf dem Median des RSS-Gesamtscores der Studienpopulation bei der Interimsanalyse der ersten 12 Patienten
- Gehfähigkeit (6MWT):
Aufteilung für 6MWT-Ergebnisse mittels Prozentsatz der Baseline-Gehfähigkeit:
Abnormale Gehfähigkeit: $< 80 \%$
Normale Gehfähigkeit: $\geq 80 \%$
- Funktionelle Behinderung und Schmerzfragebogen (POSNA-PODCI):
Aufteilung für POSNA-PODCI-Ergebnisse mittels Baseline-Werten:
Abnormaler Wert: < 40
Normaler Wert: ≥ 40

Studie UX023-CL205

In der Studie **UX023-CL205** wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Durch die geringe Fallzahl der Studie mit 13 pädiatrischen Probanden wurde keine Untersuchung hinsichtlich Effektmodifikationen durchgeführt.

Studie UX023-CL002

Da in beiden Studien kein Kontrollarm vorlag, dienten die Daten der retrospektiven UX023-CL002-Studie als Kontrolle der Interventionsstudie UX023-CL201. Diese Studie beinhaltet XLH-Patienten, die eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat- und aktiven Vitamin D erhalten oder zu einem bestimmten Alter erhalten hatten. Diese Studie sollte die Krankheitssymptomatik und den natürlichen Krankheitsverlauf unter einer konventionellen Therapie im Alter zwischen 5 bis 14 Jahren charakterisieren und als historische

Kontrollpopulation für die Phase-II-Studien (UX023-CL201) herangezogen werden. Eine Subgruppenanalyse wurde für die Endpunkte Rachitis, Wachstum und biochemische Parameter und Baseline radiologischer RSS-Gesamtscores durchgeführt:

- High RSS: RSS-Gesamtscore $\geq 1,5$
- Low RSS: RSS-Gesamtscore $< 1,5$

Die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse wird im Dossier nicht gesondert dargestellt, da aufgrund der kleinen Studienpopulation eine geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist. Dies gilt ebenso für eine Subgruppenanalyse auf Basis von Zentren oder Länder.

Zusätzliche Responderanalyse für die Studie UX023-CL201:

Zur Ermittlung der RSS-Responder wurde der Prozentsatz der Patienten mit einer RSS-Gesamtscore-Reduktion zu Baseline von mindestens 1,0 aus den Patienten mit Baseline-RSS-Gesamtscore von mindestens 1,0 als RSS-Responder bezeichnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab wurde mit den beiden einarmigen Zulassungsstudien kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² 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.

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)

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

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
UX023-301 NCT02915705 [32-36]	Nein	Ja	Laufend	64 Wochen	<u>Interventionsarm:</u> Burosumab <u>Kontrollarm:</u> orales Phosphat und aktives Vitamin D

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es liegen keine Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab vor. Die Informationen in der Tabelle 4-8 bilden den Studienstatus zum 23.02.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02915705 [32-36]	Die pädiatrische Studie NCT02915705 ist noch nicht abgeschlossen und es werden keine weiteren Patienten rekrutiert. Sowohl zum Zeitpunkt der Zulassung als auch zum maßgeblichen Zeitpunkt liegen keine Zwischenergebnisse der pädiatrischen Studie vor. Gemäß der VerFO des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassung und <u>der die Zulassung begründenden Studien</u> abgeleitet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

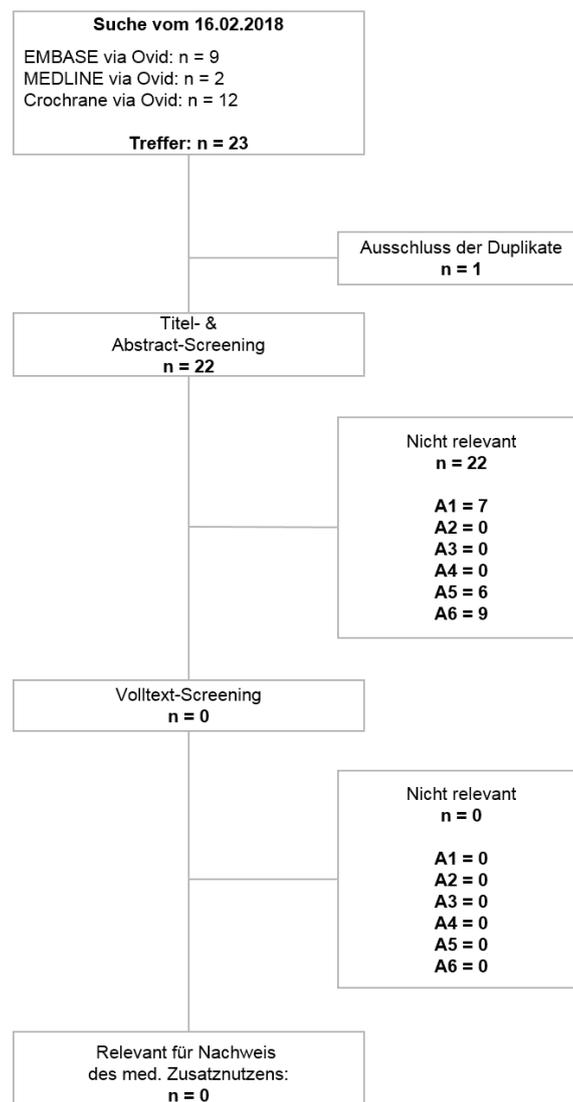


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 16.02.2018. Nach Ausschluss von Dubletten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) wurde keine RCT zu Burosumab identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
UX023-CL301 NCT02915705	Clinicaltrials.gov NCT02915705 [32] EU Clinical Trials Registry [36] WHO ICTRP 2016-000600-29 [33, 35] Pharmnet.Bund [34]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder Studienergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es liegen keine relevanten Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab vor. Die Informationen in der Tabelle 4-10 bilden den Studienstatus zum 23.02.2018 ab.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. 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 ggf. 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 4-11: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es wurde bei der Suche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Burosumab identifiziert, die bereits abgeschlossen ist oder für die vorläufige Daten verfügbar wären.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
-	-	-	-

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

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.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-	-	-	-	-	-

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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
- 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 ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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 (z. B. 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.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	-

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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

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.

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
<Studie 1>						
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine Daten zu relevanten RCT mit Burosumab vor.

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

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-	-	-	-	-	-

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

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 3 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 4-21: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	-

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

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.

Tabelle 4-24: 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)					
<Studie 1>	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

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 etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Burosumab vor.

4.3.2.2 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.

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 4-25: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt. Es liegen keine nicht-randomisierten, vergleichenden Studien zu Burosumab vor.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	-

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 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt. Es liegen keine nicht-randomisierten, vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab vor.

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

Entfällt. Es liegen keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab vor.

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.***

Entfällt. Es liegen keine nicht-randomisierten, vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab vor.

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

*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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Da in den vorherigen Abschnitten keine randomisierten, kontrollierten Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Burosumab identifiziert wurden, werden nachfolgend alle Studien benannt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sowie alle weiteren Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt war oder ist. Die Darstellung beschränkt sich auf die Studien, die

ganz oder teilweise innerhalb des pädiatrischen Anwendungsgebietes XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren liegen.

Tabelle 4-28: 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	Therapiearme
UX023-CL201	ja	ja	laufend ^a	64 Wochen	Burosumab ^c
UX023-CL205	ja	ja	laufend ^b	64 Wochen	Burosumab
UX023-CL002 ^d	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Nicht zutreffend, da retrospektive Studie zur Ermittlung der skelettalen Veränderung unter konventioneller Therapie (oralem Phosphat und aktivem Vitamin D ₃)
UX023-CL301	nein	ja	laufend	64 Wochen	Interventionsarm: Burosumab, Kontrollarm: Konventionelle Therapie ^e
KRN23-003	nein	ja	laufend	88 Wochen	Burosumab

a: Die Studie befindet sich derzeit in der 96 Wochen dauernden Extensionsbehandlung. Die Studiendauer beträgt insgesamt 160 Wochen. Der finale Studienbericht mit den 64-Wochen-Daten liegt bereits vor.

b: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es werden aber keine weiteren Patienten rekrutiert.

c: Randomisierung auf monatliche (Q4W) und zweiwöchentliche Gabe (Q2W) von Burosumab, wobei Q4W nicht der Dosierung der Fachinformation von Crysvita[®] entspricht.

d: Bei der UX023-CL002-Studie handelt es sich nicht um eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers, die aufgrund eines fehlenden Placebo-kontrollierten Studienarmes der UX023-CL201 und fehlender Evidenz der skelettalen Veränderung unter der konventionellen Therapie als historischer Vergleich herangezogen wurde und insofern auch Teil der Zulassungsunterlagen war.

e: Die konventionelle Therapie besteht aus oralem Phosphat und aktiven Vitamin D.

Die Informationen in Tabelle 4-28 bilden den Studienstatus zum 23.02.2018 ab und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
UX023-CL301 NCT02915705 [32-36]	Ausschlussgrund A5 Die RCT-Studie wurde erst im September 2016 gestartet. Das geplante Studienende ist Juli 2018. Es lagen somit zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden können.
KRN23-003 NCT03233126 [37-39]	Ausschlussgrund A5 Die einarmige Phase-III-Studie wurde erst im Juli 2017 gestartet. Das geplante Studienende ist Juli 2019. Es lagen somit zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden können.

Die in der Tabelle 4-28 genannten pädiatrischen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 werden für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab herangezogen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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-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.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Da für die XLH keine relevante RCT und auch keine nicht-randomisierte vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren identifiziert wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wird für die Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren eine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Im Anschluss ist das Flussdiagramm für diese Recherche abgebildet.

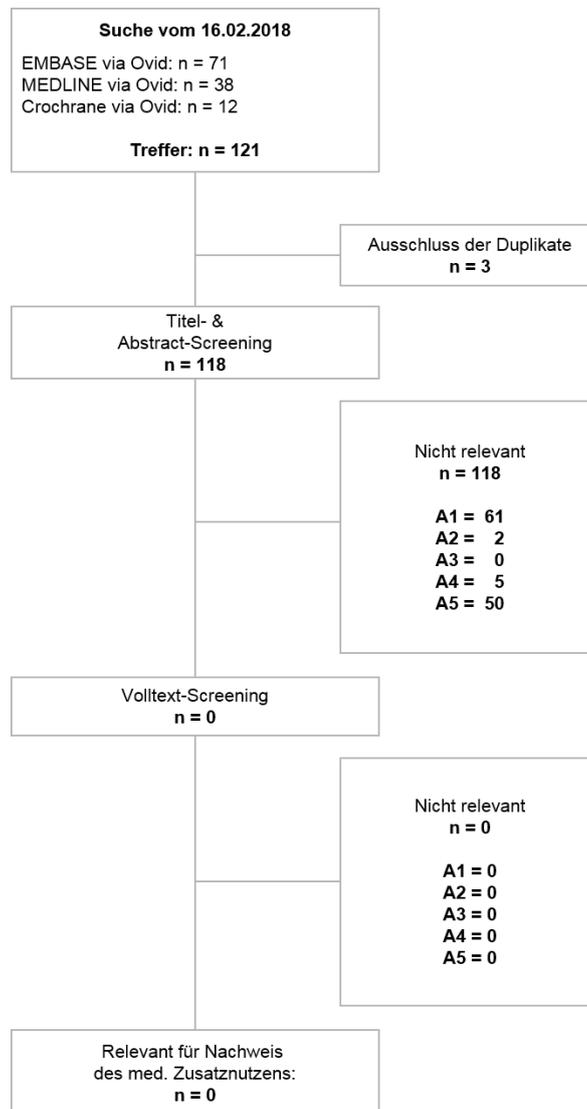


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Pädiatrische Studien mit Burosumab

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 16.02.2018 durchgeführt und liegen somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokuments nicht länger als 3 Monate zurück.

Unter den Treffern der systematischen bibliographischen Literaturrecherche zur Darstellung weiterer Untersuchungen liegen keine weiteren pädiatrischen Studien für die Bewertung von Burosumab bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahr mit XLH vor. Die pädiatrischen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 werden in den folgenden Abschnitten des hier vorgelegten Dossiers dargestellt und für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab in dem betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet herangezogen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). 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 Literaturrecherche 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 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
UX023-CL201	Clinicaltrials.gov NCT02163577 [40] EU Clinical Trials Registry [41] WHO ICTRP [42]	ja	nein	laufend ^b
UX023-CL205	Clinicaltrials.gov NCT02750618 [43] WHO ICTRP [44]	ja	nein	laufend
UX023-CL301	Clinicaltrials.gov NCT02915705 [32] EU Clinical Trials Registry [36] WHO ICTRP [33, 35] Pharmnet.Bund [34]	ja	nein	laufend
KRN23-003	Clinicaltrials.gov NCT03233126 [38] WHO ICTRP [37, 39]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder Studienergebnisse.

b: Die Studie befindet sich derzeit in der 96 Wochen dauernden Extensionsbehandlung. Die Studiendauer beträgt insgesamt 160 Wochen. Der finale Studienbericht mit den 64-Wochen-Daten liegt bereits vor.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-30 bilden den Studienstatus zum 23.02.2018 ab.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.1 und 4.3.2.3.1.3) resultierende Pool pädiatrischer Studien für das zu bewertende Arzneimittel Burosumab dargestellt.

Tabelle 4-31: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
nicht kontrolliert, einarmig						
UX023-CL201 ^d	ja	ja	nein	ja [5]	ja [40-42]	nein
UX023-CL205	ja	ja	nein	ja [8]	ja [43, 44]	nein
nicht kontrolliert, einarmig						
UX023-CL002	ja	ja	nein	ja [11]	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Bei der pädiatrischen Studie handelt es sich zwar um eine randomisierte Studie, allerdings wurden die Patienten für eine Gabe von Burosumab zweiwöchentlich (Q2W) oder monatlich (Q4W) randomisiert, wobei Q4W nicht der Gabe der Fachinformation entspricht.</p>						

Die Informationen in der Tabelle 4-31 bilden den Studienstatus zum 23.02.2018 ab.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
UX023-CL201	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie	Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren	Burosumab s.c. alle 2 Wochen Initialdosis 0,1 mg/kg bis max. 0,3 mg/kg wird alle 4 Wochen erhöht bis Serumphosphat-[Nüchternwert] von 1,13-1,62 mmol/l erreicht wird. Eine Erhöhung der Dosis ist bis zu 2,0 mg/kg bis auf eine maximale Dosis von 90 mg erlaubt. (N = 26)	64 Wochen	Die Studie wurde in neun klinischen Prüfzentren durchgeführt: vier davon in den USA, drei in England, eines davon in Frankreich und eines in den Niederlanden Zeitraum: Beginn der Studie 2. Juli 2014 bis Oktober 2017 Die geplante Studiendauer beträgt 160 Wochen. 16 Wochen Titrationphase, 48 Wochen Behandlungsphase und 96 Wochen Extension-Behandlungsphase.	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Veränderung der Schwere der Rachitis zur Baseline mittels <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) Gesamtscore (Baseline zu Woche 40) Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: - Veränderung der Schwere der Rachitis zur Baseline mittels RSS Knie- und Handgelenkscores - Veränderung der Röntgenbilder der Rachitis und Beugung der Gliedmaßen mittels <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) Knie-, Handgelenk- und Beinscores - Wachstum (Standhöhe) - Gehfähigkeit (6-Minuten-Gehtest: 6MWT) - Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) Explorative Endpunkte: - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels <i>Short Form 10</i> (SF-10) for Children Health Survey

						<p>Primäre pharmakodynamische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumphosphatlevel - 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Serumlevel [aktives Vitamin D₃] - Quotient aus der Rückresorption von Phosphat und glomerulären Filtrationsrate (TmP/GFR) (= Phosphatreabsorption) <p>Sekundäre pharmakodynamische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phosphatwert im Urin - Tubuläre Rückresorption von Phosphat (TRP) - Knochenbiomarker (ALP, BALP)
UX023-CL205	Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie	Kinder im Alter von 1 – 4 Jahren	Burosumab s.c. alle 2 Wochen Initialdosis von 0,8 mg/kg bis maximal 1,2 mg/kg (N = 13)	64 Wochen	Die Studie wurde in 3 klinischen Prüfzentren in den USA durchgeführt. Zeitraum: 05.05.2015 bis 30.10.2019	<p>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die primäre Wirksamkeitsmessgröße ist die Veränderung des Serumphosphats zu Baseline über die Zeit. <p>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung zur Baseline über die Zeit: - 1,25(OH)₂D (aktives Vitamin D₃) im Serum - Veränderung der Rachitis zu Woche 40 und 64 durch RGI-C global score

						<ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Rachitis zur Baseline mittels RSS-Gesamtscore zu Woche 40 und 64 - Veränderung der skelettalen Anomalien der unteren Extremitäten einschließlich Genua Vara und Genus valgus festgelegt durch den RGI-C Langbein Score zu Woche 40 und 64 - Veränderung der Liegelänge/ Stehhöhe von Baseline bis zum Nachbehandlungsstudien-Zeitpunkt in cm, Z-Score und Perzentile basierend auf Alter und Geschlecht. Historische Wachstumsdaten können verwendet werden um die Wachstumsgeschwindigkeit zu verwenden - Veränderung und prozentuale Veränderung der Alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum über die Zeit zur Baseline
UX023-002	retrospektiv/ beobachtend/ nicht-interventionell	XLH Patienten im Alter von 5 – 14 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchungen	keine Intervention; retrospektive Studie; Ermittlung der skelettalen Auswirkungen unter konventioneller Therapie (Analyse-Set: n=52; Radiologisches Analyse-Set: n=35)	12 Monate	Children’s Hospital of Los Angeles and Shriners Hospital for Children in St. Louis, Missouri Zeitraum: 04.11.2015 bis 09.08.2016	<p><u>Konventionelle Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter der erstmaligen konventionellen Therapie • Gesamtbehandlungsdauer mit der konventionellen Therapie • Erfolgtes radiologisches Monitoring in der Behandlungszeit der konventionellen Therapie: Ja/Nein • Zum Zeitpunkt der radiologischen Aufnahmen wurde das Kind mit

der konventionellen Therapie (oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) behandelt. Arzneimittelname, Dosierung und Applikationsintervall für beide Wirkstoffe muss bekannt sein.

- Unterbrechungen der konventionellen Therapie von ≥ 3 Monaten und der Grund für die Unterbrechung

Radiologische Messungen:

Radiologische Messungen zur Bestimmung des Schweregrades der Rachitis durch die *Rickets Severity Scale* (RSS) und *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C):

- Schweregrad der Rachitis durch RSS:
 - Handgelenk Score
 - Knie Score
 - Gesamtscore
- Veränderung des Schweregrades der Rachitis durch RGI-C:
 - Hand/Handgelenk Score
 - Knie Score
 - Gesamtscore
- Veränderung des Schweregrades der Knochenbeugung durch RGI-C
 - Untere Extremitäten Score

RGI-C-Response (z.B. wesentliche Heilung der Rachitis)

Biochemische Endpunkte:

Sofern verfügbar beinhalten die biochemischen Endpunkte Veränderungen des Serum-/Plasmaspiegels von Phosphat, Calcium, iPTH, 1,25(OH)₂D und ALP über die Zeit, welche nahe zum Zeitpunkt der radiologischen Aufnahmen durchgeführt wurden.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Burosumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
UX023-CL201	<u>Titrationphase (16 Wochen):</u> Die Initialdosis wurde in drei Kohorten unterteilt: 1. Kohorte: Initialdosis von 0,1 mg/kg Burosumab subkutan 2-wöchig 2. Kohorte: Initialdosis von 0,2 mg/kg Burosumab subkutan 2-wöchig 3. Kohorte: Initialdosis von 0,3 mg/kg Burosumab subkutan 2-wöchig Die Dosis wurde alle 4 Wochen um 0,3 mg/kg erhöht bis sich der Normbereich des Serumphosphats von 1,13 bis 1,62 mmol/l eingestellt hatte. Die maximale Dosis beträgt 2,0mg/kg. <u>Behandlungsphase (48 Wochen):</u> Die individuelle Dosis von Burosumab wurde beibehalten, sofern der Normbereich des Serumphosphats bereits erreicht wurde.	nicht zutreffend
UX023-CL205	Die Initialdosis lag bei 0,8 mg/kg Burosumab subkutan 2-wöchig und konnte auf 1,2 mg/kg erhöht werden sofern sich der Normbereich des Serumphosphats noch nicht eingestellt hatte.	nicht zutreffend
UX023-CL002	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a
a: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie zur Ermittlung der skelettalen Auswirkungen unter konventioneller Therapie		

In der Dosisfindungsstudie UX023-CL201 gibt es zwei Applikationsregime. Hier wird nur die Behandlungsgruppe mit der zweiwöchigen Applikation von Burosumab dargestellt, da dieses Regime in der Fachinformation zugelassen wird [2].

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter in Jahre	Geschlecht	Ethnie	Größe in cm	Gewicht in kg	Mutationsstatus
		MW (SD) [Range]	w/m n (%)	Hispanic/Latino Non Hispanic/Latino n (%)	MW (SD) [Range]	MW (SD) [Range]	n (%)
UX023 - CL201	26	8,7 (1,72) [5; 12]	12 (46,2%) 14 (53,8%)	0 (0,0%) 26 (100,0%)	123,28 (10,33) [98,3; 139,7]	31,87 (7,92) [17,6; 48,4]	23 (88,5%)
UX023 - CL205	13	2,9 (1,15) [1,2; 4,9]	9 (69,2%) 4 (30,8%)	2 (15,4%) 11 (84,6%)	89,15 (7,60) [77,5; 101,5]	12,92 (1,82) [9,2; 15,6]	11 (84,6%)
UX023 - CL002	35 ^a	2,22 ^b (1,77) [0,3; 9,3]	24 (68,6%) 11 (31,4%)	5 (14,3%) 30 (85,7%)	- ^c	- ^c	- ^c

a: Radiograph Analysis Set (Full Analysis Set: N = 52)
b: Alter zum Zeitpunkt der erstmaligen Behandlung mit Phosphat- und aktiven Vitamin D
c: Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Die pädiatrischen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 sind die einzigen Studien, die gemäß den Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren mit XLH einzuschließen sind. Es wurde für die Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie zusätzlich die retrospektive nicht-interventionelle Studie UX023-CL002 herangezogen.

Studie UX023-CL201

Die pädiatrische Studie UX023-CL201 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Dosisfindungsstudie der Phase II, um die Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab (KRN23) bei präpubertären Kindern im Alter von 5 bis einschließlich 12 Jahren mit XLH zu untersuchen.

Die Studie besteht aus zwei Screening-Visits, einer 16-wöchigen individuellen Dosistitrationphase, einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einer 96-wöchigen erweiterten Behandlungsphase (Extension). Insgesamt beträgt die Studiendauer 160 Wochen.

Für die Studie wurden zunächst 36 pädiatrische Patienten mit XLH und einem radiographischen Nachweis für Knochenerkrankungen („Prä-Expansion“) eingeschrieben. Die Studie wurde mit dem Amendment 3 (Abschnitt 8.9.3 im Studienbericht) erweitert, um weitere pädiatrische Patienten („Expansion“) einzuschließen, die eine Rachitis des Schweregrads von mindestens 1,5 Punkten im Kniebereich haben (gemäß der RSS-Methode, s. Abschnitt 8.6.2.1 im Studienbericht). Somit konnten 16 weitere Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren aufgenommen werden.

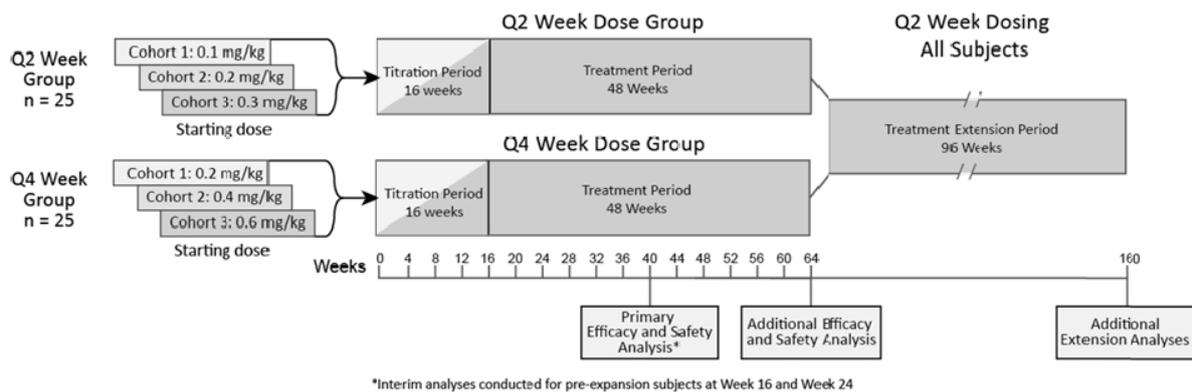


Abbildung 4-4: Studienschema der Studie UX023-CL201 [5]

Screening und Randomisierung

Die 36 Kinder der Prä-Expansionsphase wurden 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Applikationsintervall (zwei- und vierwöchig) randomisiert. Zusätzlich wurden diese Kinder nach Geschlecht stratifiziert. Innerhalb der Behandlungsgruppen wurden die Kinder in jeweils drei Kohorten mit unterschiedlichen Initialdosen aufgeteilt. Die 16 Kinder der Expansionsphase wurden auf die zwei Behandlungsgruppen randomisiert und der Kohorte 3 zugewiesen.

Studie UX023-CL205

Die pädiatrische Studie UX023-CL205 ist eine multizentrische, offene Phase-II-Studie mit Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 4 Jahren mit XLH, die therapienaiv sind oder vorher eine Standardtherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben. Das Ziel dieser Studie ist die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Pharmakodynamik von Burosumab zu überprüfen. Burosumab wird alle 2 Wochen (Q2W) über einen Zeitraum von 64 Wochen subkutan injiziert.

Studie UX023-CL002

Die einzige Therapieoption zur Behandlung der seltenen Erkrankung XLH war bislang eine Phosphat- und Vitamin-D-Supplementierung. Einige Publikationen berichten, dass unter dieser Therapie die skelettalen Folgeerscheinungen der XLH verbessert werden können. Evidenzbasierte Daten gibt es für diese Angaben jedoch nicht. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Studie UX023-CL002 durchgeführt. Ziel dieser Studie war, das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderungen unter der konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D zu untersuchen und darzustellen. Diese Studie sollte dabei als Referenz für die einarmige Studie UX023-CL201 von Burosumab bei XLH-erkrankten Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren dienen [11].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit der Patienten in den Studien zu Burosumab war kaukasischer Herkunft. Die Studien berücksichtigen Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren, deren Wachstumsfuge noch nicht geschlossen ist. Das mittlere Alter der Studie UX023-CL201 lag bei 8,7 Jahren, während das mittlere Alter der Studie UX023-CL205 bei 2,9 Jahren lag. Die Studienpopulationen der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Burosumab. Die XLH ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar und setzt dort an, wo die Erkrankung entsteht. Es ist davon auszugehen, dass alle diagnostizierten XLH-Patienten ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demographischen Merkmalen mit Burosumab behandelt werden. Die jeweiligen Studienpopulationen entsprechen also weitestgehend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Burosumab. Es liegen außerdem keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-35: 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			
UX023-CL201 ^a	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
UX023-CL205 ^b	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
UX023-CL002 ^c	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Studie, allerdings wird der Studienarm mit der monatlichen Gabe von Burosumab für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.

b: Es handelt sich um unverblindete, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Studie.

c: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Langzeitstudie zur Beobachtung der skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D. Es handelt sich hierbei um keine Interventionsstudie.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den beiden pädiatrischen Zulassungsstudien UX023-CL201 und UX023-CL205 handelt es sich um offene Studien. Demnach sind weder die Patienten noch die behandelnden Personen und Endpunkterheber verblindet. Ausnahmen stellen die patientenrelevanten Endpunkte RSS- und RGI-C-Score dar. Hier waren die Endpunkterheber verblindet. Für beide pädiatrische Studien gibt es keine Vergleichsgruppe mit entsprechendem Komparator. Die statistischen Analysen sind in beiden pädiatrischen Studien wie geplant durchgeführt worden und alle Ergebnisse sind vollständig im *Clinical Study Report* (CSR) dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des offenen Studiendesigns für beide eingeschlossenen Zulassungsstudien ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Bei der Studie UX023-CL002 handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell ist bei retrospektiven Langzeitstudien von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Darstellung der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002 präsentiert, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Die Studie UX023-CL002 dient hierbei als Kontrolle für

die Studie UX023-CL002 und zeigt die Auswirkung unter einer konventionellen Therapie mit oraler Phosphatgabe und aktiven Vitamin D.

Tabelle 4-36: Zusammenfassung der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL002

Studie	Veränderung der Rachitissymptomatik (RSS, RGI-C)	Knochenmineralisierung (ALP, BALP)	Serumphosphat	1,25-Dihydroxyvitamin-D	TmP/GFR	Wachstumsgeschwindigkeit	Stehhöhe	Gehfähigkeit	Veränderung der funktionellen Behinderung und Schmerzen (POSNA-PODCI)	SF-10	Unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse
UX023-CL201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
UX023-CL205	ja	ja ¹	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
UX023-CL002	ja	ja ¹	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

¹ ausschließlich ALP

4.3.2.3.3.1.1 Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP, BALP) – 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 4-37: Operationalisierung von Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP, BALP) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<i>Rickets Severity Scale (RSS)</i>	
UX023-CL201	<p>Röntgenbildaufnahmen des Skeletts, die gemäß den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden individuell von Thomas Thacher bewertet, der als einziger zentraler unabhängiger Prüfer für alle UX023-CL201-Röntgenbildaufnahmen bei Baseline, Woche 40, Woche 64 und zusätzlichen Studienbesuchen während der Verlängerungsperiode dient. Für die Röntgenbildaufnahmen während der UX023-CL201-Studie wurde Thacher verblindet über den Studienbesuch, bei dem die Röntgenbildaufnahme erfolgte, Dosis, Dosisregime (Q2W vs. Q4W), Einhaltung des Studienprotokolls und Dauer der Behandlung. Für die Röntgenbildaufnahmen von UX023-CL201-Patienten <u>vor der Aufnahme in die Studie</u> erfolgte die Verblindung Thachers für den Behandlungsstatus mit SOC-Therapie, SOC-Behandlungsdauer und Einhaltung der SOC-Therapie. Jede von Thacher durchgeführte Bewertung wird zum Zeitpunkt des Ratings in ein EDC-System eingegeben und elektronisch an eine zentrale Bildgebungsanlage übermittelt. Die Ergebnisse können nach der Einreichung von Thacher nicht aus dem System abgerufen werden.</p> <p>Der RSS ist eine radiographische Bewertungsmethode, die entwickelt wurde, um den Schweregrad der rachitischen Symptomatik an den Handgelenken und an den Knien basierend auf den metaphysären Aufhellungen, Unschärfen und metaphysären konkaven Becherungen und den Anteil der betroffenen Wachstumsplatten zu bewerten.</p> <p>Die Baseline-RSS-Gesamtpunktzahl wird als Summe der RSS Knie Punktzahl beim Screeningbesuch und der RSS Handgelenk Punktzahl beim Baselinebesuch berechnet. Die Röntgenbildaufnahmen des Knies wurde bereits beim Screeningbesuch durchgeführt, um die Teilnahmeberechtigung zu bestätigen [22].</p>
UX023-CL205	<p>Thomas Thacher, MD, der Entwickler der RSS-Methodik, diente als einziger, zentraler, unabhängiger Prüfer und führte alle Untersuchungen zu RSS-Scores für die Studie UX023-CL205 und alle anderen Studien im klinischen Programm von Burosumab durch. Thacher wurde von der zentralen Bildgebungseinrichtung beauftragt, ohne direkte Beziehung zu Ultragenyx.</p> <p>Jedes Röntgenbild wurde individuell von Thacher bewertet, der für den Studienbesuch, bei dem die Röntgenbildaufnahmen gemacht wurden, und die Dosis des Patienten, das Dosierungsschema, die Einhaltung des Studienprotokolls, die Dauer der Behandlung und die vorherige konventionelle Therapie verblindet war.</p>
UX023-CL002	<p>Historische Röntgenbildaufnahmen des Skeletts wurden gemäß den Protokollanforderungen bezogen. Alle RSS-Scores der Röntgenbildaufnahmen in dieser Studie wurden unabhängig von einem einzigen, zentralen und verblindeten Gutachter bewertet.</p>
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</i>	
UX023-CL201	<p>Röntgenbildaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Radiologen wurden darauf trainiert, RGI-C-Bewertungen durchzuführen, um einen Konsens über die Terminologie zu erzielen, die zur Beschreibung von XLH-bezogenen radiologischen Anomalien und zur Etablierung einer Interrater-Reliabilität verwendet wurde. Die Bewertungen wurden unabhängig unter Verwendung eines EDC-Systems durchgeführt,</p>

	wobei die Bewerter keine Gelegenheit hatten, Bilder zu diskutieren oder Bewertungen zu vergleichen. Bewertungen konnten von den Radiologen nach der Einreichung nicht abgerufen oder geändert werden. Röntgenbildpaare wurden in zufälliger Reihenfolge zur Überprüfung vorgelegt.
UX023-CL205	Röntgenbildaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Radiologen wurden darauf trainiert, RGI-C-Bewertungen durchzuführen, um einen Konsens über die Terminologie zu erzielen, die zur Beschreibung von XLH-bezogenen radiologischen Anomalien und zur Etablierung einer Interrater-Reliabilität verwendet wurde. Die Bewertungen wurden unabhängig unter Verwendung eines EDC-Systems durchgeführt, wobei die Bewerter keine Gelegenheit hatten, Bilder zu diskutieren oder Bewertungen zu vergleichen. Bewertungen konnten von den Radiologen nach der Einreichung nicht abgerufen oder geändert werden. Röntgenbildpaare wurden in zufälliger Reihenfolge zur Überprüfung vorgelegt.
UX023-CL002	Historische Röntgenbilder wurden identifiziert und zur Bewertung durch Biomedical Systems, Inc. (BMS), der gleichen zentralen Bildgebungseinrichtung, die für die Röntgenverarbeitung in der UX023-CL201-Studie verwendet wurde, verwendet. Geeignete Röntgenbilder wurden an die drei RGI-C-bewertende-Radiologen für die Bewertung mit dem RGI-C-Scoring-System versendet. Es wurde darauf geachtet, dass sowohl die RSS- als auch RGI-C-Röntgenbilder aus Woche 64 der Studie UX023-CL201 und Röntgenbilder aus dieser Studie in zufälliger Reihenfolge bewertet wurden, um sie für den Behandlungsstatus des Patienten zu verbinden.
Knochenmineralisierung (ALP, BALP)	
UX023-CL201	Die Blutproben zur Messung der Alkalischen Phosphatase (ALP) und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BALP) wurden zu Baseline und zu Woche 16, 40 und 64 gemessen.
UX023-CL205	Die Blutproben zur Messung der Alkalischen Phosphatase (ALP) wurde zu Baseline und zu Woche 20, 40 und 64 gemessen.
UX023-CL002	Historische ALP-Werte der teilnehmenden Patienten, die eine konventionelle Therapie erhalten oder erhalten haben, wurden sofern diese verfügbar waren, aus den Krankenakten entnommen. Bedingung war hierbei, dass die Werte im Alter zwischen 5 - 14 Jahren und zeitlich nahe an den (für die Analyse verwendeten) radiologischen Messungen erhoben wurden.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und der Knochenmineralisierung (ALP, BALP) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL205	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL002	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^c	ja	ja	hoch
^a : Eine Verblindung liegt nicht vor. Die Analyse der Ergebnisse wurde allerdings verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt. ^b : Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. ^c : Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht angezeigt.						

Bei den pädiatrischen Zulassungsstudien UX023-CL201 und UX023-CL205 handelt es sich um unverblindete, nicht-kontrollierte Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Bei der Messung von ALP und BALP handelt es sich um objektiv bestimmte Parameter und somit haben weder Patient noch behandelnde Personen direkt Einfluss auf die Erhebung und Auswertung.

Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie UX023-CL002 ist ebenfalls aufgrund des Studiendesigns als generell hoch verzerrt einzustufen. Eine Verblindung fand ausschließlich für den Auswerter statt. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

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.

XLH ist eine chronische Erkrankung, die durch die Störung der renalen Phosphatreabsorption eine Reihe von Symptomen aufweist, die sich in der Knochengesundheit widerspiegeln. Zur Bewertung von Burosumab liegen zwei einarmige zulassungsrelevante Studien, UX023-CL201 und UX023-CL205, vor. In der Studie UX023-CL205 werden XLH-Patienten im Alter von 1 – 4 Jahren eingeschlossen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht. Die einzige Therapiemöglichkeit von XLH-Patienten vor der Burosumab-Therapie bestand darin, die Mineral- und Vitamin-Dysregulation durch orale Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D auszugleichen. Zur Bewertung der Studie UX023-CL201 mit der kausalen Therapie Burosumab wurde die retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf der XLH zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Somit stellen beide Studien, UX023-CL201 und UX023-CL002, die bestmögliche Evidenz dar.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in den Studien eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse der Veränderung der Rachitis durch die Messinstrumente RSS, RGI-C und die Veränderung der Knochenmineralisierung durch ALP und BALP werden nun im folgenden Abschnitt dargelegt.

Tabelle 4-39: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung der Rachitis und der Knochenmineralisierung

Operationalisierung				
Studie	RSS	RGI-C	ALP	BALP
UX023-CL201	ja	ja	ja	ja
UX023-CL205	ja	ja	ja	nein
UX023-CL002	ja	ja	ja	nein

Resultate der Studie UX023-CL201

Die Ergebnisse der Veränderung der Rachitis-Schwere auf den Röntgenbildern des Skeletts von Baseline zu Woche 40 und Woche 64 wird in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 dargestellt.

Die Veränderung der Rachitis durch die Burosumab Behandlung wurde anhand von zwei Methoden beurteilt. Der RSS Total Score stellt hierbei den primären Wirksamkeitsendpunkt und der RGI-C Global Score eine ergänzende Analyse dar. Bei der RSS-Methode zeigen die negativen Werte von der Betrachtung Baseline zu Woche 40 oder 64 eine Verbesserung der Rachitis Symptomatik. Die RGI-C-Methode weist durch positive Werte bei der Betrachtung Baseline zu Woche 40 oder 64 auf eine Besserung hin. Die mittlere Änderung der Baseline-Werte zu Woche 40 bzw. 64 wurde immer anhand von zwei verschiedenen Methoden berechnet (eine adjustierte und unadjustierte Methode). Die erste Spalte stellt die primäre Analyse und die zweite Spalte eine supportive Analyse dar.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
Gruppe	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	LsMean ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^c (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert
RSS Total Score														
Gesamt	26	26	1,92 (1,17)	26	0,75 (0,55)	-1,17 (0,26) [-1,70; -0,64] 0,0001 H'g: -1,26 [-1,86; -0,66]	-1,06 (0,11) [-1,28; -0,85] < 0,0001	26	26	1,92 (1,17)	26	0,81 (0,60)	-1,00 (0,11) [-1,22; -0,79] < 0,0001 H'g: -1,18 [-1,77; -0,58]	-1,12 (0,22) [-1,58; -0,65] < 0,0001
High RSS ^d	17	17	2,62 (0,78)	17	0,76 (0,47)	-1,85 (0,25) [-2,37; -1,33] < 0,0001 H'g: -2,82 [-3,80; -1,84]	-1,68 (0,11) [-1,89; -1,47] < 0,0001	17	17	2,62 (0,78)	17	1,00 (0,56)	-1,44 (0,13) [-1,70; -1,19] < 0,0001 H'g: -2,33 [-3,22; -1,44]	-1,62 (0,27) [-2,18; -1,05] < 0,0001
Low RSS ^e	9	9	0,61 (0,33)	9	0,72 (0,71)	0,11 (0,23) [-0,42; 0,65] 0,6454	0,14 (0,22) [-0,28; 0,57] 0,5082	9	9	0,61 (0,33)	9	0,44 (0,53)	-0,13 (0,14) [-0,40; 0,14] 0,3283	-0,17 (0,12) [-0,44; 0,11] 0,1950
RGI-C Global Score														
Gesamt	26	Nicht zutreffend			1,72 (0,12) [1,48; 1,96] < 0,0001	1,66 (0,09) [1,48; 1,84] < 0,0001	26	Nicht zutreffend			1,56 (0,11) [1,34; 1,78] < 0,0001	1,62 (0,16) [1,29; 1,94] < 0,0001		
High RSS ^d	17	Nicht zutreffend			2,04 (0,04) [1,96; 2,12] < 0,0001	2,02 (0,04) [1,94; 2,10] < 0,0001	17	Nicht zutreffend			2,06 (0,07) [1,92; 2,20] < 0,0001	2,08 (0,08) [1,91; 2,24] < 0,0001		

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

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
Gruppe	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	LsMean ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^c (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert
Low RSS ^e	9	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		1,11 (0,65) [0,61; 1,61] 0,0009	1,11 (0,20) [0,71; 1,51] < 0,0001	9	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		0,74 (0,23) [0,28; 1,20] 0,0017	0,74 (0,24) [0,19; 1,30] 0,0152

a: Die p-Werte und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden für die mittlere Änderung von Baseline unter Verwendung eines *one sample t test* berechnet.

b: RSS Total Score: Das ANCOVA-Modell (ANCOVA) beinhaltet die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Baseline als abhängige Variable, Behandlungsgruppe und Geschlecht als Faktor, Alter und Stehhöhe Z-Score zu Baseline als Kovariante. Der LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom ANCOVA-Modell.

RGI-C Global Score: Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell beinhaltet die Änderung von RSS als abhängige Variable, Visite, Regime, Visitenach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.

c: Das GEE-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.

d: RSS Total Score $\geq 1,5$

e: RSS Total Score $< 1,5$

MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, RGI-C: *Radiographic Global Impression of Change*, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H'g: *Hedges'g*

In der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes wurde der RSS-Gesamtscore signifikant um -1,17 ($p < 0,0001$, t-Test) von Baseline zu Woche 40 verbessert. Die Wirksamkeit konnte im zeitlichen Verlauf zu Woche 64 mit einer Reduktion um -1,00 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) bestätigt werden. Dieser Effekt kann sowohl zu Woche 40 als auch zu Woche 64 für die Gesamtbetrachtung und High-RSS-Untergruppe als klinisch relevant eingestuft werden (Woche 40 $H'g_{(\text{gesamt})}$ [95 %-KI]: -1,26 [-1,86; -0,66], Woche 64 $H'g_{(\text{gesamt})}$ [95 %-KI]: -1,18 [-1,77; -0,58]). Eine deutliche Verbesserung der Rachitis konnte ebenfalls mit der RGI-C-Methode von 1,72 ($p < 0,0001$, t-Test) zu Woche 40 und 1,56 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) zu Woche 64 gezeigt werden. Bei der differenzierten Darstellung anhand des RSS-Schweregrades (High RSS und Low RSS) wird deutlich, dass sowohl in der RSS- als auch in der RGI-C-Methode Kinder mit einem schwereren Erkrankungsbild (High RSS) deutlich mehr unter der Behandlung mit Burosumab profitiert haben. In der einzelnen Betrachtung des RSS Total Scores zeigten Kinder mit der Einstufung High RSS eine Verbesserung von -1,44 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) zu Woche 64, während Kinder, die ein leichteres Erkrankungsbild (Low RSS) aufwiesen, eine Verbesserung um -0,13 ($p < 0,3283$, GEE-Modell) zeigten. Die RGI-C-Ergebnisse ergänzen die RSS-Ergebnisse und zeigen, dass die größte Verbesserung der Rachitissymptomatik mit der Burosumab-Behandlung in der Untergruppe der schweren Rachitis zu verzeichnen waren. Zu Woche 64 konnte bei der High RSS-Untergruppe ein Score von 2,06 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) erzielt werden, was auf eine erhebliche Heilung der Rachitissymptomatik hinweist. Kinder der Low RSS-Einteilung konnten dennoch mit 0,74 ($p = 0,0017$, GEE-Modell) eine Heilung der Rachitissymptomatik erreichen. Da der RGI-C-Score ein Vergleichswert ist und das Ausmaß der Veränderung der Heilung davon abhängt, sieht man eine Beziehung zwischen dem Schweregrad und dem RGI-C-Score. Umgekehrt ist es auch bei niedrigen RSS-Scores einfacher einen RSS-Wert von Null für eine vollständige Antwort zu erreichen, wie für die Low-RSS-Untergruppe beobachtet wurde.

Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll eine klinisch relevante und anhaltende Wirksamkeit über 64 Wochen der Burosumab-Behandlung.

Tabelle 4-41: Responder-Analyse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) der Studie UX023-CL201

Studie	Woche 40				Woche 64			
Gruppe	N	m	n	n/m (%)	N	m	n	n/m (%)
RSS-Responders^a								
Gesamt	26	20	16	80,0	26	20	14	70,0
High RSS ^b	17	17	15	88,2	17	17	14	82,4
Low RSS ^c	9	3	1	33,3	9	3	0	0,0
RGC-I-Responders^d								
Gesamt	26	26	18	69,2	26	26	15	57,7
High RSS ^b	17	17	16	94,1	17	17	14	82,4
Low RSS ^c	9	9	2	22,2	9	9	1	11,1
a: Prozent (n/m) mit einer Reduktion von Baseline $\geq 1,0$ unter denjenigen mit einer Baseline der RSS-Gesamtpunktzahl $\geq 1,0$ b: RSS Total Score $\geq 1,5$ c: RSS Total Score $< 1,5$ d: Prozent (n/m) mit RGI-C Global Score ≥ 2 N: Anzahl der Patienten in der Studie; m: Anzahl der Patienten, die eine Baseline RSS-Gesamtpunktzahl $\geq 1,0$ (Patienten, die in Responderanalyse eingegangen sind), n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind und somit eine Verringerung der RSS-Gesamtpunktzahl ab Baseline von mindestens 1,0 aufwiesen (Responder), RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, RGI-C: <i>Radiographic Global Impression of Change</i>								

Die RSS-Daten wurden zusätzlich unter Verwendung der vorgegebenen Responderdefinition, d.h. eine Reduktion der RSS-Gesamtpunktzahl gegenüber Baseline um mindestens 1,0 Punkten, analysiert. 70 % der Probanden zeigten in der 64. Woche eine Antwort. Alle Kinder, die der High-RSS-Untergruppe zugeordnet wurden (N = 17) hatten einen Baseline-Gesamtwert von $\geq 1,0$ und wurden für die Responder-Analyse herangezogen. In Woche 64 zeigten 82,4 % der Probanden der High-RSS-Untergruppe eine Response. In der Low-RSS-Untergruppe konnten 3 Kinder einen Baseline-Gesamtwert von $\geq 1,0$ erzielen und somit in die Responder-Analyse einbezogen werden. Von diesen drei Kinder war in Woche 64 keines (0 %) ein RSS-Responder. Die Responder-Analyse verläuft identisch zur Analyse des RSS-Scores, da die größte Verbesserung der Rachitissymptomatik mit der Burosumab-Behandlung in der Untergruppe mit schwerer Rachitis-Ausprägung zu finden ist. Darüber hinaus waren die Responder-Ergebnisse in Woche 40 und 64 ähnlich und zeigten eine anhaltende und konsistente Wirksamkeit bis Woche 64 der Studie UX023-CL201.

Eine wesentliche Heilung der Rachitissymptomatik, die der RGI-C-Score beurteilt, wurde als ein Global Score von ≥ 2 definiert. Heilung bedeutet in diesem Zusammenhang eine Verbesserung der Rachitis-Anomalien und nicht, dass eine vollständige Heilung der XLH beobachtet wurde. 69,2 % der Probanden zeigten in Woche 40 und 57,7 % in Woche 64 eine wesentliche Heilung der Rachitissymptomatik. Wie auch schon in der RSS-Responder-

Analyse gezeigt, konnte die größte Verbesserung in der High-RSS-Untergruppe mit 82,4 % in Woche 64 verzeichnet werden. Jedoch zeigten sowohl die High- als auch die Low-Untergruppe eine Verbesserung.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Veränderung der Knochenmineralisierung (ALP, BALP) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Gruppe	Baseline			Woche 40				Woche 64			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) KI p-Wert	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) KI p-Wert
ALP (U/L)											
Gesamt	26	26	461,9 (110,21)	26	382,5 (88,03)	26	-79,4 (19,10) [-118,74; -40,06] 0,0003 H'g: -0,78 [-1,35; -0,22]	24	354,2 (73,37)	24	-113,9 (16,59) [-148,22; -79,58] < 0,0001 H'g: -1,12 [-1,72; -0,52]
High RSS ^b	17	17	495,5 (108,46)	17	389,2 (72,83)	17	-106,3 (21,98) [-152,90; -59,70] 0,0002 H'g: -1,12 [-1,85; -0,39]	16	351,0 (68,31)	16	-144,4 (18,59) [-184,02; -104,78] < 0,0001 H'g: -1,54 [-2,33; -0,75]
Low RSS ^c	9	9	398,6 (86,71)	9	370,0 (115,49)	9	-28,6 (31,23) [-100,62; 43,42] 0,3866	8	360,5 (87,30)	8	-52,9 (20,82) [-102,13; 3,67] 0,0387 H'g: -0,42 [-1,38; 0,55]

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

Gruppe	Baseline			Woche 40				Woche 64			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) KI p-Wert	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) KI p-Wert ^c
BALP (U/L)											
Gesamt	26	20	163,54 (58,61)	26	130,04 (38,92)	20	-35,55 (10,45) [-57,42; -13,68] 0,0030 H ^g : -0,68 [-1,28; -0,08]	25	110,06 (31,19)	19	-50,40 (8,37) [-67,98; -32,82] < 0,0001 H ^g : -1,16 [-1,80; -0,52]
<p>a: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline werden unter Verwendung <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>b: RSS Total Score $\geq 1,5$</p> <p>c: RSS Total Score < 1,5</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, ALP: Alkalische Phosphatase, BALP Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H^g: <i>Hedges' g</i></p>											

Die Veränderung der Knochenmineralisierung wurde durch die Alkalische Phosphatase und knochenspezifische Alkalische Phosphatase beurteilt. Diese Parameter werden zusätzlich zu Röntgenbildaufnahmen verwendet, um das Vorhandensein und den Schweregrad der Rachitis zu ermitteln. Im Falle einer Erkrankung mit XLH sind die ALP- und BALP-Werte erhöht. Insgesamt sanken die mittleren ALP-Serumkonzentrationen signifikant und auch klinisch relevant von Baseline zu Woche 64 um 113,9 U/L ($p < 0,0001$, H⁹g [95 %-KI]: -1,12 [-1,72; -0,52]), wobei der Wert 354,2 U/L in Woche 64 für das Alter der Kinder im oberen Normbereich liegt. In der High RSS-Subgruppe verringerte sich der ALP-Wert von Baseline zu Woche 64 um 144,4 U/L ($p < 0,0001$, H⁹g [95 %-KI]: -1,54 [-2,33; -0,75]). Kinder, die der Low RSS zugeteilt wurden, näherten sich ebenfalls Werten innerhalb des ALP-Normbereichs an. Der Serum-BALP-Level verringerte sich in Woche 64 von 110,06 U/L zu Baseline um 50,40 U/L.

Resultate der Studie UX023-CL205

Die Ergebnisse der Veränderung der Rachitis-Schwere auf den Röntgenbildern des Skeletts von Baseline zu Woche 40 und die dazugehörige Veränderung der Knochenmineralisierung werden in der Tabelle 4-43 dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL205

Studie	Woche 40						
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
RSS Total Score							
Gesamt	13	13	2,92 (1,37)	13	1,19 (0,52)	-1,73 (0,13) [-2,03; -1,44] < 0,0001 H ^g : -1,62 [-2,52; -0,71]	-1,73 (0,13) [-2,01; -1,45] < 0,0001
RGI-C Global Score							
Gesamt	13	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		2,33 (0,08) [2,16; 2,51] < 0,0001	2,33 (0,08) [2,16; 2,50] < 0,0001
ALP (U/L)							
Gesamt	13	13	548,5 (193,80)	13	335,4 (87,59)	-213,08 ^c (13,53) [-239,60; -186,55] < 0,0001 H ^g : -1,37 [-2,24; -0,50]	-213,08 (36,76) [-293,17; -132,99] < 0,0001
<p>a: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Baseline als abhängige Variable, Behandlungsgruppe und Geschlecht als Faktor, Alter und Stehhöhe Z-Score zu Baseline als Kovariante. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom ANCOVA-Modell.</p> <p>b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>c: Das <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H^g: <i>Hedges' g</i></p>							

Die Veränderung der Rachitis durch die Burosumab-Behandlung wurde in der Studie UX023-CL205 anhand von zwei Methoden beurteilt. Der RSS Total Score stellt hierbei den primären Wirksamkeitsendpunkt und der RGI-C Global Score eine ergänzende Analyse dar. Bei der

RSS-Methode zeigen die negativen Werte von der Betrachtung Baseline zu Woche 40 eine Verbesserung der Rachitis Symptomatik. Die RGI-C-Methode hingegen weist durch positive Werte bei der Betrachtung Baseline zu Woche 40 auf eine Besserung hin.

Eine Burosumab-Behandlung von 40 Wochen zeigt eine erhebliche und klinisch relevante Reduktion von 59 % des Rachitis-Schweregrads anhand der Beurteilung des RSS-Scores (H'g [95 %-KI]: -1,62 [-2,52; -0,17]). Die mittleren RSS-Gesamtwerte lagen bei 2,92 bei Baseline und 1,19 in Woche 40. Somit ergab sich eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$, ANCOVA-Modell) mittlere Änderung von -1,73. Die RSS-Ergebnisse wie auch die Ergebnisse des RGI-C demonstrieren eine Verbesserung der Rachitissymptomatik durch die Burosumab-Behandlung.

Ebenso konnte mit Hilfe der RGI-C-Methode bereits eine Heilung der Rachitissymptomatik gezeigt werden. Alle Probanden ($N = 13$) hatten bereits nach 40 Wochen einen RGI-C Globale Score von ≥ 2 , was „eine erhebliche Heilung der Rachitissymptomatik“ belegt. Der Mittelwert in Woche 40 lag bei 2,33 ($p < 0,0001$, ANCOVA-Modell). Der Maximalwert nach 40 Wochen betrug 2,7. Kein Proband erreichte innerhalb der 40. Wochen einen Score von 3, welcher auf „eine vollständige oder nahezu vollständige Heilung“ hindeuten würde. Diese Ergebnisse zeigen eine deutliche und signifikante Verbesserung der radiographischen Anzeichen einer Rachitis nach 40 Wochen Burosumab-Behandlung im Vergleich zu Baseline.

Die ALP-Werte sind bei Vorhandensein einer XLH erhöht und korrelieren mit dem Schweregrad. Stark erhöhte Werte deuten auf ein hohen Schweregrad der XLH hin [45]. Daher wird ALP häufig als Biomarker zur Ermittlung des Schweregrades verwendet. Bei Baseline lagen die mittleren Serum-ALP-Werte mit 548,5 U/L deutlich über den Normwerten (ca. 297 bis 345 U/L, abhängig von Alter und Geschlecht). In Woche 40 sanken die mittleren Serum-ALP-Werte auf 335,42 U/L und zeigten somit eine signifikante und auch klinisch relevante Reduktion von 213,08 U/L ($p < 0,0001$, GEE-Modell). Elf der Probanden hatten Serum-ALP-Konzentrationen über dem Normwert für deren Alter und Geschlecht bei Baseline. Alle Probanden zeigten bis Woche 40 reduzierte Konzentrationen, wobei drei Probanden bereits den Referenzbereich für deren Alter und Geschlecht erreicht hatten.

Resultate der Studie UX023-CL002

Um die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oraler Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D zu zeigen, wurde die Beobachtungsstudie UX023-CL002 durchgeführt. Diese enthält Daten von Kinder im Alter zwischen 5 bis 14 Jahren mit XLH ohne Behandlung mit Burosumab und dient somit als historische Kontrolle. Die historisch betrachteten Röntgenbildaufnahmen wurden in einem Abstand von ein bis zwei Jahren innerhalb dieser Altersspanne gewählt. Die ALP-Werte wurden in der Studie UX023-CL002 nur dann zur Analyse herangezogen, wenn diese zu einem ähnlichen Zeitpunkt der Röntgenbildaufnahmen erhoben wurden. Im Folgenden werden die Veränderung der Rachitis-

Schwere auf den Röntgenbildern des Skeletts und die dazugehörige Veränderung der Knochenmineralisierung anhand der ALP-Messung in der Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Veränderung der Rachitis (RSS, RGI-C) und Knochenmineralisierung (ALP) unter konventioneller Therapie – UX023-CL002

Studie Gruppe	N	Radiographische Baseline ^a		Radiographische Post-Baseline ^b		Veränderung von Baseline zur Post-Baseline	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
RSS Total Score							
Gesamt	60	56	1,40 (0,75)	48	1,18 (0,88)	47	-0,16 (0,15) [-0,46; 0,14] 0,2917
High RSS ^d	32	32	1,91 (0,55)	25	1,42 (0,85)	25	-0,46 (0,20) [-0,87; -0,05] 0,0304
Low RSS ^e	24	24	0,73 (0,33)	22	0,89 (0,87)	22	0,18 (0,20) [-0,24; 0,60] 0,3783
RGI-C Global Score							
Gesamt	60	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		60	0,79 (0,13) [0,53; 1,05] < 0,0001
High RSS ^d	32	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		32	0,85 (0,17) [0,50; 1,20] < 0,0001
Low RSS ^e	24	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend		24	0,69 (0,24) [0,19; 1,19] 0,0086

Studie Gruppe	Radiographische Baseline ^a		Radiographische Post-Baseline ^b		Veränderung von Baseline zur Post-Baseline	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert	
ALP (U/L)						
Gesamt	60	60 443,10 (134,63)	60 419,52 (140,62)	60 -23,58 (16,12) [-55,84; 8,68] 0,1488		
High RSS ^d	32	32 486,91 (127,48)	32 455,25 (144,90)	32 -31,66 (20,81) [-74,10; 10,78] 0,1383		
Low RSS ^e	24	24 383,38 (108,43)	24 378,38 (114,83)	24 -5,00 (27,33) [-61,54; 51,54] 0,8564		
RGI-C ^f	10	10 504,20 (181,81)	10 330,50 (145,97)	10 -173,70 (38,01) [-259,68; -87,72] 0,0013		
<p>a: Radiographische Baseline: Frühere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>b: Radiographische Post-Baseline: Letztere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>c: Die p-Werte der mittleren Änderung zu Baseline wurden unter Verwendung des <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>d: RSS Total Score $\geq 1,5$</p> <p>e: RSS Total Score $< 1,5$</p> <p>f: RGI-C Global Score $\geq 2,0$</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p>						

Der Rachitis-Schweregrad wurde in der Studie UX023-CL002 mittels zweier Messinstrumente gemessen, der RSS- und der RGI-C-Methode. Die RSS erfordert offene Wachstumsplatten (Epiphysen) für das Scoring. Nach Baseline-Bewertung wurden 13 der 60 gepaarten Röntgenbildaufnahmen des radiographischen Analysesets durch den zentralen Gutachter mit bereits verschmolzenen Wachstumsfugen bestimmt und waren somit nicht mehr für die RSS-Auswertung geeignet.

Die Analyse der gegenübergestellten Baseline-Werte und Post-Baseline-Werte (47 gepaarte Röntgenbildaufnahmen) sank von Baseline 1,40 auf 1,18 für Post-Baseline-Aufnahmen. Dies zeigt eine mittlere Veränderung von -0,16. Röntgenbildpaare, die einem hohen RSS Score zugeordnet wurde (N = 25), zeigten eine mittlere Änderung von -0,46 wobei bei

Röntgenbildaufnahmen der unteren RSS-Gruppe (N = 22) der RSS Global Score um 0,18 anstieg.

Bei der RGI-C-Bewertung lag der Global Score für die Gesamtgruppe bei 0,79, für die High-RSS-Untergruppe bei 0,85 und für die Low-RSS-Untergruppe bei 0,69. Alle Auswertungen weisen auf eine weniger als minimale Heilung der Rachitissymptomatik hin. Mehr als die Hälfte der Probanden (59 %) hatten einen minimalen Heilungswert von 1. Eine wesentliche Heilung der Rachitissymptomatik wurde in 16,7 % der Gesamtgruppe beobachtet.

Die mittlere ALP-Konzentration, ein Biomarker der Rachitis-Schwere, besserte sich in der Gesamtgruppe um 23,58 U/L von mittleren Baseline-Werte von 443,10 U/L.

Vergleich der Studie UX023-CL201 mit der Studie UX023-CL002

Zur Bewertung der einarmigen, offenen Zulassungsstudie UX023-CL201 mit der kausalen Therapie Burosumab wurde die retrospektive, nicht-interventionelle Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um speziell das Krankheitsbild (Rachitis) und den Krankheitsverlauf zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Im Folgenden werden die RSS-, RGI-C- und ALP-Werte der Studie UX023-CL201 mit den Werten der UX023-CL002-Studie verglichen, um den Krankheitsverlauf mit und ohne Burosumab-Behandlung darzustellen. Es wurden die mittleren Änderungen aus Woche 64 der Studie UX023-CL201 mit den letzten mittleren Änderungen, die einen zeitlichen Bereich von ein bis zwei Jahren abbilden, der Studie UX023-CL002 gegenübergestellt. Es wurden Mittelwertdifferenzen, das zugehörige t-verteilte 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert (t-Test) berechnet.

Tabelle 4-45: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002

Studie (Behandlung)	UX023-CL201 (Burosumab)	UX023-CL002 (konventionelle Therapie)	Vergleich der Studien UX023-CL201 und UX023-CL002
	N (n) MWD ^a (SE) [95% KI]	N (n) MWD ^b (SE) [95% KI]	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Veränderung RSS Total Score			
Gesamt	26 (26) -1,12 (0,22) [-1,58; -0,65]	60 (47) -0,16 (0,15) [-0,46; 0,14]	-0,96 (0,26) [-1,48; -0,44] 0,0004
High RSS ^d	17 (17) -1,62 (0,27) [-2,18; -1,05]	32 (25) -0,46 (0,20) [-0,87; -0,05]	-1,16 (0,33) [-1,83; -0,49] 0,0011

Studie (Behandlung)	UX023-CL201 (Burosumab)	UX023-CL002 (konventionelle Therapie)	Vergleich der Studien UX023-CL201 und UX023-CL002
	N (n) MWD ^a (SE) [95% KI]	N (n) MWD ^b (SE) [95% KI]	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Low RSS ^e	9 (9) -0,17 (0,12) [-0,44; 0,11]	24 (22) 0,18 (0,20) [-0,24; 0,60]	-0,35 (0,33) [-1,01; 0,31] 0,2898
Veränderung RGI-C Global Score			
Gesamt	26 (26) 1,62 (0,16) [1,29; 1,94]	60 (60) 0,79 (0,13) [0,53; 1,05]	0,83 (0,22) [0,38; 1,28] 0,0004
High RSS ^d	17 (17) 2,08 (0,08) [1,91; 2,24]	32 (32) 0,85 (0,17) [0,50; 1,20]	1,23 (0,24) [0,74; 1,72] < 00001
Low RSS ^e	9 (9) 0,74 (0,24) [0,19; 1,30]	24 (24) 0,69 (0,24) [0,219; 1,19]	0,05 (0,42) [-0,81; 0,91] 0,9062
Veränderung ALP (U/L)			
Gesamt	26 (24) -113,9 (16,59) [-148,22; -79,58]	60 (60) -23,58 (16,12) [-55,84; 8,68]	-90,30 (27,61) [-145,25; -35,39] 0,0016
High RSS ^d	17 (16) -144,4 (18,59) [-184,02; -104,78]	32 (32) -31,66 (20,81) [-74,10; 10,78]	-113,00 (32,32) [-177,80; -47,68] 0,0011
Low RSS ^e	8 (8) -52,9 (20,82) [-102,13; 3,67]	24 (24) -5,00 (27,33) [-61,54; 51,54]	-47,90 (49,25) [-148,48; 52,68] 0,3385
<p>a: Mittelwertdifferenz von Baseline zu Woche 64</p> <p>b: Mittelwertdifferenz von Baseline zur Post-Baseline; Zeitpunkt unbekannt (innerhalb von 2 Jahren)</p> <p>c: Die p-Werte der Mittelwertdifferenz wurden unter Verwendung des <i>two sample t test</i> berechnet.</p> <p>d: RSS Total Score \geq 1,5</p> <p>e: RSS Total Score < 1,5</p> <p>MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p>			

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudie führt die Behandlung mit Burosumab zu klinisch relevanten und signifikanten Verbesserung der Rachitissymptomatik

und der Knochenmineralisierung. Sowohl die RSS- als auch die RGI-C-Mittelwerte zeigen, dass durch die Burosumab-Behandlung signifikant bessere Werte im Vergleich zur konventionellen Therapie erzielt werden können ($p = 0,0004$, t-Test beider Messinstrumente). Ebenso zeigt die Mittelwertdifferenz der ALP-Untersuchung eine Differenz von 90,3 U/L zugunsten der Burosumab-Behandlung. Der Effekt ist umso deutlicher bei Patienten der High-RSS-Untergruppe zu erkennen. Vergleicht man die Werte der RGI-C Methode innerhalb der Untergruppe mit Patienten, die ein schwereres Erkrankungsbild aufweisen, liegt der RGI-C Global Score in der Behandlungsgruppe mit Burosumab nach 64 Wochen bei 2,08, was eine deutliche Heilung der Rachitissymptomatik belegt, während in der Behandlungsgruppe mit einer konventionellen Therapie innerhalb von ein bis zwei Jahren nur ein Score von 0,85 erzielt werden konnte, was nahezu keine Veränderung der Rachitissymptomatik zeigt. Wie bereits aus den vorherigen Analysen gezeigt, konnte die größte Verbesserung in der High-RSS-Untergruppe verzeichnet werden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.1.2 Veränderung der biochemischen Parameter – 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 4-46: Operationalisierung von Veränderung der biochemischen Parameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	Den Patienten wurden Nüchternblutproben zu Baseline sowie zu den geforderten post-Baseline-Zeitpunkten entnommen. Die post-Baseline Proben wurden den Patienten, die Burosumab injiziert bekamen, vor der Verabreichung von Burosumab abgenommen und in einem Zentrallabor ausgewertet.
UX023-CL205	Der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL205 war die Veränderung des Serumphosphatlevels zu Baseline. Den Patienten wurden Nüchternblutproben zu Baseline sowie zu den geforderten post-Baseline-Zeitpunkten entnommen. Die post-Baseline Proben wurden den Patienten, die Burosumab injiziert bekamen, vor der Verabreichung von Burosumab abgenommen und in einem Zentrallabor ausgewertet.
UX023-CL002	Historische Nüchternblutproben teilnehmender Patienten, die eine konventionelle Therapie erhalten oder erhalten haben, wurden, sofern diese verfügbar waren, aus den Krankenakten entnommen. Bedingung war hierbei, dass die Werte im Alter zwischen 1 – 14 Jahren und zeitlich nahe an radiologischen Messungen erhoben wurden.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der biochemischen Parameter in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL205	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL002	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^c	ja	ja	hoch
^a : Eine Verblindung liegt nicht vor. ^b : Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. ^c : Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht angezeigt.						

Bei den pädiatrischen Zulassungsstudien UX023-CL201 und UX023-CL205 handelt es sich um unverblindete, nicht-kontrollierte Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nicht-kontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Bei der Messung der biochemischen Parameter handelt es sich um objektiv bestimmte Parameter. Dadurch haben weder Patient noch behandelnde Personen direkt Einfluss auf die Erhebung und Auswertung.

Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie UX023-CL002 ist ebenfalls aufgrund des Studiendesigns als generell hoch verzerrt einzustufen. Eine Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips sind nicht angezeigt. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

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.

XLH ist eine chronische Erkrankung, die durch den Phosphatmangel eine Reihe von Symptomen aufweist, die sich in der Knochengesundheit widerspiegeln. Zur Bewertung von Burosumab liegen zwei einarmige zulassungsrelevante Studien, UX023-CL201 und UX023-CL205, vor. In der Studie UX023-CL205 werden XLH-Patienten im Alter von 1 – 4 Jahren eingeschlossen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht. Die einzige Therapiemöglichkeit von XLH-Patienten vor der Burosumab-Therapie bestand darin, die Mineral- und Vitamin-Dysregulation durch orale Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Substitution auszugleichen. Zur Bewertung der Studie UX023-CL201 mit der kausalen Therapie Burosumab wurde die retrospektive Langezeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf der XLH zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Somit stellen beide Studien, UX023-CL201 und UX023-CL002, die bestmögliche Evidenz dar.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in den Studien eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse der Veränderung der für die XLH relevanten biochemischen Parameter (siehe Tabelle 4-48) werden nun im folgenden Abschnitt dargelegt.

Tabelle 4-48: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung der biochemischen Veränderungen

Operationalisierung			
Studie	Serumphosphat-Level	1,25(OH) ₂ D	TmP/GFR
UX023-CL201	ja	ja	ja
UX023-CL205	ja	ja	nein
UX023-CL002	ja	ja ^a	nein

a: Die 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel wurden nicht bewertet, da nur wenige Probanden Messungen für diesen Parameter hatten, die für die Analyse herangezogen werden konnten.

Resultate der Studie UX023-CL201

Die Ergebnisse der Endpunkte Serumphosphat-Level, 1,25-Dihydroxyvitamin D und der Phosphatreabsorption (TmP/GFR) werden als Messungen von Baseline zu Woche 40 bzw. 64 in Tabelle 4-49 dargestellt.

Die Ergebnisse des Serumphosphat-Levels und 1,25-Dihydroxyvitamin D der Studie UX023-CL201 sind in Tabelle 4-52 den Ergebnissen aus UX023-CL002 gegenübergestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Veränderung der biochemischen Parameter – UX023-CL201

Studie	Woche 40					Woche 64					
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) [95% KI] p-Wert	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) [95% KI] p-Wert
Serumphosphat-Level (mmol/l)											
Gesamt	26	26	0,77 (0,13)	26	1,07 (0,13)	26	0,30 (0,03) [0,24; 0,36] < 0,0001 H ^g : 2,27 [1,56; 2,98]	24	1,08 (0,14)	24	0,32 (0,03) [0,26; 0,38] < 0,0001 H ^g : 2,26 [1,54; 2,98]
High RSS ^b	17	17	0,70 (0,06)	17	1,05 (0,15)	17	0,34 (0,04) [0,26; 0,42] < 0,0001 H ^g : 2,99 [1,98; 4,00]	16	1,07 (0,16)	16	0,36 (0,04) [0,27; 0,45] < 0,0001 H ^g : 3,02 [1,99; 4,06]
Low RSS ^c	9	9	0,89 (0,14)	9	1,11 (0,08)	9	0,21 (0,04) [0,12; 0,30] 0,0008 H ^g : 1,84 [0,69; 2,98]	8	1,11 (0,12)	8	0,23 (0,05) [0,11; 0,35] 0,0025 H ^g : 1,59 [0,46; 2,73]
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/ml)											
Gesamt	26	26	41,28 (21,97)	26	69,56 (15,14)	26	28,27 (5,75) [16,43; 40,11] < 0,0001 H ^g : 1,48 [0,86; 2,09]	26	64,87 (16,36)	26	23,58 (4,81) [13,67; 33,49] < 0,0001 H ^g : 1,20 [0,61; 1,79]
High RSS ^b	17	17	40,38 (18,01)	17	72,47 (14,22)	17	32,09 (5,50) [20,43; 43,75] < 0,0001 H ^g : 1,93 [1,10; 2,76]	17	67,23 (18,60)	17	26,85 (5,60) [14,98; 38,72] 0,0002 H ^g : 1,43 [0,67; 2,20]

Studie	Woche 40					Woche 64					
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) [95% KI] p-Wert	n	MW (SD)	n	MWD ^a (SE) [95% KI] p-Wert
Low RSS ^c	9	9	42,99 (29,22)	9	64,06 (16,13)	9	21,07 (13,19) [-9,35; 51,49] 0,1489	9	60,40 (10,49)	9	17,41 (9,10) [-3,57; 38,39] 0,0921
Phosphatreabsorption Tmp/GFR (mmol/l)											
Gesamt	26	25	0,70 (0,16)	25	1,07 (0,20)	24	0,37 (0,05) [0,27; 0,47] < 0,0001 H'g: 2,01 [1,32; 2,70]	21	1,08 (0,17)	20	0,36 (0,05) [0,26; 0,46] < 0,0001 H'g: 2,27 [1,51; 3,02]
High RSS ^b	17	16	0,65 (0,12)	16	1,06 (0,22)	15	0,42 (0,06) [0,29; 0,55] < 0,0001 H'g: 2,26 [1,35; 3,17]	14	1,07 (0,18)	13	0,41 (0,05) [0,30; 0,52] < 0,0001 H'g: 2,71 [1,68; 3,74]
Low RSS ^c	9	9	0,80 (0,18)	9	1,09 (0,16)	9	0,28 (0,06) [0,14; 0,42] 0,0016 H'g: 1,62 [0,52; 2,72]	7	1,10 (0,15)	7	0,26 (0,08) [0,06; 0,46] 0,0212 H'g: 1,69 [0,49; 2,89]
<p>a: Die p-Werte der mittleren Änderungen zu Baseline wurden unter Verwendung des <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>b: RSS Total Score \geq 1,5</p> <p>c: RSS Total Score < 1,5</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H'g: <i>Hedges' g</i></p>											

In der UX023-CL201-Studie konnte gezeigt werden, dass sich durch die Burosumab-Behandlung das Serumphosphat-Level erheblich erhöht und der zu Baseline sehr niedrige mittlere Serumphosphatspiegel von 0,77 mmol/l auf den unteren Normwert stieg (Serumphosphat-Normwert: 1,03 – 1,97 mmol/l [5, 46, 47]). 40 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Burosumab erhöhten sich die Serumphosphat-Level signifikant um 0,30 mmol/l ($p < 0,0001$). Im Laufe der Studie blieben die Werte seither im unteren Normbereich von 1,08 mmol/l (siehe Woche 64). Die Veränderungen des Serumphosphat-Levels waren zu Woche 40 und Woche 64 in der Gesamtbetrachtung als auch in den Untergruppen klinisch relevant.

Die Behandlung mit Burosumab erhöhte die Serumspiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D signifikant. Die mittleren 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte stiegen im Zeitverlauf von 41,28 pg/ml bei Baseline auf 69,56 pg/ml in Woche 40 und pendelten sich auf 64,87 pg/ml in Woche 64 ein, was dem Normbereich entspricht (Normbereich: 40-100 pg/ml je nach Alter [46, 48, 49]). Die Erhöhung der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level legt nahe, dass die 25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase-Aktivität während der Burosumab-Behandlung wiederhergestellt werden kann.

Die Phosphatreabsorption (TmP/GFR) erhöhte sich während der Burosumab-Behandlung bei allen Probanden signifikant ($p < 0,0001$). Die mittlere TmP/GFR stieg kontinuierlich von 0,70 mmol/l bei Baseline auf 1,07 mmol/l zu Woche 40 und zeigte zu Woche 64 eine mittlere Änderung von 0,36 mmol/l ($p < 0,0001$). Alle Probanden erreichten während der Studie eine TmP/GFR nahe des Normbereichs von 1,15 – 2,14 mmol/l [50]. Die Ergebnisse zeigen eine wesentliche Abnahme des renalen Phosphatverlustes, des pathologischen Hauptproblems bei der XLH.

Alle Probanden erreichten klinisch bedeutsame Erhöhungen des Serumphosphats. 94 % der Kinder hatten einen Serumphosphatspiegel im Normbereich und keines über dem normalen Bereich. Da das Ziel der Therapie bei Kindern nicht darin besteht, das Serumphosphat-Level vollständig zu normalisieren, sondern eine ausreichende Erhöhung von Phosphat und aktiven Vitamin D zur Korrektur der Knochendefekten durch niedrige zirkulierende Serumphosphatspiegel zu erreichen, wurde Serumphosphat-Level auf den unteren Normbereich eingestellt.

Resultate der Studie UX023-CL205

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Veränderung der biochemischen Parameter – UX023-CL205

Studie	Woche 40						
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LSMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD (SE) [95 %-KI] p-Wert
Serumphosphatlevel (mmol/l)							
Gesamt	13	13	0,81 (0,09)	13	1,12 (0,16)	0,31 (0,04) [0,24; 0,39] < 0,0001 H ^g : 2,31 [1,28; 3,34]	0,31 (0,04) [0,22; 0,40] < 0,0001
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/ml)							
Gesamt	13	12	44,83 (17,62)	13	56,75 (10,34)	11,78 (5,95) [5,26; 18,37] 0,0004 H ^g : 0,81 [-0,02; 1,63]	11,81 (3,34) [4,53; 19,09] 0,0041
<p>a: Das <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LSMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, SD: standard deviation (Standardabweichung), SE: standard error (Standardfehler)</p>							

Die chronische Hypophosphatämie, die bei Patienten mit XLH auftritt, führt zu Rachitis und Osteomalazie, den zwei wichtigsten pathologischen Eigenschaften von XLH in Knochen. Durch die Burosumab-Behandlung soll das Serumphosphat-Level auf einen im Normbereich befindlichen Wert erhöht werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Studie ist die Veränderung des Serumphosphat-Levels gegenüber Baseline. Zu Baseline zeigten alle Probanden einen niedrigeren Serumphosphat-Wert (Mittelwert: 0,81 mmol/l) verglichen mit dem normalen Bereich von 1,03 zu 1,97 mmol/l. Die Burosumab-Behandlung erhöhte die mittleren Serumphosphorspiegel bereits nach 40 Wochen schnell, signifikant und klinisch relevant um 0,31 mmol/l ($p < 0,0001$, GEE-Modell). Alle Probanden (100%) erreichten während der Studie einen Serumphosphat-Wert im Normbereich. Kein Patient litt zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie an Serumphosphat-Werten über dem oberen Normbereich (1,97 mmol/l) oder an einer Hyperphosphatämie. Die Burosumab-Behandlung führt zu einer signifikanten Erhöhung des 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Levels, die jedoch nicht klinisch relevant ist. Zu Baseline wurden Werte von 44,8 pg/ml beobachtet die in Woche 40 um 11,78 pg/ml anstiegen ($p = 0,0004$, GEE-Modell).

Resultate der Studie UX023-CL002

Um die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oraler Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D zu zeigen, wurde die Beobachtungsstudie UX023-CL002 durchgeführt. Diese enthält Daten von Kinder im Alter zwischen 5 bis 14 Jahren mit XLH ohne Behandlung mit Burosumab und dient somit als historische Kontrolle. Die Röntgenbildaufnahmen wurden in einem Abstand von ein bis zwei Jahren innerhalb dieser Altersspanne gewählt. Die biochemischen Parameter wurden nur dann zur Analyse herangezogen, wenn diese zu einem ähnlichen Zeitpunkt der Röntgenbildaufnahmen erhoben wurden. Im Folgenden werden die Veränderungen der biochemischen Parameter in der Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Veränderung biochemischen Parameter unter konventioneller Therapie – UX023-CL002

Studie Gruppe	N	Radiographische Baseline ^a		Radiographische Post-Baseline ^b		Veränderung von Baseline zu Post-Baseline	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Serumphosphat-Level (mmol/l)							
Gesamt	60	60	0,91 (0,11)	60	0,94 (0,14)	60	0,03 (0,02) [-0,01; 0,07] 0,1389
High RSS ^d	32	32	0,87 (0,08)	32	0,90 (0,12)	32	0,03 (0,01) [0,01; 0,05] 0,0053
Low RSS ^e	24	24	0,95 (0,14)	24	1,00 (0,16)	24	0,04 (0,03) [-0,02; 0,10] 0,1955
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/ml)							
Gesamt	60	0 ^f	-	0 ^f	-	0 ^f	-
High RSS ^d	32	0 ^f	-	0 ^f	-	0 ^f	-
Low RSS ^e	24	0 ^f	-	0 ^f	-	0 ^f	-
<p>a: Radiographische Baseline: Frühere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>b: Radiographische Post-Baseline: Letztere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>c: Die p-Werte der mittleren Änderung zu Baseline wurden unter Verwendung des <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>d: RSS Total Score $\geq 1,5$</p> <p>e: RSS Total Score $< 1,5$</p> <p>f: Der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel wurde nicht bewertet, da nur wenige Probanden Messungen für diesen Parameter hatten.</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der bewerteten Röntgenbildaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p>							

Zum Zeitpunkt der Baseline-Röntgenbildaufnahmen der Probanden, die eine konventionelle Therapie erhielten, betrug das mittlere Serumphosphat-Level 0,91 mmol/l. Dieser Wert liegt unter der unteren Normgrenze bei Kindern (1,03 mmol/l [5, 46, 47]). Bei den Post-Baseline-Röntgenaufnahmen betrug der mittlere Serumphosphat-Wert 0,94 mmol/l. Ähnliche Ergebnisse wurden in der High- und Low-RSS-Untergruppe beobachtet. Der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel wurde nicht bewertet, da nur wenige Probanden Messungen für diesen Parameter hatten (siehe Tabelle 4-51).

Vergleich der Studie UX023-CL201 mit der Studie UX023-CL002

Zur Bewertung der einarmigen, offenen Zulassungsstudie UX023-CL201 mit der kausalen Therapie Burosumab wurde die retrospektive, nicht interventionelle Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie herangezogen, um speziell das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Im Folgenden wird der Serumphosphat-Wert der Studie UX023-CL201 mit dem Wert der UX023-CL002-Studie verglichen, um den Krankheitsverlauf mit und ohne Burosumab-Behandlung darzustellen. Es wurden die mittleren Änderungen aus Woche 64 der Studie UX023-CL201 mit den letzten mittleren Änderungen, die einen zeitlichen Bereich von ein bis zwei Jahren abbilden, der Studie UX023-CL002 gegenübergestellt. Es wurden Mittelwertdifferenzen, das zugehörige t-verteilte 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert (t-Test) berechnet.

Tabelle 4-52: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002

Studie (Behandlung)	UX023-CL201 (Burosumab)	UX023-CL002 (konventionelle Therapie)	Vergleich der Studien UX023-CL201 und UX023-CL002
	N (n) MWD ^a (SE) [95% KI]	N (n) MWD ^b (SE) [95% KI]	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Veränderung Serumphosphat-Level (mmol/l)			
Gesamt	26 (24) 0,32 (0,03) [0,26; 0,38]	60 (60) 0,03 (0,02) [-0,01; 0,07]	0,29 (0,04) [0,22; 0,36] < 0,0001
High RSS ^d	17 (16) 0,36 (0,04) [0,27; 0,45]	32 (32) 0,03 (0,01) [0,01; 0,05]	0,33 (0,03) [0,27; 0,39] < 0,0001
Low RSS ^e	9 (8) 0,23 (0,05) [0,11; 0,35]	24 (24) 0,04 (0,03) [-0,02; 0,10]	0,19 (0,06) [0,07; 0,31] 0,0033
<p>a: Mittelwertdifferenz von Baseline zu Woche 64</p> <p>b: Mittelwertdifferenz von Baseline zu Post-Baseline; Zeitpunkt unbekannt (innerhalb von 2 Jahren)</p> <p>c: Die p-Werte der Mittelwertdifferenz wurden unter Verwendung des <i>two sample t test</i> berechnet.</p> <p>d: RSS Total Score \geq 1,5</p> <p>e: RSS Total Score < 1,5</p> <p>MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p>			

Es zeigt sich, dass die Serumphosphatspiegel mit einer konventioneller Therapie (orale Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D) nicht normalisiert werden können. Die Behandlung mit Burosumab führt nachweislich zu einer Normalisierung der Dysregulation und somit zu einer signifikanten Reduktionen der Serumphosphat-Werte.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.3.1.3 Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe – 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 Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	<p>Das Wachstum wurde durch Änderungen der Stehhöhe vor und nach der Behandlung bestimmt. Beim ersten Screening-Besuch wurde die Stehhöhe gemessen, um die Eignung der Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Um das Wachstum während der Behandlung unter Burosumab zu beurteilen, wurden die Stehhöhe von einem Physiotherapeuten in den Wochen 16, 24, 40, 56 und 64 gemessen.</p> <p>Das Wachstum wurde unter Verwendung von alters- und geschlechtsangepassten Z-Scores bewertet.</p> <p>Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde als die Wachstumsveränderung innerhalb eines Jahres berechnet. Wachstumsgeschwindigkeiten der Stehhöhe in cm/Jahr wurden für eine ausgewählte Vorbehandlungsperiode (2 Jahren vor der Baseline) und für eine Nachbehandlungsperiode (bis Woche 40 und bis Woche 64) für jede Person geschätzt.</p>
UX023-CL205	<p>Das Wachstum wird durch Veränderungen der Stehhöhe/Liegelänge (und Perzentile) vor und nach der Behandlung mit Burosumab ermittelt. Die Liegelänge wird bei Probanden unter 2 Jahre oder bei Personen gemessen, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, für die Messung zu stehen.</p> <p>Um das Wachstum während der Burosumab-Behandlung zu beurteilen, wird die Liegeposition/Stehhöhe von einem Fachpersonal zu Baseline und zu Wochen 12, 24, 40 und 64 gemessen.</p> <p>Historische Wachstumsaufzeichnungen können verwendet werden, um die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit zu bewerten.</p>
UX023-CL002	<p>Historische Wachstumsmessungen wurden aus den existierenden Krankenakten der Patienten im Alter von 1-14 Jahren abstrahiert. Wachstum und konventionelle Therapie wurden auch nach Alter der initialen konventionellen Therapie beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit konventioneller Therapie initiiert < 2 Jahren - Patienten mit konventioneller Therapie initiiert \geq 2 Jahren

In einer Analyse, die Daten aus den drei zulassungsrelevanten Studien kombiniert, wurden historische und Vorbehandlungsdaten für das Wachstum (Liegelänge/Stehhöhe) mit CDC-Referenzbereichen (*Centers of Disease Control and Prevention*) verglichen [51]. Das Wachstum wurde im Zusammenhang mit der Historie von Patienten mit XLH untersucht. Fast alle Probanden erhielten eine konventionelle Therapie (orale Phosphat- und Vitamin-D-Substitution) zum Zeitpunkt der Wachstumsbewertungen. Diese Analyse zeigt, dass Patienten mit XLH bei der Geburt und im ersten Lebensjahr ähnlich schnell wachsen wie Kinder ohne XLH (siehe hierzu Daten der Studie UX023-CL205). Die Daten zeigen eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit, wenn diese Kinder symptomatisch werden. Durch Beginn des Laufens mit etwa einem Jahr, kommt es zu einer biomechanischen Belastung auf die unteren Extremitäten, was zu Verbiegungen und zu Beeinträchtigung des Wachstums führt. Infolgedessen verschiebt sich die Wachstumskurve (Z-Score und Perzentile) für Kinder mit XLH im Vergleich zur Wachstumskurve für gesunde Kinder nach unten. Daraus ergibt sich,

dass bei Kindern mit XLH bereits geringe Verbesserungen des Wachstums eine relativ zu gesunden Kindern größere Bedeutung haben.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	.. ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL205	hoch	nicht zutreffend ^a	.. ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL002	hoch	nicht zutreffend ^a	.. ^c	ja	ja	hoch

^a: Eine Verblindung liegt nicht vor.
^b: Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden.
^c: Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht angezeigt.

Bei den pädiatrischen Zulassungsstudien UX023-CL201 und UX023-CL205 handelt es sich um unverblindete, nicht-kontrollierte Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie UX023-CL002 ist ebenfalls aufgrund des Studiendesigns als generell hoch verzerrt einzustufen. Eine Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips sind nicht angezeigt.

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.

XLH ist eine chronische Erkrankung, die durch den Phosphatmangel eine Reihe von Symptomen aufweist, die sich in der Knochengesundheit widerspiegeln. Zur Bewertung von Burosumab liegen zwei einarmige zulassungsrelevante Studien, UX023-CL201 und UX023-CL205, vor. In der Studie UX023-CL205 werden XLH-Patienten im Alter von 1 – 4 Jahren eingeschlossen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht. Die einzige Therapiemöglichkeit von XLH-Patienten vor der Burosumab-Therapie bestand darin, die Mineral- und Vitamin-Dysregulation durch orale Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Substitution auszugleichen. Zur Bewertung der Studie UX023-CL201 mit der kausalen Burosumab-Therapie wurde die retrospektive Langezeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf der XLH zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Somit stellen beide Studien, UX023-CL201 und UX023-CL002, die bestmögliche Evidenz dar.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in den Studien eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse der Veränderung des Wachstums werden nun im folgenden Abschnitt dargelegt.

Tabelle 4-55: Übersicht verschiedener Operationalisierungen der Veränderung des Wachstums

Studie	Operationalisierung			
	Wachstumsgeschwindigkeit	Stehhöhe in cm	Stehhöhe Z-Score	Stehhöhe Perzentile
UX023-CL201	ja	ja	ja	ja
UX023-CL205	nein	ja	ja	ja
UX023-CL002	nein	ja	ja	ja

Resultate der Studie UX023-CL201

Die Veränderung des Wachstums durch die Burosumab-Behandlung wird anhand der Wachstumsgeschwindigkeit und Stehhöhe untersucht. Die Ergebnisse des Endpunktes

Stehhöhe wurden in Relation zum normativen Z-Score und als Perzentil adjustiert auf Alter und Geschlecht in Tabelle 4-56 dargestellt. Zur Bestimmung der Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit wurden Baseline-Werte aus Tabelle 4-57 verwendet, die zwei Jahre vor Studienbeginn erhoben wurden.

Die Ergebnisse der Stehhöhe sind in Tabelle 4-60 den Ergebnissen aus der Studie UX023-CL002 gegenübergestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Stehhöhe unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
Gruppe	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^c (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Stehhöhe (in cm)														
Gesamt	26	24	124,40 (9,93)	24	129,42 (9,75)	- ^f	5,03 (0,25) [4,51; 5,55] < 0,0001 H ^g : 0,50 [-0,07; 1,08]	26	26	123,28 (10,33)	26	130,76 (10,87)	- ^f	7,48 (0,38) [6,70; 8,26] < 0,0001 H ^g : 0,69 [0,13; 1,26]
High RSS ^d	17	16	123,03 (10,77)	16	128,33 (10,84)	- ^f	5,30 (0,32) [4,62; 5,98] < 0,0001 H ^g : 0,48 [-0,23; 1,18]	17	17	122,41 (10,73)	17	129,89 (11,75)	- ^f	7,48 (0,55) [6,31; 8,65] < 0,0001 H ^g : 0,65 [-0,04; 1,34]
Low RSS ^e	9	8	127,14 (7,89)	8	131,61 (7,23)	- ^f	4,48 (0,36) [3,63; 5,33] < 0,0001 H ^g : 0,56 [-0,45; 1,56]	9	9	124,93 (9,91)	9	132,40 (9,40)	- ^f	7,47 (0,37) [6,62; 8,32] < 0,0001 H ^g : 0,74 [-0,23; 1,70]

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

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung		
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^c (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Stehhöhe (Z-Score)														
Gesamt	26	24	-1,60 (0,94)	24	-1,43 (0,92)	0,17 (0,04) [0,09; 0,25] < 0,0001 H'g: 0,18 [-0,39; 0,75]	0,17 (0,04) [0,08; 0,26] 0,0007	26	26	-1,72 (1,03)	26	-1,54 (1,13)	0,19 (0,05) [0,09; 0,29] 0,0002 H'g: 0,16 [-0,38; 0,71]	0,18 (0,05) [0,08; 0,28] 0,0011
High RSS ^d	17	16	-2,02 (0,82)	16	-1,81 (0,84)	0,21 (0,05) [0,10; 0,31] 0,0001 H'g: 0,25 [-0,45; 0,94]	0,21 (0,06) [0,09; 0,34] 0,0025	17	17	-2,14 (0,92)	17	-1,96 (1,08)	0,19 (0,07) [0,05; 0,32] 0,0063 H'g: 0,18 [-0,50; 0,85]	0,18 (0,07) [0,03; 0,33] 0,0223
Low RSS ^e	9	8	-0,75 (0,50)	8	-0,67 (0,50)	0,09 (0,06) [-0,02; 0,20] 0,1247	0,08 (0,05) [-0,03; 0,20] 0,1147	9	9	-0,93 (0,71)	9	-0,75 (0,75)	0,19 (0,06) [0,07; 0,31] 0,0017 H'g: 0,23 [-0,69; 1,16]	0,18 (0,05) [0,07; 0,29] 0,0061
Stehhöhe (Perzentile)														
Gesamt	26	24	12,02 (14,01)	24	14,47 (15,44)	- ^f	2,45 (0,75) [0,90; 4,00] 0,0034 H'g: 0,16 [-0,40; 0,73]	26	26	11,13 (13,80)	26	15,04 (17,44)	- ^f	3,91 (0,96) [1,93; 5,89] 0,0004 H'g: 0,24 [-0,30; 0,79]

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung		
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^c (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^d	17	16	5,54 (8,55)	16	8,07 (10,96)	- ^f	2,53 (0,82) [0,78; 4,28] 0,0075 H ^g : 0,25 [-0,45; 0,95]	17	17	5,22 (8,38)	17	8,41 (12,92)	- ^f	3,19 (1,19) [0,67; 5,71] 0,0164 H ^g : 0,29 [-0,39; 0,96]
Low RSS ^e	9	8	24,97 (14,17)	8	27,26 (16,01)	- ^f	2,29 (1,60) [-1,49; 6,07] 0,1955	9	9	22,30 (15,49)	9	27,58 (18,61)	- ^f	5,28 (1,63) [1,52; 9,04] 0,0119 H ^g : 0,29 [-0,64; 1,22]

a: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Baseline als abhängige Variable, Behandlungsgruppe und Geschlecht als Faktor, Alter und Stehhöhe Z-Score zu Baseline als Kovariante. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom ANCOVA-Modell.

b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung *one sample t test* berechnet.

c: Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.

d: RSS Total Score $\geq 1,5$

e: RSS Total Score $< 1,5$

f: Keine adjustierte Auswertung für die Stehhöhe in cm und Perzentilen vorliegend

MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H^g: *Hedges' g*

Tabelle 4-57: Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung		
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	LsMean ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert
Gesamt	26	25	5,45 (1,17)	25	6,41 (1,58)	0,96 (0,34) [0,26; 1,65] 0,0088 H ^g : 0,68 [0,11; 1,25]	1,00 (0,43) [0,13; 1,86] 0,0250	26	25	5,45 (1,17)	25	6,18 (1,49)	0,71 (0,37) [-0,04; 1,47] 0,0626 H ^g : 0,54 [-0,02; 1,11]	0,73 (0,28) [0,15; 1,30] 0,0160
High RSS ^c	17	17	5,05 (1,04)	17	6,74 (1,62)	1,69 (0,31) [1,03; 2,35] < 0,0001 H ^g : 1,21 [0,47; 1,95]	1,63 (0,57) [0,45; 2,81] 0,0084	17	17	5,05 (1,04)	17	6,16 (1,77)	1,08 (0,51) [0,04; 2,13] 0,0416 H ^g : 0,75 [0,05; 1,44]	1,11 (0,36) [0,34; 1,88] 0,0076
Low RSS ^d	9	8	6,30 (1,02)	8	5,71 (1,33)	-0,59 (0,48) [-1,73; 0,54] 0,2570 H ^g : -0,47 [-1,47; 0,53]	-0,99 (0,62) [-2,33; 0,36] 0,1375	9	8	6,30 (1,02)	8	6,21 (0,63)	-0,14 (0,59) [-1,41; 1,14] 0,8198 H ^g : -0,10 [-1,08; 0,88]	-0,09 (0,247) [-0,67; 0,50] 0,7350

a: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung *one sample t test* berechnet.
 b: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Baseline als abhängige Variable, Behandlungsgruppe und Geschlecht als Faktor, Alter und Stehhöhe Z-Score zu Baseline als Kovariante. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom ANCOVA-Modell.
 c: RSS Total Score \geq 1,5
 d: RSS Total Score < 1,5
 MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H^g: *Hedges' g*

Mit Hilfe von drei verschiedenen Methoden (Stehhöhe in cm, Z-Score und Perzentile) wurde die Veränderung des Wachstums (siehe Tabelle 4-56) dargestellt und daraus die Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (siehe Tabelle 4-57) ermittelt. Der Z-Score und das Perzentil zeigten für Alter und Geschlecht, dass sich durch die Burosumab-Behandlung das Wachstum bei Kinder mit XLH verbessert. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb von 64 Woche verbesserte sich unter der Behandlung mit Burosumab. Insgesamt stieg die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit von 5,45 cm/Jahr zur Baseline (d.h. zwei Jahre vor Studienbeginn) auf 6,18 cm/Jahr zu Woche 64, was eine mittlere Änderung von 0,71 cm/Jahr bedeutet ($p < 0,0626$, GEE-Modell).

Der mittlere Z-Score stieg von -1,72 zu Baseline auf -1,54 zu Woche 64 bei einer signifikanten mittleren Änderung von 0,19 ($p = 0,0002$, GEE-Modell) an. Die mittlere Perzentil-Standhöhe betrug 11,13 % zu Baseline und stieg in Woche 40 auf 14,47 % und auf 15,04 % in Woche 64. Patienten die der High-RSS-Untergruppe zugeordnet wurden, zeigten in Woche 64 sowohl im Z-Score (mittlere Änderung: 0,19, $p = 0,0063$, GEE-Modell) als auch in der Wachstumsgeschwindigkeit (mittlere Änderung: 1,08, $p = 0,0416$, GEE-Modell) bessere Werte als die Low-RSS-Untergruppe mit dem leichteren Erkrankungsbild. Hier waren die Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit aus dem ANCOVA-Modell waren signifikant ($p = 0,0160$, t-Test) bzw. wiesen einen deutlichen Trend auf ($p = 0,0626$, ANCOVA-Modell). Ebenso waren die Ergebnisse der Stehhöhe aus dem t-Tests mit den Ergebnissen des GEE-Modells in Bezug auf die Signifikanz ähnlich (Z-Score: $p = 0,0002$ im GEE-Modell, $p = 0,0011$ im t-Test).

Resultate der Studie UX023-CL205

Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Stehhöhe/Liegelänge unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL205

Studie	Woche 40						
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		
Gruppe	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LSMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Stehhöhe (in cm)							
Gesamt	13	13	89,15 (7,60)	13	93,44 (7,05)	-	4,29 (0,68) [2,81; 5,77] < 0,0001 H'g: 0,57 [-0,22; 1,35]

Studie	Woche 40						
	Gruppe	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Stehhöhe (Z-Score)							
Gesamt	13	13	-1,38 (1,20)	13	-1,66 (1,12)	-0,20 (0,13) [-0,46; 0,06] 0,1396	-0,28 (0,18) [-0,67; 0,11] 0,1458
Stehhöhe (Perzentile)							
Gesamt	13	13	18,04 (25,26)	13	12,76 (18,94)	-	-5,28 (5,59) [-17,46; 6,90] 0,3635
<p>a: Das <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.</p> <p>b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H'g: <i>Hedges'g</i></p>							

Das Wachstum wurde anhand der Liegelänge oder Stehhöhe (je nach Fall) in Relation zu normativen Z-Score und Perzentilen adjustiert auf Alter und Geschlecht ermittelt. Die Stehhöhe wurde bei 7 Probanden für alle Bewertungen gemessen. Die Liegelänge wurde für 2 Probanden gemessen und bei 4 Probanden änderte sich im Studienverlauf von Liegelänge auf Stehhöhe.

Die mittlere Stehhöhe/Liegelänge stieg von 89,15 cm bei Baseline auf 93,44 cm in Woche 40. Alle Probanden zeigten ein signifikantes Wachstum wobei die mittlere Änderung zu Baseline bei 4,29 cm lag ($p < 0,0001$, t-Test). Die mittlere Stehhöhe/Liegelänge als Perzentil für Alter und Geschlecht betrug 18,0 % zu Baseline und 12,8 % zu Woche 40. Die mittlere Änderung betrug -5,3 Perzentilpunkte. Die mittlere Liegelänge/Stehhöhe des Z-Scores betrug -1,38 zu Baseline und -1,66 zu Woche 40 und Zeit somit ein schlechteres Wachstum im Vergleich zu Baseline. Die Veränderung der Stehhöhe (Z-Score und Perzentile) war statistisch nicht signifikant (LsMean_(Z-Score): -0,20, $p = 0,1396$, GEE-Modell; LsMean_(Perzentile): -5,28, $p = 0,3635$, GEE-Modell).

Die Aussage der adjustierten Darstellung der Stehhöhe in Z-Score und Perzentile lässt sich nur mit Vorsicht bewerten, da die Adjustierung auf die standardisierten Wachstumskurven gesunder Kinder basiert und gesunde Kinder im Alter zwischen 1 – 5 Jahren im Vergleich zu pädiatrischen XLH-Patienten ein schnelleres Wachstum vorlegen. Eine scheinbare Verschlechterung der Stehhöhe gemessen in Z-Score und Perzentile bedeutet jedoch nicht,

dass bei XLH-Patienten ein geringeres Wachstum vorliegt. Die mittlere Änderung der Stehhöhe gemessen in cm zeigt eine signifikante Verbesserung von 4,29 ($p < 0,0001$, t-Test). Diese Bewertungen mit einer solch kleinen Probandenanzahl und einer relativ kurzen Expositionsdauer zeigten erhebliche Variabilität (Standardabweichungen sind ähnlich der der Mittelwerte). Aus dieser Studie können mit einer Expositionsdauer von 40 Wochen keine Rückschlüsse auf Wachstumsänderungen aufgrund von Burosumab gezogen werden.

Resultate der Studie UX023-CL002

Um die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oraler Gabe von Phosphat und aktiven Vitamin D zu zeigen, wurde die Beobachtungsstudie UX023-CL002 durchgeführt. Diese zeigt historischen Stehhöhe-Aufzeichnungen von Kinder mit XLH von 1 bis einschließlich 14 Jahren in jährlichen Schritten. Es wurde eine Standhöhe pro Jahr (wenn verfügbar) aufgezeichnet. Wenn mehr als eine Messung der Standhöhe für ein bestimmtes Jahr verfügbar war, wurde die Messung aufgezeichnet, die dem Geburtstag der Person am nächsten kam. Im Folgenden wird die Veränderung des Wachstums in der Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Veränderung des Wachstums unter konventioneller Therapie – UX023-CL002

Studie Gruppe	N	Radiographische Baseline ^a		Radiographische Post-Baseline ^b		Veränderung von Baseline zu Post-Baseline	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Stehhöhe (Z-Score)							
Gesamt	60	60	-1,89 (0,92)	60	-1,89 (0,91)	60	0,00 (0,05) [-0,10; 0,10] 1,0000
High RSS ^d	32	32	-2,15 (0,96)	32	-2,14 (0,91)	32	0,01 (0,06) [-0,11; 0,13] 0,8687
Low RSS ^e	24	24	-1,57 (0,84)	24	-1,54 (0,87)	24	0,03 (0,08) [-0,14; 0,20] 0,7111
Stehhöhe (Perzentile)							
Gesamt	60	60	7,84 (11,77)	60	7,97 (12,92)	60	0,13 (0,62) [-1,11; 1,37] 0,8346
High RSS ^d	32	32	5,45 (7,22)	32	5,17 (7,47)	32	-0,28 (0,74) [-1,79; 1,23] 0,7077
Low RSS ^e	24	24	11,47 (16,16)	24	12,48 (17,77)	24	1,01 (1,18) [-1,43; 3,45] 0,4009
<p>a: Radiographische Baseline: Frühere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>b: Radiographische Post-Baseline: Letztere Röntgenbild des Röntgenbildpaares</p> <p>c: Die p-Werte der mittleren Änderung werden unter Verwendung eines <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>d: RSS Total Score $\geq 1,5$</p> <p>e: RSS Total Score $< 1,5$</p> <p>MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p>							

Trotz Langzeitbehandlung mit konventioneller Therapie betrug die mittlere Stehhöhe des Z-Scores -1,89 zum Zeitpunkt der Baseline-Röntgenbildaufnahmen und -1,89 zum Zeitpunkt der Röntgenbildaufnahmen nach der Baseline, was keine Veränderung anzeigt. Die mittlere

Stehhöhe betrug 7,84 % zum Zeitpunkt der Baseline-Röntgenbildaufnahmen und 7,97 zum Zeitpunkt der Post-Baseline-Röntgenbildaufnahmen. Es wurden keine Unterschiede zwischen den höheren und niedrigeren RSS-Untergruppen beobachtet.

Vergleich der Studie UX023-CL201 mit der Studie UX023-CL002

Zur Bewertung der einarmigen, offenen Zulassungsstudie UX023-CL201 mit der kausalen Burosumab-Therapie wurde die retrospektive, nicht interventionelle Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um speziell das Krankheitsbild (Rachitis) und den Krankheitsverlauf zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen. Im Folgenden wird die Stehhöhe, ausgedrückt sowohl als Perzentil für Alter und Geschlecht als auch als Z-Score, der Studie UX023-CL201 mit den Werten der UX023-CL002-Studie verglichen, um den Krankheitsverlauf mit und ohne Burosumab-Behandlung darzustellen. Es wurden die mittleren Änderungen aus Woche 64 der Studie UX023-CL201 mit den letzten mittleren Änderungen, die einen zeitlichen Bereich von ein bis zwei Jahren abbilden, der Studie UX023-CL002 gegenübergestellt. Es wurden Mittelwertdifferenzen, das zugehörige t-verteilte 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert (t-Test) berechnet.

Tabelle 4-60: Vergleich der Burosumab Studie UX023-CL201 mit der konventionellen Therapie in der Studie UX023-CL002

Studie (Behandlung)	UX023-CL201 (Burosumab)	UX023-CL002 (konventionelle Therapie)	Vergleich der Studien UX023-CL201 und UX023-CL002
	N (n) MWD ^a (SE) [95% KI]	N (n) MWD ^b (SE) [95% KI]	MWD ^c (SE) [95% KI] p-Wert
Veränderung Stehhöhe (Z-Score)			
Gesamt	26 (26) 0,18 (0,05) [0,08; 0,28]	60 (60) 0,00 (0,05) [-0,10; 0,10]	0,18 (0,08) [0,02; 0,34] 0,0328
High RSS ^d	17 (17) 0,18 (0,07) [0,03; 0,33]	32 (32) 0,01 (0,06) [-0,11; 0,13]	0,17 (0,10) [-0,03; 0,37] 0,0860
Low RSS ^e	9 (9) 0,18 (0,05) [0,07; 0,29]	24 (24) 0,03 (0,08) [-0,14; 0,20]	0,15 (0,14) [-0,13; 0,43] 0,2760

Veränderung Stehhöhe (Perzentile)			
Gesamt	26 (26) 3,91 (0,96) [1,93; 5,89]	60 (60) 0,13 (0,62) [-1,11; 1,37]	3,78 (1,13) [1,52; 6,04] 0,0013
High RSS ^d	17 (17) 3,19 (1,19) [0,67; 5,71]	32 (32) -0,28 (0,74) [-1,79; 1,23]	3,47 (1,33) [0,79; 6,15] 0,0124
Low RSS ^e	9 (9) 5,28 (1,63) [1,52; 9,04]	24 (24) 1,01 (1,18) [-1,43; 3,45]	4,27 (2,18) [-0,17; 8,71] 0,0586

a: Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 64
b: Mittlere Änderung von Baseline zu Post-Baseline; Zeitpunkt unbekannt (Bereich zwischen 1 bis 2 Jahren)
c: Die p-Werte der Mittelwertdifferenz wurden unter Verwendung eines *two sample t test* berechnet.
d: RSS Total Score $\geq 1,5$
e: RSS Total Score $< 1,5$

MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die der radiographischen Analyse zugeordnet wurden, n: Anzahl der Patienten/bewerteten Röntgenaufnahmen (Handgelenk und Knie) von Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler)

Die Ergebnisse des Vergleichs der Beobachtungsstudie und der Behandlung mit Burosumab zeigen signifikante Unterschiede in der Veränderung der Stehhöhe. Sowohl der Z-Score als auch die Perzentile zeigen, dass durch die Burosumab-Behandlung signifikant bessere Werte im Vergleich zur konventionellen Therapie erzielt werden können. Der Z-Score zeigt, dass in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren unter konventioneller Therapie keine mittlere Änderung der Stehhöhe beobachtet werden konnte. In der Behandlungsgruppe mit Burosumab konnte eine Verbesserung von 18 % bereits nach 64 Wochen aufgezeigt werden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.3.1.4 Gehfähigkeit (6MWT) – 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 4-61: Operationalisierung von Gehfähigkeit (6MWT) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	<p>Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde von einem geschulten Kliniker in Übereinstimmung mit allgemeinen Prinzipien durchgeführt, die in den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) festgelegt sind [52]. Die Probanden wurden angewiesen, einen festgelegten Weg 6 Minuten zu gehen. Die zurückgelegte Strecke nach 6 Minuten wurde in Metern aufgezeichnet.</p> <p>Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalwerte wurde unter Verwendung von veröffentlichten normativen Daten basierend auf Alter, Geschlecht und Größe berechnet [53].</p> <p>In einer geplanten Analyse wurden die 6MWT-Ergebnisse nach Untergruppen basierend auf dem prozentualen Ausgangswert der prognostizierten 6MWT analysiert. Dabei zeigt ein Prozentsatz < 80 % bezogen auf den Baseline-Wert abnormale Gehfähigkeit und ≥ 80 % normale Gehfähigkeit an.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	^b	ja	ja	hoch
^a : Eine Verblindung liegt nicht vor. ^b : Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden.						

Bei der pädiatrischen Zulassungsstudie UX023-CL201 handelt es sich um eine randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt

wurden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Der Gehfähigkeitstest wurde außerdem von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt und beurteilt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

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.

Zur Bewertung des Morbiditätsendpunktes Gehfähigkeit wurde die einarmige zulassungsbegründende Studie UX023-CL201 herangezogen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in der Studie eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse der veränderten Gehfähigkeit gemessen durch den 6MWT (siehe Tabelle 4-63) werden nun im folgenden Abschnitt dargelegt.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gehfähigkeit (6MWT) in Metern unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
6MWT														
Gesamt	26	24	481,96 (88,04)	24	515,58 (51,38)	32,68 (9,81) [13,45; 51,91] 0,0009 H ^g : 0,46 [-0,12; 1,03]	33,63 (14,83) [2,95; 64,31] 0,0331	26	26	479,92 (84,80)	26	533,85 (58,70)	52,67 (8,82) [35,39; 69,95] < 0,0001 H ^g : 0,73 [0,17; 1,29]	53,92 (12,31) [28,57; 79,27] 0,0002
High RSS ^c	17	16	445,63 (81,04)	16	503,38 (46,15)	48,62 (11,25) [26,57; 70,67] < 0,0001 H ^g : 0,86 [0,13; 1,59]	57,75 (16,51) [22,56; 92,94] 0,0032	17	17	446,82 (78,62)	17	510,24 (50,39)	55,82 (12,86) [30,61; 81,02] < 0,0001 H ^g : 0,94 [0,22; 1,65]	63,41 (17,17) [27,01; 99,81] 0,0020
Low RSS ^d	9	8	554,63 (48,40)	8	540,00 (55,55)	4,56 (16,78) [-28,32; 37,44] 0,7858	-14,63 (22,39) [-67,57; 38,31] 0,5344	9	9	542,44 (58,18)	9	578,44 (47,61)	50,27 (10,28) [30,12; 70,42] < 0,0001 H ^g : 0,65 [-0,31; 1,60]	36,00 (13,88) [3,99; 68,01] 0,0319

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
6MWT-Ranges														
Abnormal range: < 80 % (Gesamt)	14	13	421,46 (64,85)	13	497,15 (45,63)	82,89 ^e (10,59) [62,14; 103,64] < 0,0001 H ^g : 1,31 [0,45; 2,17]	75,69 (16,28) [40,22; 111,16] 0,0006	14	14	424,64 (63,43)	14	509,86 (54,31)	95,54 ^e (12,00) [72,02; 119,06] < 0,0001 H ^g : 1,40 [0,56; 2,24]	85,21 (14,97) [52,87; 117,55] < 0,0001
Abnormal range: < 80 % (High RSS ^c)	14	13	421,46 (64,85)	13	497,15 (45,63)	79,15 ^e (10,64) [58,29; 100,01] < 0,0001 H ^g : 1,31 [0,45; 2,17]	75,69 (16,28) [40,22; 111,16] 0,0006	14	14	424,64 (63,43)	14	509,86 (54,31)	91,62 ^e (11,68) [68,73; 114,50] < 0,0001 H ^g : 1,40 [0,56; 2,24]	85,21 (14,97) [52,87; 117,55] < 0,0001
Abnormal range: < 80 % (Low RSS ^d)	0	0	-	0	-	-	-	0	0	-	0	-	-	-
Normal range: ≥ 80 % (Gesamt)	12	11	553,45 (48,99)	11	537,36 (51,08)	-12,46 (14,01) [-39,92; 15,00] 0,3737	-16,09 (16,48) [-52,81; 20,63] 0,3519	12	12	544,42 (56,23)	12	561,83 (52,52)	16,88 (12,53) [-7,67; 41,44] 0,1777	17,42 (14,56) [-14,63; 49,47] 0,2567
Normal range: ≥ 80 % (High RSS ^c)	3	3	550,33 (61,50)	3	530,33 (46,26)	-19,48 (11,67) [-42,35; 3,39] 0,0950	-20,00 (17,09) [-93,53; 53,53] 0,3625	3	3	550,33 (61,50)	3	512,00 (33,72)	-37,81 (10,03) [-57,47; -18,15] 0,0002 H ^g : -0,62 [-2,33; 1,09]	-38,33 (16,71) [-110,23; 33,57] 0,1488

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64					
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert		
Normal range: $\geq 80\%$ (Low RSS ^d)	9	8 554,63 (48,40)	8 540,00 (55,55)	-11,68 (18,20) [-47,35; 24,00] 0,5211	-14,63 (22,39) [-67,57; 38,31] 0,5344	9	9 542,44 (58,18)	9 578,44 (47,61)	34,53 (11,13) [12,72; 56,35] 0,0019 H'g: 0,65 [-0,31; 1,60]	36,00 (13,88) [3,99; 68,01] 0,0319		

a: Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.
 b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung *one sample t test* berechnet.
 c: RSS Total Score $\geq 1,5$
 d: RSS Total Score $< 1,5$
 e: Die Diskrepanz der beiden mittleren Änderungen lässt sich dadurch erklären, dass das GEE-Modell auch das 4-wöchige Behandlungsregime berücksichtigt und hier Patienten in der Low-RSS-Untergruppe sind.
 MWD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H'g: *Hedges' g*

Der 6MWT ist ein Indikator für die Mobilität und körperliche Funktionsfähigkeit, obwohl dieser Test nicht allein die Art des beobachteten Gangs beurteilt. Die Burosumab-Behandlung zeigt, dass die Gehfähigkeit signifikant verbessert wird. Die Distanz von Baseline (479,92 m) wurde um 52,67 m signifikant ($p < 0,0001$) in Woche 64 verbessert. Für die betrachteten RSS-Untergruppen konnten ähnliche mittlere Änderungen zu Woche 64 (High RSS: 55,82 m, Low RSS: 50,27 m, beide mit $p < 0,0001$, GEE-Modell) beobachtet werden. Der Unterschied in der High-RSS-Untergruppe ist zudem klinisch relevant ($H'g$ [95 %-KI]: 0,94 [0,22; 1,65]).

In einer geplanten Analyse wurden die 6MWT-Ergebnisse nach Untergruppen basierend auf dem prozentualen Ausgangswert der prognostizierten 6MWT analysiert, um die Wirkung von Burosumab auf Patienten mit der größeren bzw. geringeren Beeinträchtigung der Mobilität zu Beginn der Studie zu untersuchen. Dabei zeigt ein Prozentsatz < 80 % bezogen auf Baseline abnormale Gehfähigkeit und ≥ 80 % normale Gehfähigkeit an. Die < 80 % Baseline vorhergesagte 6MWT-Untergruppe umfasste 14 Probanden, die alle der High-RSS-Untergruppe zugeordnet werden konnten und die ≥ 80 % umfasste 12 Probanden, drei in der High-RSS- und neun in der Low-RSS-Untergruppe. In der < 80 % Untergruppe stieg die in der 6MWT gelaufene Distanz von einem Mittelwert von 424,64 m zu Baseline auf 509,86 m in Woche 64 (mittlere Änderung von 95,54 m, $p < 0,0001$, GEE-Modell, $H'g$ [95 %-KI]: 1,40 [0,56; 2,24]). In der ≥ 80 % Untergruppe waren Veränderungen der Gehstrecke im 6MWT statistisch nicht signifikant (16,88, $p = 0,1777$, GEE-Modell). Gerade die Kinder mit einer zuvor abnormalen Gehfähigkeit profitieren besonders von der Therapie mit Burosumab.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.3.1.5 Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) – 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 Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	<p>Das Pädiatrische Ergebnisdatenerfassungsinstrument (PODCI) besteht aus einer Reihe von Fragebögen, die entwickelt wurden, um die funktionelle Gesundheit von pädiatrischen Patienten mit einer Vielzahl von Erkrankungen des Bewegungsapparats zu messen. Es wurde 1994 von der Pädiatrischen Orthopädischen Gesellschaft von Nordamerika (POSNA) entwickelt und wird häufig allgemein als POSNA bezeichnet. Jeder Fragebogen liefert vier funktionale Bewertungspunkte, einen globalen Funktionswert und einen Glückswert. Die vier Skalen der Funktionsbewertung umfassen die Funktion der oberen Extremitäten, Transfers und grundlegende Mobilität, Sport und körperliche Funktion sowie Schmerz und Wohlbefinden. Für jede Skala werden rohe, mittlere, standardisierte und normative Werte berechnet. Der globale Funktionswert ist ein Durchschnitt der vier funktionalen Bewertungen. Standardisierte Werte reichen von 0 bis 100, wobei 0 das schlechteste Ergebnis oder die schlechteste Gesundheit und 100 das bestmögliche Ergebnis oder die beste Gesundheit darstellt. Normative Werte werden so berechnet, dass höhere Werte eine bessere Funktionsweise anzeigen. Alle Werte beziehen sich auf die allgemeine, gesunde Population mit einem normativen Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10.</p> <p>Für Patienten, die zu Studienbeginn unter 10 Jahre alt waren, wurde die pädiatrische Version des Fragebogens von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Patienten, die bei Baseline 10 Jahre oder älter sind, vervollständigen die Selbstbericht-Version des Fragebogens für Jugendliche.</p> <p>Die POSNA-PODCI Scores wurden anhand vordefinierter Untergruppen basierend auf dem POSNA-PODCI-Gesamtscore bei Baseline untersucht. Der <i>Baseline Global Functioning Scale Normative Score</i> < 40 zeigt einen größeren Grad der Beeinträchtigung während der <i>Baseline Global Functioning Scale Normative Score</i> ≥ 40 einen geringeren Grad der Beeinträchtigung zeigt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	Nicht zutreffend ^a	^b	ja	ja	hoch
^a : Eine Verblindung liegt nicht vor. ^b : Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden.						

Bei der pädiatrischen Zulassungsstudie UX023-CL201 handelt es sich um eine randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Der Test für funktionelle Behinderung und Schmerz wurde bei Kindern unter 10 Jahren von einem Elternteil/ Erziehungsberechtigten ausgefüllt, was zu einer Verzerrung führen kann.

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.

Zur Bewertung des Morbiditätsendpunktes Funktionelle Behinderung und Schmerz wurde die einarmige zulassungsbegründende Studie UX023-CL201 herangezogen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in der Studie eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse des Fragebogens zur funktionelle Behinderung und Schmerz werden nun in folgendem Abschnitt dargestellt. In Tabelle 4-66 werden die Ergebnisse der gesamten XLH-Studienpopulation dargestellt, hingegen die Tabelle 4-67 und Tabelle 4-68 die Untergruppen abnormalen und normalen *Baseline Global Functioning Scale Normative Score* zeigt.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [ITT-Analyse-Set] – UX023-CL201

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Körperliche Funktion der oberen Extremitäten														
Gesamt	26	25	51,9 (6,38)	25	54,3 (4,63)	2,73 (0,73) [1,31; 4,16] 0,0002 H ^g : 0,42 [-0,14; 0,98]	2,4 (0,88) [0,58; 4,22] 0,0117	26	26	52,1 (6,77)	26	53,3 (5,10)	1,89 (0,91) [0,10; 3,68] 0,0384 H ^g : 0,20 [-0,35; 0,74]	1,2 (1,15) [-1,17; 3,57] 0,3067
High RSS ^c	17	16	50,8 (7,87)	16	54,0 (5,15)	3,40 (0,973) [1,50; 5,31] 0,0005 H ^g : 0,47 [-0,23; 1,17]	3,2 (1,28) [0,47; 5,93] 0,0245	17	17	51,2 (7,76)	17	52,6 (5,56)	2,05 (1,37) [-0,62; 4,73] 0,1328	1,4 (1,73) [-2,27; 5,07] 0,4302
Low RSS ^d	9	9	53,8 (4,21)	9	54,9 (3,76)	2,30 (1,06) [0,23; 4,37] 0,0296 H ^g : 0,26 [-0,67; 1,19]	1,1 (0,81) [-0,77; 2,97] 0,2115	9	9	53,8 (4,21)	9	54,6 (4,07)	1,97 (1,14) [-0,26; 4,20] 0,0839	0,8 (0,78) [-1,00; 2,60] 0,3351

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64					
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Transfer und grundlegende Mobilität												
Gesamt	26	25 46,8 (9,49)	25 50,2 (4,31)		3,10 (1,23) [0,69; 5,52] 0,0118 H ^g : 0,45 [-0,11; 1,02]	3,4 (1,75) [-0,21; 7,01] 0,0639	26	26 45,7 (10,88)	26 45,6 (18,38)		-0,34 (3,12) [-6,47; 5,78] 0,9124	-0,1 (2,87) [-6,01; 5,81] 0,9725
High RSS ^c	17	16 44,0 (10,66)	16 49,2 (4,68)		3,98 (1,22) [1,59; 6,36] 0,0011 H ^g : 0,62 [-0,10; 1,33]	5,2 (2,50) [-0,13; 1,53] 0,0551	17	17 42,5 (12,10)	17 42,2 (22,16)		-1,72 (4,14) [9,84; 6,40] 0,6783	-0,2 (4,40) [-9,53; 9,13] 0,9643
Low RSS ^d	9	9 51,8 (3,67)	9 52,0 (3,00)		3,63 (1,02) [1,64; 5,62] 0,0004 H ^g : 0,06 [-0,87; 0,98]	0,2 (1,67) [-3,65; 4,05] 0,9076	9	9 51,8 (3,67)	9 51,9 (2,20)		3,52 (0,80) [1,95; 5,08] < 0,0001 H ^g : 0,03 [-0,89; 0,96]	0,1 (0,92) [-2,02; 2,22] 0,9161
Sport und körperliche Funktion												
Gesamt	26	25 35,3 (15,60)	25 44,0 (10,68)		8,74 (2,0) [4,82; 12,66] < 0,0001 H ^g : 0,64 [0,07; 1,21]	8,8 (2,53) [3,58; 14,02] 0,0019	26	26 34,6 (15,70)	26 41,7 (15,67)		7,74 (2,64) [2,58; 12,91] 0,0033 H ^g : 0,45 [-0,11; 1,00]	7,1 (3,01) [0,90; 13,30] 0,0265

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^c	17	16	31,1 (14,56)	16	41,4 (11,31)	9,96 (2,77) [4,53; 15,39] 0,0003 H ^g : 0,77 [0,05; 1,49]	10,3 (3,53) [2,78; 17,82] 0,0106	17	17	30,3 (14,51)	17	38,5 (17,67)	8,62 (3,90) [0,98; 16,25] 0,0270 H ^g : 0,50 [-0,19; 1,18]	8,2 (4,42) [-1,17; 17,57] 0,0821
Low RSS ^d	9	9	42,7 (15,38)	9	48,7 (8,05)	7,01 (1,42) [4,22; 9,80] < 0,0001 H ^g : 0,47 [-0,47; 1,41]	6,0 (3,21) [-1,40; 13,40] 0,0985	9	9	42,7 (15,38)	9	47,8 (8,87)	6,12 (1,31) [3,56; 8,69] < 0,0001 H ^g : 0,39 [-0,55; 1,32]	5,1 (2,68) [-1,08; 11,28] 0,0935
Schmerz und Wohlbefinden														
Gesamt	26	25	36,4 (14,25)	25	43,5 (12,23)	7,37 (2,48) [2,51; 12,22] 0,0029 H ^g : 0,53 [-0,04; 1,09]	7,1 (3,56) [-0,25; 14,45] 0,0576	26	26	35,2 (15,26)	26	41,0 (17,04)	5,60 (2,90) [-0,09; 11,30] 0,0536	5,8 (3,08) [-0,54; 12,14] 0,0714
High RSS ^c	17	16	30,9 (12,54)	16	43,8 (11,51)	12,94 (3,09) [6,88; 19,00] < 0,0001 H ^g : 1,04 [0,30; 1,79]	12,9 (4,54) [3,22; 22,58] 0,0124	17	17	29,4 (13,67)	17	40,5 (16,41)	10,57 (3,50) [3,71; 17,44] 0,0025 H ^g : 0,72 [0,02; 1,41]	11,2 (3,90) [2,93; 19,47] 0,0111

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

Studie Gruppe	Woche 40							Woche 64						
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert				
Low RSS ^d	9	9 46,3 (11,92)	9 43,0 (14,14)	-2,76 (3,72) [-10,05; 4,53] 0,4584	-3,3 (3,94) [-12,39; 5,79] 0,4266	9	9 46,3 (11,92)	9 41,9 (19,15)	-3,87 (4,56) [-12,81; 5,07] 0,3963	-4,4 (2,82) [-10,90; 2,10] 0,1573				
Glück und Zufriedenheit														
Gesamt	26	25 43,6 (14,03)	25 46,5 (15,03)	2,66 (2,35) [-1,94; 7,26] 0,2575	2,9 (2,58) [-2,42; 8,22] 0,2721	26	26 43,6 (13,75)	26 45,8 (11,89)	2,18 (1,91) [-1,58; 5,93] 0,2558	2,2 (2,34) [-2,62; 7,02] 0,3561				
High RSS ^c	17	16 41,9 (14,24)	16 43,9 (17,29)	1,33 (3,26) [-5,06; 7,71] 0,6837	1,9 (3,41) [-5,37; 9,17] 0,5856	17	17 42,0 (13,79)	17 46,7 (10,35)	4,55 (2,42) [-0,19; 9,28] 0,0599	4,7 (3,18) [-2,04; 11,44] 0,1588				
Low RSS ^d	9	9 46,6 (13,97)	9 51,2 (8,87)	4,78 (2,96) [-1,03; 10,59] 0,1069	4,7 (4,04) [-4,62; 14,02] 0,2782	9	9 46,6 (13,97)	9 44,1 (14,93)	-2,33 (2,63) [-7,49; 2,83] 0,3757	-2,4 (2,66) [-8,53; 3,73] 0,3933				
Globale Funktionswert (zusammengesetzt aus den Funktionsskalen: obere Extremitäten, Mobilität, Sport und Schmerz)														
Gesamt	26	25 38,4 (13,38)	25 46,5 (8,56)	8,09 (1,88) [4,40; 11,78] < 0,0001 H ^g : 0,71 [0,14; 1,28]	8,0 (2,60) [2,63; 13,37] 0,0052	26	26 37,5 (13,96)	26 43,1 (16,14)	6,02 (2,71) [0,72; 11,33] 0,0260 H ^g : 0,37 [-0,18; 0,91]	5,6 (2,77) [-0,10; 11,30] 0,0540				

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64					
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^c	17	16 33,4 (11,25)	16 45,3 (8,63)	16 45,3 (8,63)	11,36 (2,51) [6,44; 16,28] < 0,0001 H'g: 1,16 [0,40, 1,91]	11,9 (3,32) [4,82; 18,98] 0,0027	17	17 32,2 (11,87)	17 40,8 (17,71)	17 40,8 (17,71)	8,44 (3,82) [0,96; 15,92] 0,0271 H'g: 0,56 [-0,13; 1,24]	8,5 (4,06) [-0,11; 17,11] 0,0526
Low RSS ^d	9	9 47,4 (12,53)	9 48,6 (8,53)	9 48,6 (8,53)	2,66 (2,15) [-1,56; 6,88] 0,2162	1,1 (3,16) [-6,19; 8,39] 0,7367	9	9 47,4 (12,53)	9 47,6 (12,33)	9 47,6 (12,33)	1,66 (2,89) [-4,00; 7,33] 0,5651	0,1 (1,09) [-2,41; 2,61] 0,9292

a: Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.

b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung *one sample t test* berechnet.

c: RSS Total Score \geq 1,5

d: RSS Total Score < 1,5

MWD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H'g: *Hedges 'g*

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [Baseline Global Functioning Scale Normative Score < 40: abnormal] – UX023-CL201

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Körperliche Funktion der oberen Extremitäten														
Gesamt	14	13	48,6 (7,98)	13	52,8 (5,88)	4,22 (1,35) [1,57; 6,88] 0,0018 H ^g : 0,58 [-0,21; 1,37]	4,2 (1,53) [0,87; 7,53] 0,0178	14	14	49,2 (7,99)	14	51,7 (6,24)	3,50 (1,62) [0,33; 6,67] 0,0303 H ^g : 0,34 [-0,41; 1,09]	2,5 (2,05) [-1,93; 6,93] 0,2443
High RSS ^c	12	11	48,7 (8,70)	11	53,0 (5,92)	4,42 (1,39) [1,69; 7,15] 0,0015 H ^g : 0,56 [-0,30; 1,41]	4,3 (1,75) [0,40; 8,20] 0,0338	12	12	49,4 (8,63)	12	51,8 (6,37)	3,18 (1,88) [-0,50; 6,86] 0,0903	2,3 (2,36) [-2,89; 7,49] 0,3507
Low RSS ^d	2	2	48,0 (2,83)	2	51,5 (7,78)	6,14 (4,06) [-1,81; 14,09] 0,1302	3,5 (3,50) [-40,97; 47,97] 0,5000	2	2	48,0 (2,83)	2	51,5 (7,78)	6,14 (4,06) [-1,81; 14,09] 0,1302	3,5 (3,50) [-40,97; 47,97] 0,5000
Transfer und grundlegende Mobilität														
Gesamt	14	13	42,3 (11,40)	13	49,6 (4,70)	6,77 (2,18) [2,50; 11,03] 0,0019 H ^g : 0,81 [0,01; 1,62]	7,3 (2,88) [1,03; 13,57] 0,0262	14	14	40,6 (12,74)	14	41,8 (24,18)	1,00 (5,73) [-10,22; 12,23] 0,8609	1,2 (5,17) [-9,97; 12,37] 0,8201

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^c	12	11	41,4 (11,99)	11	49,0 (4,88)	6,51 (1,69) [3,20; 9,81] 0,0001 H ^g : 0,80 [-0,08; 1,67]	7,6 (3,33) [0,18; 15,02] 0,0456	12	12	39,4 (13,27)	12	40,3 (25,96)	-0,42 (5,94) [-12,06; 11,22] 0,0944	0,9 (6,06) [-12,44; 14,24] 0,8846
Low RSS ^d	2	2	47,5 (7,78)	2	53,0 (0,00)	17,39 (2,87) [11,75; 23,02] < 0,0001 H ^g : 0,57 [-3,21; 4,35]	5,5 (5,50) [-64,38; 75,38] 0,5000	2	2	47,5 (7,78)	2	50,5 (3,54)	14,89 (3,95) [7,15; 22,63] 0,0002 H ^g : -0,66 [-4,89; 3,56]	3,0 (3,00) [-35,12; 41,12] 0,5000
Sport und körperliche Funktion														
Gesamt	14	13	25,2 (13,37)	13	40,0 (8,78)	15,53 (2,69) [10,25; 20,81] < 0,0001 H ^g : 1,27 [0,41; 2,12]	14,8 (3,02) [8,22; 21,38] 0,0004	14	14	24,6 (13,03)	14	36,0 (18,46)	13,55 (4,71) [4,32; 22,77] 0,0040 H ^g : 0,69 [-0,07; 1,46]	11,4 (5,13) [0,32; 22,48] 0,0446
High RSS ^c	12	11	26,3 (13,99)	11	40,5 (9,34)	15,82 (2,87) [10,20; 21,44] < 0,0001 H ^g : 1,15 [0,23; 2,06]	14,3 (3,55) [6,39; 22,21] 0,0024	12	12	25,5 (13,61)	12	36,3 (19,98)	13,47 (5,56) [2,58; 24,37] 0,0154 H ^g : 0,61 [-0,21; 1,43]	10,8 (5,99) [-2,38; 23,98] 0,0988

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

Studie	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Low RSS ^d	2	2	19,0 (9,90)	2	37,0 (5,66)	15,91 (2,33) [11,35; 20,48] < 0,0001 H ^g : 1,78 [-6,20; 8,75]	18,0 (3,00) [-20,12; 56,12] 0,1051	2	2	19,0 (9,90)	2	34,0 (5,66)	12,91 (2,33) [8,35; 17,48] < 0,0001 H ^g : 1,06 [-5,26; 7,39]	15,0 (3,00) [-23,12; 53,12] 0,1257
Schmerz und Wohlbefinden														
Gesamt	14	13	26,4 (10,51)	13	45,5 (11,62)	20,32 (3,14) [14,17; 26,46] < 0,0001 H ^g : 1,67 [0,76; 2,58]	19,1 (3,86) [10,69; 27,51] 0,0003	14	14	24,9 (11,60)	14	38,3 (21,07)	13,91 (5,12) [3,88; 23,95] 0,0066 H ^g : 0,76 [-0,01; 1,54]	13,4 (4,66) [3,33; 23,47] 0,0130
High RSS ^c	12	11	26,1 (10,76)	11	47,7 (9,27)	23,56 (2,84) [17,99; 29,12] < 0,0001 H ^g : 2,07 [1,00; 3,14]	21,6 (4,05) [12,58; 30,62] 0,0003	12	12	24,3 (11,93)	12	42,1 (18,18)	18,61 (4,60) [9,59; 27,62] < 0,0001 H ^g : 1,12 [0,25; 1,99]	17,8 (3,97) [9,06; 26,54] 0,0009
Low RSS ^d	2	2	28,0 (12,73)	2	33,0 (19,80)	4,35 (8,70) [-12,71; 21,41] 0,6171	5,0 (5,00) [-58,53; 68,53] 0,5000	2	2	28,0 (12,73)	2	15,5 (30,41)	-13,15 (14,00) [-40,60; 14,30] 0,3478	-12,5 (12,50) [-171,33; 146,33] 0,5000

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Glück Zufriedenheit														
Gesamt	14	13	40,5 (14,88)	13	43,6 (18,44)	3,06 (3,57) [-3,93; 10,06] 0,3906	3,2 (3,61) [-4,67; 11,07] 0,3928	14	14	40,6 (14,31)	14	44,2 (11,44)	3,85 (3,00) [-2,04; 9,74] 0,2004	3,6 (3,81) [-4,63; 11,83] 0,3620
High RSS ^c	12	11	39,0 (15,36)	11	42,1 (19,66)	3,11 (4,20) [-5,13; 11,34] 0,4595	3,1 (4,28) [-6,44; 12,64] 0,4855	12	12	39,3 (14,69)	12	45,9 (10,85)	7,01 (2,83) [1,46; 12,56] 0,0133 H ^g : 0,49 [-0,32; 1,31]	6,6 (3,78) [-1,72; 14,92] 0,1086
Low RSS ^d	2	2	48,5 (12,02)	2	52,0 (7,07)	3,80 (0,86) [2,12; 5,49] < 0,0001 H ^g : 0,20 [-2,07; 2,47]	3,5 (3,50) [-40,97; 47,97] 0,5000	2	2	48,5 (12,02)	2	34,0 (12,73)	-14,20 (2,03) [-18,17; -10,23] < 0,0001 H ^g : -0,67 [-4,93; 3,59]	-14,5 (0,05) [-15,14; -13,86] 0,0022
Globale Funktionswert (zusammengesetzt aus Funktionsskalen: oberen Extremitäten, Mobilität, Sport und Schmerz)														
Gesamt	14	13	28,01 (9,00)	13	45,5 (8,93)	18,00 (2,82) [12,48; 23,51] < 0,0001 H ^g : 1,89 [0,94; 2,84]	17,4 (2,20) [12,61; 22,19] < 0,0001	14	14	27,1 (9,43)	14	38,6 (19,94)	12,97 (5,07) [3,02; 22,92] 0,0106 H ^g : 0,72 [-0,05; 1,48]	11,5 (4,49) [1,80; 21,20] 0,0237

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^c	12	11	28,2 (9,41)	11	46,6 (8,87)	18,81 (2,92) [13,07; 24,54] < 0,0001 H'g: 1,94 [0,89; 2,98]	18,5 (2,47) [13,00; 24,00] < 0,0001	12	12	27,0 (9,86)	12	40,2 (20,79)	14,36 (5,59) [3,41; 25,31] 0,0102 H'g: 0,78 [-0,05; 1,62]	13,2 (5,08) [2,02; 24,38] 0,0248
Low RSS ^d	2	2	27,5 (9,19)	2	39,0 (8,49)	13,04 (5,10) [3,04; 23,04] 0,0106 H'g: 0,74 [-3,89; 5,38]	11,5 (0,50) [5,15; 17,85] 0,0277	2	2	27,5 (9,19)	2	29,0 (14,14)	3,04 (7,93) [-12,50; 18,57] 0,7014	1,5 (3,50) [-42,97; 45,97] 0,7422

a: Das *generalized estimation equation* (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.

b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung *one sample t test* berechnet.

c: RSS Total Score \geq 1,5

d: RSS Total Score < 1,5

MWD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H'g: *Hedges'g*

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse zur funktionellen Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) unter Behandlung mit Burosumab [*Baseline Global Functioning Scale Normative Score* ≥ 40: normal]

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Körperliche Funktion der oberen Extremitäten														
Gesamt	12	12	55,4 (2,47)	12	56,0 (1,81)	0,98 (0,34) [0,31; 1,64] 0,0042 H ^g : 0,27 [-0,54; 1,07]	0,6 (0,40) [-0,28; 1,48] 0,1618	12	12	55,4 (2,47)	12	55,1 (2,50)	0,06 (0,574) [-1,07; 1,18] 0,9175	-0,3 (0,59) [-1,60; 1,00] 0,6212
High RSS ^c	5	5	55,4 (2,19)	5	56,2 (1,79)	1,38 (0,62) [0,16; 2,60] 0,0270 H ^g : 0,36 [-0,89; 1,62]	0,8 (0,79) [-1,39; 2,99] 0,3685	5	5	55,4 (2,19)	5	54,6 (2,19)	-0,22 (0,996) [-2,17; 1,73] 0,8253	-0,8 (1,50) [-4,96; 3,36] 0,6221
Low RSS ^d	7	7	55,4 (2,82)	7	55,9 (1,95)	0,67 (0,32) [0,04; 1,31] 0,0383 H ^g : 0,19 [-0,86; 1,24]	0,4 (0,43) [-0,65; 1,45] 0,3881	7	7	55,4 (2,82)	7	55,4 (2,82)	0,24 (0,58) [-0,90; 1,38] 0,6771	0,00 (0,00)
Transfer und grundlegende Mobilität														
Gesamt	12	12	51,7 (2,23)	12	50,8 (3,95)	-1,13 (1,02) [-3,13; 0,87] 0,2690	-0,8 (1,01) [-3,02; 1,42] 0,4451	12	12	51,7 (2,23)	12	50,0 (6,09)	-1,96 (1,68) [-5,25; 1,32] 0,2413	-1,7 (1,78) [-5,62; 2,22] 0,3601

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64							
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung			
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
High RSS ^c	5	5	49,8 (2,49)	5	49,6 (4,72)	-1,99 (1,990) [-5,89; 1,91] 0,3181	-0,2 (1,74) [-5,03; 4,63] 0,9140	5	5	49,8 (2,49)	5	46,8 (8,64)	-4,79 (4,235) [-13,09; 3,51] 0,2583	-0,3 (4,36) [-12,41; 11,81] 0,9484
Low RSS ^d	7	7	53,0 (0,00)	7	51,7 (3,40)	-0,55 (1,21) [-2,91; 1,82] 0,6505	-1,3 (1,29) [-4,46; 1,86] 0,3525	7	7	53,0 (0,00)	7	52,3 (1,89)	0,03 (0,69) [-1,32; 1,37] 0,9710	-0,7 (0,71) [-2,44; 1,04] 0,3622
Sport und körperliche Funktion														
Gesamt	12	12	46,3 (9,14)	12	48,4 (11,16)	1,71 (2,79) [-3,76; 7,19] 0,5396	2,2 (3,27) [-5,00; 9,40] 0,5150	12	12	46,3 (9,14)	12	48,3 (8,11)	1,63 (1,61) [-1,53; 4,79] 0,3123	2,1 (6,96) [-13,22; 17,42] 0,7685
High RSS ^c	5	5	41,8 (9,93)	5	43,4 (15,95)	0,03 (6,25) [-12,21; 12,27] 0,9962	1,6 (7,28) [-18,61; 21,81] 0,8368	5	5	41,8 (9,93)	5	43,6 (10,26)	0,23 (3,30) [-6,23; 6,69] 0,9445	1,8 (3,76) [-8,64; 12,24] 0,6571
Low RSS ^d	7	7	49,4 (7,68)	7	52,0 (4,76)	2,75 (1,76) [-0,70; 6,20] 0,1182	2,6 (2,89) [-4,47; 9,67] 0,4030	7	7	49,4 (7,68)	7	51,7 (4,27)	2,47 (1,36) [-0,19; 5,12] 0,0692	2,3 (2,44) [-3,67; 8,27] 0,3823

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64					
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert
Schmerz und Wohlbefinden												
Gesamt	12	12 47,3 (8,57)	12 41,4 (13,03)	12 41,4 (13,03)	-6,58 (3,26) [-12,96; -0,20] 0,0432 H ^g : -0,52 [-1,33; 0,30]	-5,9 (3,22) [-12,99; 1,19] 0,0941	12	12 47,3 (8,57)	12 44,2 (10,70)	12 44,2 (10,70)	-3,83 (2,25) [-8,23; 0,57] 0,0882	-3,2 (1,77) [-7,10; 0,70] 0,0980
High RSS ^c	5	5 41,4 (9,96)	5 35,2 (12,11)	5 35,2 (12,11)	-8,50 (4,80) [-17,92; 0,91] 0,0767	-6,2 (4,88) [-19,75; 7,35] 0,2728	5	5 41,4 (9,96)	5 36,8 (11,99)	5 36,8 (11,99)	-6,90 (4,39) [-15,50; 1,69] 0,1154	-4,6 (3,89) [-15,40; 6,20] 0,3025
Low RSS ^d	7	7 51,6 (4,28)	7 45,9 (12,59)	7 45,9 (12,59)	-5,47 (4,28) [-13,86; 2,93] 0,2017	-5,7 (4,61) [-16,98; 5,58] 0,2625	7	7 51,6 (4,28)	7 49,4 (6,05)	7 49,4 (6,05)	-1,90 (1,36) [-4,55; 0,76] 0,1618	-2,1 (1,49) [-5,75; 1,55] 0,2084
Glück und Zufriedenheit												
Gesamt	12	12 47,0 (12,80)	12 49,7 (10,07)	12 49,7 (10,07)	2,08 (2,83) [-3,47; 7,64] 0,4624	2,7 (3,86) [-5,80; 11,20] 0,4988	12	12 47,0 (12,8 0)	12 47,7 (12,64)	12 47,7 (12,64)	0,08 (2,39) [-4,61; 4,77] 0,9727	0,7 (2,54) [-4,89; 6,29] 0,7880
High RSS ^c	5	5 48,4 (9,71)	5 47,8 (11,26)	5 47,8 (11,26)	-3,5 (5,15) [-13,58; 6,59] 0,4970	-0,6 (6,05) [-17,40; 16,20] 0,9258	5	5 48,4 (9,71)	5 48,6 (9,91)	5 48,6 (9,91)	-2,70 (4,59) [-11,68; 6,29] 0,5565	0,2 (5,99) [-16,43; 16,83] 0,9750

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

Studie Gruppe	Woche 40						Woche 64					
	Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung	
	N	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n MW (SD)	n MW (SD)	LsMean ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	MWD ^b (SE) [95 %-KI] p-Wert	
Low RSS ^d	7	7 46,0 (15,32)	7 51,0 (9,81)	7 51,0 (9,81)	5,10 (3,80) [-2,34; 12,54] 0,1793	5,0 (5,22) [-7,77; 17,77] 0,3751	7	7 46,0 (15,32)	7 47,0 (15,04)	7 47,0 (15,04)	1,10 (2,02) [-2,86; 5,05] 0,5868	1,0 (1,79) [-3,38; 5,38] 0,5966
Globale Funktionswert (zusammengesetzt aus Funktionsskalen: oberen Extremitäten, Mobilität, Sport und Schmerz)												
Gesamt	12	12 49,7 (6,15)	12 47,6 (8,39)	12 47,6 (8,39)	-2,53 (2,299) [-7,04; 1,97] 0,2703	-2,1 (2,64) [-7,91; 3,71] 0,4432	12	12 49,7 (6,15)	12 48,4 (8,05)	12 48,4 (8,05)	-1,70 (1,73) [-5,09; 1,69] 0,3254	-1,3 (1,46) [-4,51; 1,91] 0,3923
High RSS ^c	5	5 44,8 (4,02)	5 4,24 (8,20)	5 4,24 (8,20)	-4,7 (3,81) [-12,16; 2,76] 0,2169	-2,4 (4,91) [-16,03; 11,23] 0,6506	5	5 44,8 (4,02)	5 42,2 (7,92)	5 42,2 (7,92)	-4,90 (3,52) [-11,80; 1,99] 0,1636	-2,6 (3,23) [-11,57; 6,37] 0,4660
Low RSS ^d	7	7 53,1 (4,98)	7 51,3 (6,78)	7 51,3 (6,78)	-1,86 (2,82) [-7,39; 3,66] 0,5092	-1,9 (3,23) [-9,80; 6,00] 0,5778	7	7 53,1 (4,98)	7 52,9 (4,67)	7 52,9 (4,67)	-0,29 (0,98) [-2,22; 1,64] 0,7679	-0,3 (1,15) [-3,11; 2,51] 0,8029
<p>a: Das <i>generalized estimation equation</i> (GEE)-Modell beinhaltet die Veränderung der RSS-Baseline als abhängige Variable, Visite, Regime, Visite nach Regime als Faktoren und RSS zu Baseline als Kovariante mit austauschbarer Kovarianzstruktur. LsMean, SE, 95%-KI und der zweiseitige p-Wert stammen vom GEE-Modell.</p> <p>b: Die p-Werte für die mittlere Änderung von Baseline wurden unter Verwendung <i>one sample t test</i> berechnet.</p> <p>c: RSS Total Score \geq 1,5</p> <p>d: RSS Total Score $<$ 1,5</p> <p>MWD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung), SE: <i>standard error</i> (Standardfehler), H'g: <i>Hedges'g</i></p>												

Gemessen am POSNA-PODCI verbessert sich unter der Burosumab-Behandlung die Funktionsfähigkeit der Probanden und Schmerzen werden signifikant verringert.

Die POSNA-PODCI Scores wurden anhand vordefinierter Untergruppen basierend auf dem POSNA-PODCI-Gesamtscore bei Baseline (Score < 40 abnormaler und Score \geq 40 normaler Bereich) untersucht. Die Untergruppe mit einem größeren Grad der Gesamtbeeinträchtigung (*Baseline Global Functioning Scale Normative Score* < 40) umfasste 14 Probanden (High RSS: 12, Low RSS: 2, Tabelle 4-67) und die Subgruppe mit einem geringeren Grad (*Baseline Global Functioning Scale Normative Score* \geq 40) 12 Probanden (High RSS: 5, Low RSS: 7, Tabelle 4-68).

Probanden der High-RSS-Untergruppe hatten niedrigere Werte zu Baseline (funktionelle Behinderung und Schmerz) und zeigten größere Verbesserungen durch die Burosumab-Behandlung als die Low-RSS-Untergruppe. Probanden der Subgruppe mit größerer Gesamtbeeinträchtigung (< 40) erzielten niedrigere Werte zu Baseline und zeigten im Vergleich zur Subgruppe mit niedrigeren Gesamtbeeinträchtigung (\geq 40) eine größere Verbesserung durch die Burosumab-Behandlung.

Sport und funktionelle Behinderung

In der Gesamtbetrachtung der Studienpopulation erhöhte die Behandlung die Werte der Skala „Sport und körperliche Funktion“ auf Werte von gesunden Kindern. Die mittlere Punktzahl stieg von 34,6 zu Baseline auf 41,7 zu Woche 64 (mittlere Änderung: 7,74, $p = 0,0033$). In der High-RSS-Untergruppe erhöhte sich der Mittelwert von 30,3 zu Baseline auf 38,5 in Woche 64 (mittlere Änderung: 8,62, $p = 0,0270$). Ähnlich stieg in der Subgruppe mit größerer Gesamtbeeinträchtigung (< 40) der Wert von 24,6 zu Baseline auf 36,0 in Woche 64 (mittlere Änderung: 13,55, $p = 0,0040$). Im Gegensatz dazu waren in der Subgruppe mit niedrigeren Gesamtbeeinträchtigung (\geq 40) die Werte statistisch nicht signifikant (mittlere Änderung: 1,63, $p = 0,3123$).

Schmerz und Wohlbefinden

In der Gesamtbetrachtung der Studienpopulation erhöhte die Burosumab-Behandlung die Werte der Skala „Schmerz und Wohlbefinden“ auf Werte, die bei gesunden Kindern beobachtet wurden. Die Mittelwerte erhöhten sich von 35,2 bei Baseline auf 41,0 in Woche 64 (5,60, $p = 0,0536$). In der High-RSS-Untergruppe zeigte sich eine mittlere Änderung von Baseline zu Woche 64 von 10,57 ($p = 0,0025$). Ähnlich stieg in der Subgruppe mit größerer Gesamtbeeinträchtigung (< 40) der Wert von 24,9 zu Baseline auf 38,3 in Woche 64 (13,91, $p = 0,0066$). Im Gegensatz dazu blieben die Werte in der Subgruppe mit niedrigeren Gesamtbeeinträchtigung (\geq 40) etwa gleich von 47,3 bei Baseline zu 44,2 in Woche 64 (-3,83, $p = 0,0882$).

Die Daten legen nahe, dass die Normalisierung der Phosphathomöostase und die Verbesserung der Knochenmineralisierung und Rachitis durch die Burosumab-Behandlung mit einer besseren körperlichen Funktion und reduzierten Schmerzen verbunden sind, vor

allen bei Patienten mit einer größeren rachitischen Erkrankung, einer größeren funktionellen Beeinträchtigung oder beidem.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.1.6 Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (SF-10) – 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 4-69: Operationalisierung von SF-10 Kindergesundheitsfragebogen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	<p>Der SF-10 für Gesundheitsbefragungen ist ein von der Pflegekraft ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung körperlicher und psychosozialer Funktionen von kranken und gesunden Kindern [29]. Die 10 Items wurden aus dem Child Health Questionnaire (CHQ) adaptiert.</p> <p>Hierbei werden zwei Komponenten generiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Gesamtpunktzahl (PHS-10) • Psychosoziale Gesamtpunktzahl (PSS-10) <p>Die Skalenwerte wurden so zentriert, dass eine Punktzahl von 50 der durchschnittlichen Punktzahl in einer umfassenden Stichprobe von 2006 entspricht (eine Kombination aus Proben aus der Allgemeinbevölkerung, ergänzenden Behinderungen und chronischen Erkrankungen). Skalenwerte sind auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 in der kombinierten US-Allgemeinbevölkerung standardisiert. Die Bewertung des SF-10 erfolgt nach der in Saris-Baglana et al. beschriebenen Methode. Höhere globale Punktzahlen sind mit einer besseren Lebensqualität verbunden.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-10 in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	- ^b	ja	ja	hoch
<p>^a: Eine Verblindung liegt nicht vor.</p> <p>^b: Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden.</p>						

Bei der pädiatrischen Zulassungsstudie UX023-CL201 handelt es sich um eine randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet. Eine Beurteilung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig.

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.

Zur Bewertung des Lebensqualitätsendpunktes wurde die einarmige zulassungsbegründende Studie UX023-CL201 herangezogen. Mit der Zulassungsstudie UX023-CL201 wurden XLH-erkrankte Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in der Studie eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse des spezifischen Fragebogens für Kinder werden im folgenden Abschnitt in

Tabelle 4-71 dargelegt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse des kinderspezifischen Lebensqualitätsfragebogens (SF-10) unter Behandlung mit Burosumab – UX023-CL201

Gruppe	Woche 40						Woche 64					
		Baseline		Woche 40		Mittlere Änderung		Baseline		Woche 64		Mittlere Änderung
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a (SE) [95 %-KI] p-Wert
PHS-10 ^b	26	26	41,57 (12,14)	25	49,24 (8,15)	6,78 (2,64) [1,33; 12,23] 0,0169 H ^g : 0,73 [0,16; 1,30]	26	26	41,57 (12,14)	26	47,41 (10,43)	5,83 (2,53) [0,62; 11,04] 0,0300 H ^g : 0,51 [-0,04; 1,06]

PSS-10 ^c	26	26	53,37 (9,52)	25	55,76 (8,49)	1,28 (1,58) [-1,98; 4,54] 0,4258	26	26	53,37 (9,52)	26	52,85 (8,47)	-0,52 (1,53) [-3,67; 2,63] 0,7368
---------------------	----	----	-----------------	----	-----------------	---	----	----	-----------------	----	-----------------	--

a: Die p-Werte der mittleren Änderung wurden unter Verwendung eines *one sample t test* berechnet

b: Physical Summary Score

c: Psychosocial Summary Score

MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind, RSS: Rachitis-Schweregrad-Skala, SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler), H^g: *Hedges' g*

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen bewertet. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline 41,57, zu Woche 40 49,24 und 47,41 bei Woche 64 (mittlere Änderung: 5,83, $p = 0,0300$). Die mittleren PHS-10-Werte zeigten damit eine deutliche Verbesserung und Normalisierung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren PSS-10-Werte nur leicht zunahmen.

4.3.2.3.3.1.7 Nebenwirkungen (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 4-72: Operationalisierung von Nebenwirkungen (Sicherheit) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023-CL201	<p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt aufgezeichnet, an dem der Patient oder dessen Erziehungsberechtigte die Einwilligung unterzeichnet hat bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Bei jedem Besuch wurden die Patienten zu neuen oder laufenden unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Besuch befragt. Beurteilungen von unerwünschten Ereignissen erfolgte bei jedem Besuch der Prüfstelle.</p> <p>Der Prüfarzt beurteilt die Schwere, die Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und die Bedeutung jedes UEs.</p> <p><i>Schwere der UEs</i></p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere aller UEs gemäß der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCTCAE)</i> ein, die wie folgt definiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht. • Moderat: Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar. • Schwerwiegend (Stufe 3): Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht. • Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, bei denen der Teilnehmer ein Risiko zu versterben hat. • Tod (Grad 5): Ereignisse, die zum Tod führen. <p><i>Kausalität der UEs</i></p> <p>Der Prüfer bewertete die potenzielle Beziehung der UEs der Studie in Abhängigkeit des Auftretens durch die Medikation. Hierzu dienen folgende Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitiv nicht zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf UEs, die eindeutig nicht mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen und bei denen eine andere plausible Ursache für das Ereignis zu sehen ist und/oder eine klinisch plausible zeitliche Abfolge mit dem Beginn des Ereignisses und der Exposition gegenüber der Studienmedikation inkonsistent ist und/oder eine kausale Beziehung als biologisch unplausibel angesehen werden kann. • Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Diese Kategorie gilt für UEs, die

wahrscheinlich durch andere Ursachen (z.B. Begleitmedikation(en), Begleiterkrankung(en)) aufgetreten sind. Das heißt, eine alternative Erklärung war wahrscheinlicher oder die zeitliche Beziehung legen nahe, dass ein kausaler Zusammenhang besteht.

- Eventuell zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf UEs, die möglicherweise mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen könnten. Der zeitliche Zusammenhand des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation und der unerwartet auftretenden Reaktion könnte leicht durch andere Faktoren verursacht worden sein.
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich. Andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- Definitiv zusammenhängend: Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches UE, das folgendes ist oder zu folgendem führt:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohend
- benötigte stationär Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung
- persistierende oder signifikante Unfähigkeit oder wesentliche Störung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen zu erfüllen
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

UX023-CL205

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

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

Alle unerwünschten Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt aufgezeichnet, an dem der Patient oder dessen Erziehungsberechtigte die Einwilligung unterzeichnet hat bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Bei jedem Besuch wurden die Patienten zu neuen oder laufenden unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Besuch befragt. Beurteilungen von unerwünschten Ereignissen erfolgte bei jedem Besuch der Prüfstellung.

Der Prüfarzt schätzt die Schwere und die Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und Bedeutung jedes UEs ein.

Schwere der UEs

Der Prüfarzt schätzt die Schwere aller UEs gemäß der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCTCAE)* ein, die wie folgt definiert sind:

- Mild: Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst

normale tägliche Aktivitäten generell nicht.

- Moderat: Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.
- Schwerwiegend (Stufe 3): Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, bei denen der Teilnehmer ein Risiko zu versterben hat.
- Tod (Grad 5): Ereignisse, die zum Tod führen.

Kausalität der UEs

Der Prüfer bewertete die potenzielle Beziehung der UEs der Studie in Abhängigkeit des Auftretens durch die Medikation. Hierzu dienen folgende Kategorien:

Kategorien für nicht zusammenhängende Ereignisse:

- Diese Kategorie bezieht sich auf ein UE, das eindeutig nicht mit der Studienmedikation/-verfahren zusammenhängt.
- Unwahrscheinlich zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf ein UE, das zweifelhaft mit der Studienmedikation/-verfahren zusammenhängt.

Kategorien für zusammenhängende Ereignisse:

- Eventuell zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf ein UE, das vielleicht mit der Studienmedikation/-verfahren zusammenhängt.
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf ein UE, das wahrscheinlich mit der Studienmedikation/-verfahren zusammenhängt.
- Definitiv zusammenhängend: Diese Kategorie bezieht sich auf ein UE, das eindeutig mit der Studienmedikation/-verfahren zusammenhängt.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches UE, das folgendes ist oder zu folgendem führt:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohend
- benötigte stationär Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung
- persistierende oder signifikante Unfähigkeit oder wesentliche Störung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen zu erfüllen
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen (Sicherheit) in weiteren Untersuchungen mit Burosumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023-CL201	hoch	nicht zutreffend ^a	^c , ^b	ja	ja	hoch
UX023-CL205	hoch	nicht zutreffend ^a	^c , ^b	ja	ja	hoch
^a : Eine Verblindung liegt nicht vor. ^b : Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht möglich, da alle Patienten mit Burosumab behandelt wurden.						

Bei den pädiatrischen Zulassungsstudien handelt es sich um unverblindeten, nicht-kontrollierten Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

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.

Zu Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 26 Patienten des zweiwöchigen Behandlungsregimes von Burosumab der Studie UX023-CL201 und alle 13 Patienten der Studie UX023-CL205 herangezogen.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen. Somit entsprechen die in den Studien eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Burosumab (siehe hierzu Abschnitt 4.4.2).

In Tabelle 4-74 wird die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die im Laufe der beiden Studien berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen.

Tabelle 4-74: Patienten mit UEs in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205

	Alle Patienten des zweiwöchigen Behandlungsintervalls mit Burosumab nach Alter n (%)	
	UX023-CL205	UX023-CL201
	Patienten im Alter von 1 – 4 Jahren (N = 13)	Patienten im Alter von 5 – 12 Jahren (N = 26)
UEs beginnend in der Screeningperiode	4 (30,8 %)	-
Gesamtrate UEs	13 (100 %)	26 (100 %)
Gesamtrate SUEs	1 (7,7 %)	0 (0 %)
Therapie-assoziierte UEs	5 (38,5 %)	17 (65,4 %)
Therapie-assoziierte SUEs	0 (0 %)	0 (0 %)
UEs Grad 3 und 4	1 (7,7 %)	1 (3,8 %)
Studienabbruch durch UEs	0 (0 %)	0 (0 %)
Therapieabbruch durch UEs	0 (0 %)	0 (0 %)
Tod	0 (0 %)	0 (0 %)

N: Anzahl der Patienten der jeweiligen Studienpopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, UE(s): unerwünschtes Ereignis(se), SUE(s): schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis(se)

Sowohl bei der Studie UX023-CL201 als auch bei der Studie UX023-CL205 ergaben sich aus der Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UE) keine signifikanten Sicherheitsbedenken. Bei beiden Studien wurde weder von einem Studien-/Therapieabbruch noch von einem Todesfall aufgrund eines UEs, welches sowohl durch die Therapie mit Burosumab oder aus einem anderen Grund verursacht sein könnte, berichtet. Außerdem trat kein mit Burosumab assoziiertes schweres UE auf. Im nicht zur Zulassung gelangten 4-wöchigen Behandlungsregime trat jedoch bei einem Probanden ein schweres unerwünschtes Ereignis auf, welches nach einem Badetag am See berichtet wurde und somit nicht mit der Burosumab-Behandlung in Zusammenhang gebracht wird. In beiden Studien trat außerdem jeweils ein unerwünschtes Ereignis Grad 3 auf. Dabei wurde in der Studie UX023-CL201 ein Zahnabszess festgestellt, während in der Studie UX023-CL205 eine Nahrungsmittelallergie (Grad 3) beobachtet wurde, welches jedoch ebenfalls nicht mit der Burosumab-Behandlung in Verbindung gebracht wird. Alle anderen unerwünschten Ereignisse waren mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Sowohl alle 13 Probanden der Studie UX023-CL205 als auch die 26 Probanden der Studie UX023-CL201 hatten während der Studie mindestens ein UE. 5 Probanden aus der Studie UX023-CL205 und 17 aus der Studie UX023-CL201 erlebten UEs, die mit der Burosumab-Behandlung in Verbindung gebracht werden. Die häufigsten berichteten therapieassoziierten UEs waren Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Studie	UX023-CL205 (N = 13) n (%)	UX023-CL201 (N = 26) n (%)
Organklassen (System Organ Class)		
Gesamtrate UE	13 (100 %)	26 (100 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (92 %)	24 (92,3 %)
Nasopharyngitis	2 (15,4 %)	11 (42,3 %)
Infektionen der oberen Atemwege	7 (53,8 %)	10 (38,5 %)
Streptokokken-Pharyngitis	4 (30,8 %)	3 (11,5 %)
Zahnabszesse	3 (23,1 %)	3 (11,5 %)
Virale Gastroenteritis	1 (7,7 %)	1 (3,8 %)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	2 (15,4 %)	4 (15,4 %)
Influenza	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Virale Infektionen	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Lausbefall	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (76,9 %)	18 (69,2 %)
Erbrechen	6 (46,2 %)	10 (38,5 %)
Diarrhoe	4 (30,8 %)	5 (19,2 %)
Unterleibsschmerzen	0 (0 %)	4 (15,4 %)
Zahnschmerz	2 (15,4 %)	5 (19,2 %)
Oraler Schmerz	3 (23,1 %)	0 (0 %)
Übelkeit	1 (7,7 %)	5 (19,2 %)
Abdominelles Unwohlsein	2 (15,4 %)	4 (15,4 %)
Schmerzen im Oberbauch	2 (15,4 %)	1 (3,8 %)
Verstopfung	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Mundulzera	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (69,2 %)	23 (88,5 %)
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (7,7 %)	10 (38,5 %)
Erythem an der Injektionsstelle	1 (7,7 %)	12 (46,2 %)
Pyrexie	8 (61,5 %)	9 (34,6 %)
Juckreiz an der Injektionsstelle	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0 %)	5 (19,2 %)
Schmerz	0 (0 %)	3 (11,5 %)
(Nicht-kardialer) Schmerz	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)
Fatigue	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Schmerz an der Injektionsstelle	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Druckstelle an der Injektionsstelle	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Unwohlsein (Malaise)	0 (0 %)	1 (3,8 %)

Studie	UX023-CL205 (N = 13) n (%)	UX023-CL201 (N = 26) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (84,6 %)	20 (76,9 %)
Husten	10 (76,9 %)	17 (65,4 %)
Oropharyngealer Schmerz	1 (7,7 %)	8 (30,8 %)
Verstopfte Nase	3 (23,1 %)	7 (26,9 %)
Rhinorrhoea	5 (38,5 %)	4 (15,4 %)
Nasenbluten	1 (7,7 %)	4 (15,4 %)
Schnupfen	-	2 (7,7 %)
Keuchen	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (23,1 %)	18 (69,2 %)
Kopfschmerzen	1 (7,7 %)	18 (69,2 %)
Hypersomnie	2 (15,4%)	0 (0 %)
Schwindel	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Migräne	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Skelettmuskulatur und Bindegewbserkrankungen	4 (30,8 %)	14 (53,8 %)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (23,1 %)	10 (38,5 %)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	3 (23,1 %)	8 (30,8 %)
Muskelschmerzen (Myalgie)	1 (7,7 %)	3 (11,5 %)
Rückenschmerzen	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Knochenschmerzen	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Skelettmuskelschmerz	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Unfälle, Vergiftungs- und Handhabungskomplikationen	6 (46,2 %)	12 (46,2 %)
Quetschungen	1 (7,7 %)	3 (11,5 %)
Hautabrieb	3 (23,1 %)	2 (7,7 %)
Schmerz durch Handhabung/Applikation	0 (0 %)	1 (3,8 %)
Sturz	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)
Anthropodenbisse (Gliederfüßerbisse)	1 (7,7 %)	1 (3,8 %)
Bänderverstauchung	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Verbrennungen	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe	3 (23,1 %)	11 (42,3 %)
Hautauschlag	1 (7,7 %)	7 (26,9 %)
Trockene Haut	0 (0 %)	1 (3,8 %)
Nesselsucht (Urticaria)	1 (7,7 %)	1 (3,8 %)
Untersuchungen	5 (38,5 %)	9 (34,6 %)
Verringertes Vitamin D	1 (7,7 %)	5 (19,2 %)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	1 (7,7 %)	2 (7,7 %)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (15,4 %)	6 (23,1 %)
Saisonale Allergie	0 (0 %)	5 (19,2 %)
Hypersensitivität	1 (7,7 %)	1 (3,8 %)
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	2 (15,4 %)	4 (15,4 %)

Studie	UX023-CL205	UX023-CL201
	(N = 13) n (%)	(N = 26) n (%)
Ohrschmerz	2 (15,4 %)	4 (15,4 %)
Metabolische und ernährungsbedingte Störungen	2 (15,4 %)	2 (7,7 %)
Vitamin-D-Mangel	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Nahrungsmittelallergie	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)
Benigne, maligne und unspezifische Neoplasien	0 (0 %)	3 (11,5 %)
Hautgeschwulst (Warzen)	0 (0 %)	3 (11,5 %)
N: Anzahl der Studienpopulation; n: Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N		

Die in der Studie UX023-CL201 am häufigsten beobachteten UEs waren Kopfschmerzen (69,2 %), Husten (65,4 %), Erytheme an der Injektionsstelle (46,2 %), Nasopharyngitis (42,3 %), Schmerzen in den Extremitäten (38,5 %), Erbrechen (38,5 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (38,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (38,5 %), Pyrexie (34,6 %), Arthralgien (30,8 %) und oropharyngeale Schmerzen (30,8 %). Diese genannten UEs waren leicht oder moderat ausgeprägt. UEs wie Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie sind in einer pädiatrischen Population im Jahresverlauf gewöhnlich und somit wohl nicht kausal der Therapie mit Burosumab zuzuordnen. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. Die häufigsten UEs (>30 % der Probanden, d.h. ≥ 4 Kinder), die während der Studie UX023-CL205 beobachtet wurden, waren Husten (76,9 %), Pyrexie (61,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (53,8 %), Erbrechen (46,2 %), Rhinorrhoe (38,5 %), Diarrhoe (30,8 %) und Streptokokken-Pharyngitis (30,8 %). Bis auf ein UE wurden diese als mild bis moderat eingestuft. Bei dem UE mit einer schweren Ausprägung wurde eine Nahrungsmittelallergie festgestellt und wird daher nicht mit der Burosumab-Behandlung in Verbindung gebracht.

Während beider zulassungsrelevanter Studien wurde kein Ereignis von „Hyperphosphatämie“ oder von „Hypophosphatämie“ berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als „*preferred terms*“ (PTs) unter den *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Begriff „Reaktionen an der Injektionsstelle“ definiert. 10 Probanden (38,5 %) der Studie UX023-CL201 und 3 Probanden der Studie UX023-CL205 erlebten Reaktionen an der Injektionsstelle, die jedoch nur leicht ausgeprägt waren. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle dauerten ca. ein bis zwei Tage. Während der gesamten Behandlungsdauer hatten diese Probanden maximal zwei Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Vorkommnisse wurden von den Prüferärzten als allgemeine lokale Reizungen und nicht als schwere Überempfindlichkeitsreaktionen angesehen. Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hautauschlag, (allergische) Dermatitis, Kontaktdermatitis und Urtikaria. Alle genannten Ereignisse waren mild oder moderat

(Ausnahme: 1 Proband des 4-wöchigen Behandlungsregimes, mit einem schweren Hautausschlag, der mit dem Schwimmen in einem See in Zusammenhang stand). Die meisten Fälle mit einem Hautausschlag hatten eine Dauer von ein bis sieben Tagen.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur zwei einarmige pädiatrische Interventionsstudien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit unterschiedlicher Population für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

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.

4.3.2.3.2 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.***

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in diesem Dossier nicht gesondert dargestellt, da aufgrund der kleinen Studienpopulation eine geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der jedoch nicht für die XLH-Therapie geeignet ist, da es sich hierbei um eine schwere, chronische Erkrankung des Knochenskeletts und des Stoffwechsels handelt, die allerdings erwartungsgemäß im Verlauf einer Studiendauer von 40 – 64 Wochen nicht zum Tode führt. Darüber hinaus ist bei Burosumab kein direkter Einfluss auf die Mortalität bekannt. Die Mortalität wurde in beiden Zulassungsstudien (UX023-CL201 und UX023-CL205) durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. In beiden Studien trat kein Todesfall während der Studiendauer ein.

Morbidität

Es wurden unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte, die der Morbidität zuzuordnen sind, im Rahmen der UX023-CL201- und UX023-CL205-Studie erhoben:

Verbesserung der Rachitissymptomatik und der Knochenmineralisierung

In den beiden zulassungsrelevanten Studien führte die Behandlung mit Burosumab zu einer signifikanten Verbesserung der Rachitis mit Normalisierung der skelettalen Deformationen gegenüber den Ausgangswerten. Der Schweregrad der Rachitis der Kinder, die sich im Wachstum befanden (Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren), wurde mittels RSS- und RGI-C-Score bestimmt.

In der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes wurde der RSS-Gesamtscore signifikant und auch klinisch relevant um -1,00 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) von Baseline zu Woche 64 verbessert (H'g [95 %-KI]: -1,18 [-1,77; -0,58]). Eine deutliche Verbesserung der Rachitis konnte ebenfalls mit der RGI-C-Methode von 1,56 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) zu Woche 64 gezeigt werden. Bei der differenzierten Darstellung anhand des RSS-Schweregrades (High RSS und Low RSS) wird deutlich, dass sowohl in der RSS- als auch in der RGI-C-Methode Kinder mit einem schwereren Erkrankungsbild (High RSS) deutlich mehr unter der Behandlung mit Burosumab profitiert haben. In der einzelnen Betrachtung des RSS Total Scores zeigten Kinder mit der Einstufung High RSS eine Verbesserung von -1,44 ($p < 0,0001$, GEE-Modell, H'g [95 %-KI]: -2,33 [-3,22; -1,44]) zu Woche 64, während Kinder, die ein leichteres Erkrankungsbild (Low RSS) aufwiesen, eine Verbesserung von -0,13 ($p = 0,3283$, GEE-Modell) zeigten. Die RGI-C-Ergebnisse ergänzen die RSS-Ergebnisse und zeigen, dass die stärkste Verbesserung der Rachitissymptomatik mit der Burosumab-Behandlung in der Untergruppe der schweren Rachitis zu verzeichnen waren. Zu Woche 64 konnte bei der High-RSS-Gruppe ein Score von 2,06 ($p < 0,0001$, GEE-Modell) erzielt werden, was auf eine erhebliche Heilung der Rachitissymptomatik hinweist. Kinder der Low RSS-Gruppe konnten dennoch mit 0,74 ($p = 0,0017$, GEE-Modell) eine Heilung der Rachitissymptomatik erreichen.

Auch die RSS-Bewertung der Studie UX023-CL205 (Kinder im Alter von 1 – 4 Jahren) zeigt, dass eine Burosumab-Behandlung von 40 Wochen zu einer erheblichen und klinisch relevanten Reduktion von 59 % des Rachitis-Schweregrads führt (H'g [95 %-KI]: -1,62 [-2,52; -0,17]). Die mittleren RSS-Gesamtwerte lagen bei 2,92 bei Baseline und 1,19 in Woche 40. Somit ergab sich eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$, ANCOVA-Modell) mittlere Änderung von -1,73. Die RSS-Ergebnisse wie auch die Ergebnisse des RGI-C demonstrieren eine Verbesserung der Rachitissymptomatik durch die Burosumab-Behandlung. Ebenso konnte mit Hilfe der RGI-C-Methode bereits eine Heilung der Rachitissymptomatik gezeigt werden. Alle Probanden ($N = 13$) hatten bereits nach 40 Wochen einen RGI-C Global Score von ≥ 2 , was eine „erhebliche Heilung der Rachitissymptomatik“ belegt. Der Mittelwert in Woche 40 lag bei 2,33 ($p < 0,0001$, ANCOVA-Modell). Der Maximalwert nach 40 Wochen betrug 2,7.

Bei den Probanden beider zulassungsrelevanter Studien führte die Burosumab-Behandlung zu signifikanten und konsistenten Verbesserung der Knochenmineralisierung. Serum ALP und BALP sind bei XLH-erkrankten Kindern erhöht und werden als Indikator für das Vorhandensein der XLH und Schweregrad der Rachitissymptomatik verwendet. Wesentliche Verbesserungen zum Ausgangswert ließen sich durch ALP und BALP unter der Therapie mit Burosumab erzielen. In Woche 64 konnten Werte im oberen Bereich für das entsprechende Alter der Kinder erzielt werden (UX23-CL201: 369 U/L für ALP, 115 $\mu\text{g/L}$ für BALP). Auch die 13 Probanden der Studie UX023-CL205 zeigten nach 40 Wochen eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der ALP-Werte von 36,3 %, Werte, die weit unter dem Normbereich lagen.

Verbesserung der biochemischen Parameter

In der UX023-CL201-Studie konnte gezeigt werden, dass die Burosumab-Behandlung das Serumphosphat-Level erheblich erhöht, und der zu Baseline sehr niedrige mittlere Serumphosphatspiegel bei 0,77 mmol/l konnte auf den unteren Normwert erhöht werden. Nach Behandlungsbeginn mit Burosumab stiegen die Serumphosphat-Level und erreichten im Laufe der Studie einen Normwert von 1,08 mmol/l. Die Behandlung mit Burosumab erhöhte die Serumspiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D signifikant. Die mittleren Serum-1,25-Dihydroxyvitamin-D-Werte stiegen im Zeitverlauf von 41,28 pg/ml zu Baseline auf 64,87 pg/ml in Woche 64, was dem Normbereich entspricht (Normbereich: 40-100 pg/ml je nach Alter [46, 48, 49]). Die Phosphatreabsorption (TmP/GFR) erhöhte sich während der Burosumab-Behandlung bei allen Probanden signifikant ($p < 0,0001$, t-Test). Die mittlere TmP/GFR zeigte zu Woche 64 eine mittlere Änderung von 0,36 mmol/l ($p < 0,0001$, t-Test). Alle Probanden erreichten während der Studie eine TmP/GFR nahe des Normbereichs von 1,15 – 2,14 mmol/l [50]. Die Ergebnisse zeigen eine wesentliche Abnahme des renalen Phosphatverlustes, des pathologischen Hauptproblems bei der XLH. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Serumphosphatspiegel mit konventioneller Therapie (orale Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D) nicht normalisiert werden können, mit Burosumab dagegen schon. Die Ergebnisse sind konsistent mit den weiteren Ergebnissen der radiologischen Endpunkte und zeigen eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard Phosphatsubstitution.

Verbesserung des Wachstums

In der High-RSS-Gruppe der Studie UX023-CL201, erhöhte die Burosumab-Behandlung zu Wochen 64 die Wachstumsgeschwindigkeit signifikant von 5,05 cm/Jahr in den 2 Jahren vor Studienbeginn auf 6,16 cm/Jahr (mittlere Änderung: 1,08, $p = 0,0416$, ANCOVA-Modell und erhöhte die Stehhöhe (Z-Score) von -2,14 bei Baseline auf -1,96 (mittlere Änderung: 0,19, $p < 0,0063$, GEE-Modell).

Die mittlere Stehhöhe/Liegelänge der Studie mit Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren (UX023-CL205), ausgedrückt als Perzentil für Alter und Geschlecht und Z-Score, änderten sich nicht statistisch signifikant.

Verbesserung der Gehfähigkeit

Die Burosumab-Behandlung zeigt, dass die Gehfähigkeit signifikant verbessert wird. Die 6-Minuten-Gehdistanz von Baseline (479,92 m) wurde um 52,67 m signifikant ($p < 0,0001$, GEE-Modell) zu Woche 64 gesteigert. Für die betrachteten RSS-Gruppen konnten ähnliche mittlere Änderungen zu Woche 64 (High RSS: 55,82 m, Low RSS: 50,27 m; beide mit $p < 0,0001$, GEE-Modell) beobachtet werden. In der < 80 %-Untergruppe, die gekennzeichnet ist durch eine abnormale Gehfähigkeit, stieg die in der 6MWT gelaufene Distanz von einem Mittelwert von 424,64 m zu Baseline auf 509,86 m zu Woche 64 (mittlere Änderung: 95,54 m, $p < 0,0001$, GEE-Modell, H'g [95 %-KI]: 1,40 [0,56; 2,24]). In der ≥ 80 %-Untergruppe,

welche eine nahezu eine normale Gehfähigkeit zeigte, waren Veränderungen der Gehstrecke im 6MWT statistisch nicht signifikant (mittlere Änderung: 16,88, $p = 0,1777$, GEE-Modell).

Verbesserung der funktionellen Behinderung und Schmerzen

Gegenüber den Ausgangswerten zeigten Patienten der Studie UX023-CL201 Zuwächse bei den Skalen „Sport und körperliche Funktion“ sowie „Schmerz und Wohlbefinden“. Durchschnittswerte für diese Skalen bei Baseline lagen deutlich unter dem normativen Mittelwert der gesunden Bevölkerung und grenzten an dem Normbereich. Die Burosumab-Behandlung erhöhte die Skala „Sport und körperliche Funktion“ um 7,74 in der Gesamtbetrachtung zu Woche 64 ($p = 0,0033$, GEE-Modell). Ähnlich erhöhten sich die Werte der Schmerz- und Wohlbefinden-Skala nach 64 Wochen von 5,6 in der Betrachtung der Gesamtpopulation ($p = 0,0536$) und 10,57 in der High-RSS-Untergruppe ($p = 0,0025$, GEE-Modell). Bei Kindern mit einer größeren Funktionsbeeinträchtigung zu Baseline (*Global Functioning Scale*-Werte <40 : abnormal) erhöhten sich die Skalenwerte zu Woche 64 für Sport und körperliche Funktion um 13,55 ($p = 0,0040$, GEE-Modell) und die Schmerz- und Wohlbefinden-Skalenwerte um 13,91 ($p = 0,0066$, GEE-Modell).

Insgesamt reduziert Burosumab also signifikant den Rachitis-Schweregrad, verbessert das Wachstum, die Gehfähigkeit und funktionelle Behinderung und Schmerzen bei Kindern mit XLH. Eine größere Wirkung von Burosumab konnte durchgängig in der High-RSS-Untergruppe beobachtet.

Lebensqualität

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen in der Studie UX023-CL201 bewertet. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline 41,57, zu Woche 40 49,24 und 47,41 bei Woche 64 (mittlere Änderung: 5,83, $p = 0,0300$). Der mittlere *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) betrug bei Baseline 53,37, in Woche 40 55,76 und blieb in Woche 64 mit 52,85 nahezu unverändert. Die mittleren körperlichen Werte zeigten damit eine deutliche Verbesserung und Normalisierung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren psychosozialen Werte nur leicht zunahmen.

Darüberhinaus ist die Applikationsart von Burosumab für die Betroffenen von Bedeutung: Die bis zu 6-malige Gabe von Phosphat pro Tag inklusive Unterbrechungen der Schlafphase bei Kindern sind eine Belastung für die betroffenen Patienten. Im Gegensatz dazu bietet die Gabe von Burosumab alle 14 Tage eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und damit verbunden der Compliance.

Sicherheit

Da es sich bei der UX023-CL201 und UX023-CL205 um einarmige, offene Interventionsstudien handelt, werden die unerwünschten Ereignisse (UEs) lediglich deskriptiv dargestellt.

Gesamtraten (UEs und SUEs)

Sowohl alle 13 Probanden der Studie UX023-CL205 als auch die 26 Probanden der Studie UX023-CL201 hatten während der Studie mindestens ein UE. Die häufigsten UEs waren Kopfschmerzen (69,2 %), Husten (76,9 % und 65,4 %), Nasopharyngitis (42,3 %), Schmerzen in den Extremitäten (38,5 %), Erbrechen (46,2 % und 38,5 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (38,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (53,8 % und 38,5 %), Arthralgien (30,8 %), Erytheme an der Injektionsstelle (46,2 %), Pyrexie (61,5 % und 34,6 %) und oropharyngeale Schmerzen (30,8 %). Diese UEs waren lediglich leicht oder moderat ausgeprägt. Typisch in einer pädiatrischen Population werden UEs wie Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie angesehen. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf.

Therapie-assoziierte UE

17 Patienten der Studie UX023-CL201 (N = 26) hatten Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise als Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die häufigsten Therapie-assoziierten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle. 10 Probanden (39 %) der Studie UX023-CL201 und 3 Probanden (23 %) der Studie UX023-CL205 erlebten Reaktionen an der Injektionsstelle, die jedoch nur leicht ausgeprägt waren. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle dauerten ca. ein bis zwei Tage. Während der gesamten Behandlungsdauer hatten diese Probanden maximal zwei Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Vorkommnisse wurden von den Prüfern als allgemeine lokale Reizungen und nicht als schwere Überempfindlichkeitsreaktionen angesehen. Die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hautausschlag, (allergische) Dermatitis, Kontaktdermatitis und Urtikaria. Alle genannten Ereignisse waren mild oder moderat. Der Hautausschlag war innerhalb von ein bis sieben Tagen abgeklungen.

Kein Studienteilnehmer der Studie UX023-CL201 und UX023-CL205 hat die Studie oder die Therapie abgebrochen. Kein Studienteilnehmer verstarb.

UEs Grad 3 und 4

Ein Patient der Studie UX023-CL201 und der Studie UX023-CL205 zeigte ein UE von Grad 3. Dabei wurden ein Zahnabszess und eine Nahrungsmittelallergie (Grad 3) festgestellt, die jedoch nicht mit der Burosumab-Behandlung in Zusammenhang gebracht wird.

Zusammenfassung

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Insbesondere verbessert Burosumab die Rachitissymptomatik und somit die Kochen- und Gelenkdeformationen sowie die daraus resultierenden Schmerzen. Auch zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Entwicklung und der Dysregulation sowohl vom Phosphat- als auch Vitamin-D-Homöostase. Gleichzeitig erscheint Burosumab als gut verträglich.

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.

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Zur Beurteilung der Behandlung bei Kinder mit XLH wurden ausschließlich Unterlagen eingereicht, die nicht der Evidenzstufe I b (RCT) der Klassifizierung von Unterlagen nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§ 5, Abs. 6) entsprechen sondern eine Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) aufweisen. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Bei den zulassungsrelevanten Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien, die die Behandlung von XLH-erkrankten Kindern mit Burosumab untersucht. Die Begründung hierfür liegt zum einen in der Seltenheit der Erkrankung und zum anderen in der Schwere der Erkrankung. Im Rahmen der Zulassung von Burosumab wurden zur Beurteilung der Ergebnisse der UX023-CL201-Studie Ergebnisse aus einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie (UX023-CL002) herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Auswirkungen unter einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D bei Kinder im Alter von 5 – 14 Jahren mit XLH zu untersuchen. Gleichzeitig diente sie im Rahmen der Zulassung von Burosumab als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie UX023-CL201 (Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren).

Herangezogene Endpunkte im Rahmen dieses Dossiers

Die Untersuchung des Zusatznutzens von Burosumab wurde anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt:

Tabelle 4-76: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023-CL201 (5 - 12 Jahre)	UX023-CL205 (1 - 4 Jahre)	UX023-CL002 (5 - 14 Jahre)
Mortalität			
Im Rahmen der Sicherheit erhoben	X	X	-
Morbidität			
<i>Rickets Severity Scale (RSS) Score</i>	X	X	X
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>	X	X	X
Alkalische Phosphatase (ALP)	X	X	X
Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BALP)	X	-	-
Serumphosphat-Level	X	X	X
1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level	X	X	X
TmP/GFR	X	-	-
Stehhöhe und Wachstumsgeschwindigkeit	X	X	X
Gehfähigkeit	X	-	-
Funktionelle Behinderung und Schmerzen	X	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Short Form (SF-10)</i>	X	-	-
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	X	X	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	X	-

Bei den genannten Endpunkten handelt es sich in der Regel um patientenrelevante Endpunkte. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wurde, weichen die dargestellten Endpunkte der beiden zulassungsrelevanten Studien der XLH-erkrankten Kinder geringfügig voneinander ab. Dies liegt daran, dass die Erhebung der Endpunkte wie Gehfähigkeit, Fragebögen der funktionelle Behinderung und Schmerz oder Lebensqualität für Kleinkinder im Alter von 1 – 4 Jahren nur bedingt oder gar nicht möglich ist.

Aufgrund des Studiendesigns wird ein hohes Verzerrungspotential für die Endpunkte festgelegt. Dennoch zeigt die Einheitlichkeit der Befunde der radiologischen Befunde, Laborparameter, Symptome oder Lebensqualität in beiden Studien eine beeindruckende Verbesserung der Endpunkte, die durch die Burosumab-Behandlung erreicht werden konnten. Darüber hinaus wurden zur Unterstützung der Bewertung der Analysen weitere vordefinierte supportive Analysen durchgeführt, die die Robustheit der Ergebnisse unterstreichen.

Die im Dossier aufgeführten Daten der seltenen Erkrankung XLH stellen einen robusten Datensatz dar, welcher von der EMA durch ein Zulassungsverfahren auf Basis von zwei einarmigen Studien und einer nicht adjustierten historischen Kontrolle bestätigt wurde [54]. Insgesamt erweist sich Burosumab durch die Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte in diesem Dossier als wirksames und sicheres Arzneimittel zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH.

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, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Zusammenfassung des Zusatznutzens der Behandlung mit Burosumab wird basierend auf dem Alter der für die verschiedenen Studien aufgenommenen Patienten präsentiert. Der Zusatznutzen wurde aufgrund der G-BA-Anforderungen (Kapitel 5, § 3 Satz 1 VerfO) in jeder Altersgruppe nach patientenrelevanten Endpunkten bewertet und demonstriert, soweit zutreffend, entweder die Verbesserung der Rachitis und Knochenmineralisierung, die Normalisierung des Wachstums, die Verbesserung der Gehfähigkeit und funktionellen Behinderung, die Schmerzlinderung, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Patienten mit XLH im Alter von 1 – 4 Jahren

XLH erkrankte Patienten zeigen unter der Behandlung mit Burosumab signifikante und bisher nicht erreichte Verbesserungen der Skelettanomalien, die mit dem Wachstum und der körperlichen Funktionalität korrelieren. Baseline-Daten dieser Studie zeigen, dass bei pädiatrischen Patienten mit XLH eine Behandlung mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D weder die Rachitissymptomatik, die Knochendeformation oder das schlechte Wachstum auflösen kann. Die Studienergebnisse, hervorgerufen durch den gezielten Wirkmechanismus von Burosumab, zeigen eindrucksvoll, dass alle Probanden schnell und deutlich einen Serumphosphat Spiegel im Normbereich erzielen konnten. Ebenso stiegen die 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Serumwerte wesentlich an. Die deutlich über der altersspezifischen Norm liegenden ALP-Werte nahmen signifikant ab (mittlere Änderung: -213,08, $p < 0,0001$, GEE-Modell, H'g [95 %-KI]: -1,37 [-2,24, -0,50]). Die RSS- und RGI-C-Scores bestätigten die deutliche Verbesserung der XLH-Symptomatik. Alle Probanden erreichten einen globalen RGI-C-Wert ≥ 2 , was auf eine erhebliche Verbesserung der Rachitissymptomatik hinweist. Der RSS-Gesamtwert reduzierte sich signifikant von einem Ausgangsmittelwert von 2,92 bei Baseline um 59 % zu Woche 40 (mittlere Änderung: -1,73, $p < 0,0001$, ANCOVA-Modell, H'g [95 %-KI]: -1,62 [-2,52, -0,71]). Fast alle Kinder mit radiologische Abnormitäten zu Baseline zeigten eine Verbesserung in Woche 40. Diese Daten verdeutlichen, dass eine 40-wöchige Burosumab-Behandlung bei Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren mit XLH zu einer erheblichen Abnahme der rachitischen Erkrankung führt. Das Wachstum wurde unter Verwendung der Liegelänge/Stehhöhe, je nach Alter, gemessen. Nach Woche 40 konnte, trotz der deutlichen Verbesserung der Rachitissymptomatik aller Probanden, ein nicht-signifikanter Abwärtstrend des Z-Scores und der Perzentile gegenüber der CDC-Referenzbereiche verzeichnet werden. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen, die bei Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren beobachtet wurden und eine signifikante Verbesserung des Z-Scores nach 40 Wochen Burosumab-Behandlung zeigten (mittlere Änderung: 0,17, $p = 0,0007$, t-Test). Der zeitliche Verlauf der Wirkung von Burosumab auf das Wachstum sowie das Alter der Kinder haben möglicherweise die Fähigkeit dieser Studie eingeschränkt, eine Verbesserung des Wachstums nach 40 Behandlungswochen nachzuweisen. Es wird erwartet,

dass die 64-Wochen-Daten dieser Studie und somit eine längere Behandlungsdauer eine Veränderung des Wachstums aufgrund von Burosumab zeigen werden.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Burosumab somit zu einer signifikanten Normalisierung der pathologischen Werte der biochemischen Parameter und gleichzeitig zu einer deutlichen Verbesserung der Rachitissymptomatik.

Patienten mit XLH im Alter von 5 – 12 Jahren

Unter der Behandlung von Burosumab wurde eine signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik erreicht, was als ein relevanter und großer Effekt gewertet wird. Anhand der Normalisierung der RSS- und RGI-C-Werte sowie der signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Knochenmineralisierung – gezeigt durch die Messung der ALP und BALP – wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen der Therapie mit Burosumab im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D gezeigt. Unterstützend zu diesen Analysen konnten Responderanalysen der RSS- und RGI-C-Werte die eindrucksvolle Verbesserung der XLH zeigen.

Der primäre Effekt von Burosumab ist die Wiederherstellung der Homöostase des Phosphatstoffwechsels und Verbesserung der skelettalen Mineralisation (ALP und BALP), die direkt mit der Verbesserung der Rachitissymptomatik korreliert. Die skelettalen Verbesserungen zeigten sich im klinischen Studienprogramm von Burosumab ebenso wie die Verbesserung des Wachstums bzw. Kleinwuchses. Die Kinder der Studie UX023-CL201 zeigten während der Studiendauer signifikante Zuwächse im Wachstum. Der 6MWT der Kinder mit XLH zeigte signifikante Verbesserung in der Gehfähigkeit. Die funktionelle Behinderung und Schmerzen der Patienten wurden anhand des POSNA-PODCI-Fragebogen ermittelt. Gegenüber den Ausgangswerten waren die Werte der Skalen „Sport und körperliche Funktion“ sowie „Schmerz und Wohlbefinden“ statistisch signifikant und zeigten eine verbesserte körperliche Funktion und Beweglichkeit sowie Schmerzverringering.

Bei der differenzierten Darstellung anhand des RSS-Schweregrades (High RSS und Low RSS) wird deutlich, dass Kinder mit einem schwereren Erkrankungsbild (High RSS) deutlich mehr unter der Behandlung mit Burosumab profitiert haben.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Burosumab somit zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und bewirkt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Ergebnisse des Vergleichs der Burosumab-Behandlung mit der konventionellen Therapie

Derzeit sind keine zugelassenen Therapien gegen XLH verfügbar, die bei den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen einer übermäßigen Aktivität von FGF23

ansetzen und somit direkt in den Signalweg eingreifen. Die derzeit bestehende Therapie zur Behandlung der XLH ist die konventionelle Therapie mit einer oralen Phosphat- und Vitamin-D-Substitution. Ziel dieses therapeutischen Ansatzes ist, den am Ende der Signalkaskade veränderten Mineralhaushalt auszugleichen.

Die retrospektive, nicht-interventionelle Studie UX023-CL002 wurde zum Vergleich und zur Beurteilung der Zulassungsstudie UX023-CL201 herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderung unter einer konventionellen Therapie abzubilden. Wie bereits unter Abschnitt 4.4.1 beschrieben wurde, stellt ein Vergleich der Burosumab-Behandlung mit einer unadjustierten historischen Kontrolle trotz des hohen Verzerrungspotentials in diesem Fall die bestmögliche Evidenz dar. Dies wurde entsprechend von der EMA durch den beträchtlichen Effekt bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH durch ein *conditional marketing authorisation* bestätigt [21].

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudie führt die Behandlung mit Burosumab zu signifikanten und zuvor noch nicht erreichten Verbesserungen der Rachitissymptomatik (RSS- und RGI-C-Methode) und der Knochenmineralisierung (ALP) (RSS und RGI-C: $p = 0,0004$, ALP: $p = 0,0016$, t-Test). Vergleicht man die Werte der RGI-C-Methode innerhalb der Untergruppe mit Patienten, die ein schwereres Erkrankungsbild aufweisen, liegt der RGI-C Global Score in der Behandlungsgruppe mit Burosumab nach 64 Wochen bei 2,08, was eine deutliche Verbesserung der Rachitissymptomatik belegt, während in der Behandlungsgruppe mit einer konventionellen Therapie innerhalb von ein bis zwei Jahren nur ein Score von 0,85 erzielt werden konnte, was nahezu keine Veränderung der Rachitissymptomatik zeigt. In der Gesamtbetrachtung führt die Burosumab-Behandlung und auch in den Untergruppen zu signifikanten Verbesserung des Serumphosphat-Levels. Der Z-Score zeigt, dass in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren unter konventioneller Therapie keine mittlere Änderung der Stehhöhe beobachtet werden konnte. Im Vergleich konnte eine Verbesserung von 18 % bereits nach 64 Wochen Burosumab-Behandlung aufgezeigt werden.

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

Zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Lebensqualitätsfragebogen SF-10 herangezogen, welcher nicht speziell für Patienten mit XLH validiert wurde, jedoch ein valider, generischer in der Pädiatrie angewandter Lebensqualitätsfragebogen für Kinder ist [28, 29]. Ein krankheitsspezifisches Messinstrument für die Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit XLH steht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derzeit nicht zur Verfügung.

Die körperliche und psychosoziale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des für Kinder entwickelten SF-10-Fragebogen bewertet. Der mittlere *Physical Summary Score* (PHS-10) betrug bei Baseline 41,57, zu Woche 40 49,24 und 47,41 bei Woche 64. Der mittlere *Psychosocial Summary Score* (PSS-10) betrug bei Baseline 53,37, in Woche 40 55,76 und blieb ebenfalls nahezu unverändert in Woche 64 bei 52,85. Die mittleren körperlichen

Werte zeigten damit eine deutliche Verbesserung und Normalisierung bei der Behandlung mit Burosumab, während die mittleren psychosozialen Werte nur leicht zunahmen.

Im Zusammenhang mit einer erhöhten Lebensqualität steht die deutliche und signifikante Verbesserung der körperlichen/funktionellen Behinderung, die deutliche Verringerung von Knochen- und Gelenkschmerzen, die Verbesserung des Wachstums sowie der Gehfähigkeit. Zusammenfassend für die Lebensqualität ermöglicht Burosumab eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, was einen beträchtlichen Zusatznutzen entspricht.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit der Burosumab-Behandlung bei Kindern mit XLH liegen aus zwei einarmigen, offenen Studien vor. Die unerwünschten Ereignisse werden aufgrund des fehlenden Kontrollarms lediglich deskriptiv dargestellt.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren Kopfschmerzen, Husten, Pyrexie, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Rhinorrhoe, Diarrhoe und Streptokokkenpharyngitis. Diese genannten UEs waren leicht oder moderat ausgeprägt. Als typisch in einer pädiatrischen Population werden UEs angesehen wie Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege und Pyrexie. Schmerzen in Extremitäten und Arthralgien treten häufig bei Patienten mit XLH auf. Die meisten dieser Therapie-assoziierten UEs konnten der Organklasse (SOC) „Allgemeine Störung und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden. Diese Ereignisse wie Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle waren in ihrer Ausprägung mild und wurden nicht mit einer schweren Überempfindlichkeit assoziiert. Kein Patient hatte eine Hyperphosphatämie oder ektopische Verkalkung. In beiden Studien wurde weder ein Todesfall noch ein UE-bedingter Abbruch der Burosumab-Behandlung beobachtet.

Ein Kind der Studie UX023-CL201 aus dem 4-wöchigen Behandlungsregime erlitt schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) von Pyrexie und Myalgie, die eine Krankenhauseinweisung zur Folge hatten. Diese SUEs wurden als mäßig schwer eingestuft und stehen möglicherweise mit der Burosumab-Behandlung im Zusammenhang. Die Pyrexie war nach einem Tag und die Myalgie nach einer Woche abgeklungen. Der Patient wurde weiterhin mit Burosumab behandelt.

Im Vergleich zur kausalen Behandlung der XLH mit Burosumab besteht die konventionelle Therapie (siehe Studie UX023-CL002) darin die Dysregulation des Mineralhaushalts als Folge der XLH zu beheben. Um die durch die Phosphatsubstitution bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die deutsche S1-Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. zusätzlich eine Vitamin-D-

Substitution. Diese Behandlung mit hochdosiertem aktiven Vitamin D führt jedoch zu dauerhaften Nierenschäden (Nephrokalzinose) [17, 45].

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Burosumab somit zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und bewirkt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Gegenüber der Therapie mit Burosumab bleibt die Dysregulation der Mineral- und Vitamin-D-Homöostase und die Nierenschädigung aus.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit der Patienten in den Studien zu Burosumab war kaukasischer Herkunft. Die Studien berücksichtigen Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren, deren Wachstumsfuge noch nicht geschlossen ist. Das mittlere Alter der Studie UX023-CL201 lag bei 8,7 Jahren, während das mittlere Alter der Studie UX023-CL205 bei 2,9 Jahren lag. Das Arzneimittel-Härtefallprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts in Deutschland zeigt ein mittleres Alter der Patienten von 9,47 Jahren bei 56 eingeschlossenen Patienten [55]. Die Studienpopulationen der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Burosumab. Die XLH ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar und setzt dort an, wo die Erkrankung entsteht. Es ist davon auszugehen, dass alle diagnostizierten XLH-Patienten ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demographischen Merkmalen mit Burosumab behandelt werden. Die jeweiligen Studienpopulationen entsprechen also weitestgehend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Burosumab. Es liegen außerdem keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

Abschließende Bewertung

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien aufgezeigt werden.

Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der zweiwöchig subkutan verabreicht wird. Burosumab ist die erste kausale und einzige Möglichkeit der Behandlung von XLH-Patienten ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase und röntgenologische Hinweise auf eine Knochenerkrankung und

setzt direkt an der Symptomursache an, indem es die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wiederhergestellt.

Die Ergebnisse der Endpunkte Morbidität und Sicherheit zeigen die bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Kinder mit XLH auf. Die unerwünschten Ereignisse zeigen keine auffälligen unerwünschten Ereignisse und deutlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur konventionellen Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D, die schwerwiegende Nebenwirkungen zur Folge hat. Anhand der schnellen Normalisierung der Dysregulation und der damit verbundenen normalen Knochenmineralisierung kommt es zu keinen skelettalen Veränderungen und Knochen und Gelenkschmerzen werden verhindert. Die Lebensqualität steigt durch Ausbleiben der Schmerzen und Bewegungseinschränkungen deutlich an. Insgesamt wird durch die oben aufgeführten Gründe ein beträchtlicher Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung der XLH abgeleitet.

In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptomatik (verringerte Wachstumsgeschwindigkeit/Kleinwuchs, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität). Hervorzuheben ist, dass unter der Therapie mit Burosumab Folgeerkrankungen wie eine Nephrokalzinose und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vollständig ausbleiben. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar und setzt dort an, wo die Erkrankung entsteht. Die derzeit einzige Therapieoption, die aus einer Phosphat- und Vitamin D-Supplementierung besteht, kann aufgrund der entstehenden Nebenwirkungen auf die Niere nur begrenzt eingesetzt werden. Die Initiierung des Arzneimittel-Härtefallprogramms beim Paul-Ehrlich-Institut unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative und zeigt, dass Burosumab eine erhebliche Versorgungslücke schließt.

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 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	Beträchtlich

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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Rahmen dieses Dossiers wurden weitere Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH eingereicht. Dabei handelt es sich um zwei einarmige, offene Studien (UX023-CL201, UX023-CL205) und eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (UX023-CL002), die bereits zur Zulassung für einen historischen Vergleich herangezogen wurde. Alle drei Studien haben zusammen die Zulassung von Burosumab begründet.

Die Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen liegt zum einen in der Seltenheit und zum anderen in der Schwere der Erkrankung der XLH. Wie aus der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie UX023-CL002 ersichtlich wird, tritt durch die Behandlung mit einer konventionellen Therapie eine langsame Verbesserung der Dysregulation ein, jedoch folgen durch die Behandlung mit oraler Phosphatsubstitution weitere Erkrankungen und damit die Problematik diese Therapie fortzusetzen. Die retrospektiven, nicht-interventionellen Studie UX023-CL2002 wurde zum Vergleich und zur Beurteilung der Studie UX023-CL201

herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und die skelettalen Veränderung unter einer konventionellen Therapie abzubilden. Der Vergleich der Burosumab Behandlung mit einer historischen Kontrolle im Rahmen eines historischen Vergleiches stellt somit die bestmögliche Evidenz dar. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus oben genannten Gründen gerechtfertigt.

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.

Entfällt. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁶) 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
- ggf. 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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, alle dargestellten Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.7 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen

Studie	Genau Benennung der Quelle	Kürzel
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)	Studienbericht [8] Studienregister [40-42]	UX023-CL201
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)	Studienbericht [5] Studienregister [43, 44]	UX023-CL205
A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	Studienbericht [11]	UX023-CL002

4.8 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 29.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
2. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
3. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
4. Haffner D, Waldegger S (2016): Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Denis F. Geary, Schaefer F: Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.
5. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL201: 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).
6. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Statistical Analysis Plan: UX023-CL201: 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).
7. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Study Protocol: UX023-CL201: 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).
8. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL205: 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).
9. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Statistical Analysis Plan: UX023-CL205: 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).
10. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Study Protocol: UX023-CL205: 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).
11. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Clinical Study Interim Report UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH)
12. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Statistical Analysis Plan: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).

13. Ultragenyx pharmaceutical (2015): Clinical study protocol amendment: UX023-CL002: A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
14. Deutsches Cochrane Zentrum (2013): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. "Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien" 1. Auflage 2013. . [Zugriff: 21.04.2017]. URL: http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/public/uploads/20130517_Manual_Literaturrecherche_Final-1.pdf.
15. Schnabel D (2013): Genetische Störungen der Knochenmineralisation. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: <https://www.schattauer.de/index.php?id=5236&mid=19857&L=0>.
16. Haffner D (2017): Störungen des Calciums- und Phosphatstoffwechsels, Erkrankungen der Knochen und Gelenke. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://kinderklinik.med.uni-rostock.de/fileadmin/Kliniken/ukj/Bilder/Stoerungen_des_Knochenstoffwechsels_im_Kindes-_und_Jugendalter.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-MutzeV Beratungsanforderung 2017-B-176.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 28.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
20. International Conference on Harmonization (ICH) (1995): The extent of population exposure to assess clinical safety: for drugs intended for longterm treatment of non-life-threatening conditions E1. [Zugriff: 28.07.2017]. URL: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4068B1_09_ICH-E1A-Guidelines.pdf.
21. European Medicinal Agency (EMA) (2017): Justification for Request for Conditional Marketing Authorisation.
22. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC (2000): Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*; 46(3):132-9.
23. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. (2011): Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*; 26(2):223-31.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Asfotase alfa. [Zugriff: 08.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf.

25. Ultragenyx pharmaceutical (2016): Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). Novato, CA, USA 94949.
26. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ (1998): The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop; 18(5):561-71.
27. Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, et al. (2008): Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. Developmental medicine and child neurology; 50(12):918-25.
28. Saris-Baglama R, DeRosa M, Raczek A (2006): Development, Validation, and Norming of the SF-10 for Children of Health Survey. Quality of Life Research; 15(S1):A-145.
29. Saris-Baglama R, DeRosa M, Raczek A, Bjorner J, Ware J (2007): The SF-10™ Health Survey for Children: A User's Guide. Quality Metric Incorporated 235-74.
30. Kyowa Kirin GmbH (2018): Post hoc Auswertungen des 95 %-Konfidenzintervalls und p-Werts der mittleren Änderung und Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen
31. Kyowa Kirin GmbH (2018): Post-hoc Berechnung des Vergleichs der Studien UX023-CL201 und UX023-CL002.
32. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): 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), CT (NCT02915705). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02915705>
33. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): 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), WHO ICTRP (NCT02915705). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915705>
34. Ultragenyx Pharmaceutical (2016): 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), Pharmnet.Bund (2016-000600-29). Stand des Eintrags: 23.03.2018. [Zugriff: 23.03.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
35. Ultragenyx Pharmaceuticals (2016): EMA/902676 UX023-CL301 - A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, WHO ICTRP (EUCTR2016-000600-29-DK). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000600-29-DK>
36. Ultragenyx Pharmaceuticals (2016): UX023-CL301 - X-linked Hypophosphatemia (XLH), EU-CTR (2016-000600-29). [Zugriff: 23.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29

37. Kyowa Hakko Kirin Co, Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO (NCT03233126). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233126>
38. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2017): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, CT (NCT03233126). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03233126>
39. Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (2018): KRN23-003 - A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia, WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173614). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173614>
40. Ultragenyx Pharmaceutical (2014): UX023-CL201 - 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), CT (NCT02163577). Stand des Eintrags: 23.10.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02163577>
41. Ultragenyx Pharmaceuticals (2014): UX023-CL201 - 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), EU-CTR (2014-000406-35). [Zugriff: 23.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000406-35
42. Ultragenyx Pharmaceuticals (2014): NCT02163577 UX023-CL201 - 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), WHO ICTRP (EUCTR2014-000406-35-GB). Stand des Eintrags: 23.10.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000406-35-GB>
43. Ultragenyx Pharmaceutical (2015): UX023-CL205 - 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), CT (NCT02750618). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02750618>
44. Ultragenyx Pharmaceutical (2015): UX023-CL205 - 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), WHO ICTRP (NCT02750618). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750618>
45. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. American Society for Bone and Mineral Research; 27(7):1381–8.
46. Hagemann O (2016): Laborlexikon. [Zugriff: 24.04.2017]. URL: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Parathormon_intakt.htm

47. Hahn JM (2006): Checkliste Innere Medizin. [Zugriff: 24.04.2017]. URL: <https://www.thieme.de/viostatics/bilder/vio-2/final/de/bilder/klinik/Klinik-Faecher-klinischechemie-labornormalwerteA.jpg.pdf>.
48. Sinha P, Poland J, Ziervogel G (2004): Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: https://www.spitta.de/fileadmin/tt_news/shop/pdf/laborbefunde/DEMOLBV10.pdf.
49. Tiller F-W, Stein B (2012): Labordiagnostische Praxis. Landsberg: ecomed Medizin.
50. GeneReviews (2018): Age-Based Normal TmP/GFR Reference Intervals. [Zugriff: 23.03.2018]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/table/rickets-xlh.T.agebased_normal_tmpgfr_ref/.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009): National Center for Health Statistics: Data Tables: selected percentiles and LMS parameters, selected Z-score values, 1977 NCHS Growth Chart Equations. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.cdc.gov/growthcharts/data_tables.htm.
52. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med; 166(1):111-7.
53. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. (2007): Six-minute walk test in children and adolescents. The Journal of pediatrics; 150(4):395-9, 9 e1-2.
54. European Medicinal Agency (EMA) (2017): Crysvida - burosumab: Summary of opinion (initial authorisation) [Zugriff: 15.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004275/WC500240376.pdf.
55. Kyowa Kirin GmbH (2018): Administrative und diagnostische Daten der Patienten im Arzneimittel-Härtefallprogramm (Stand: 26.02.2018).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. 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

Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 February 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krn23.mp.	28
2	exp krn23/	16
3	krn 23.mp.	10
4	exp krn 23/	16
5	burosumab.mp.	16
6	exp burosumab/	16
7	anti-FGF 23.mp.	6
8	anti-FGF23.mp.	52
9	crysvita.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	71
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1511703
11	10 and 11	9

Die Suche in EMBASE ergibt insgesamt 9 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-80: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 2 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 15, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 15, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krn23.mp.	12
2	krn 23.mp.	1
3	burosumab.mp.	0
4	anti-FGF 23.mp.	6
5	anti-FGF23.mp.	32
6	crysvita.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or	38
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	772937
9	7 and 8	2

Die Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 2 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3.

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-81: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krm23	11
2	krm 23	7
3	burosumab	7
4	anti-FGF 23	1
5	anti-FGF23	9
6	crysvita	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	17

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 17 Treffer, wovon 12 Treffer unter Trials eingeordnet sind. Unter den Treffern befinden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-82: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 February 15	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krn23.mp.	28
2	exp krn23/	16
3	krn 23.mp.	10
4	exp krn 23/	16
5	burosumab.mp.	16
6	exp burosumab/	16
7	anti-FGF 23.mp.	6
8	anti-FGF23.mp.	52
9	crysvita.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	71

Die Suche in EMBASE ergibt insgesamt 71 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-83: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 2 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 15, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 15, 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krn23.mp.	12
2	krn 23.mp.	1
3	burosumab.mp.	0
4	anti-FGF 23.mp.	6
5	anti-FGF23.mp.	32
6	crysvita.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	38

Sie Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 38 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-84: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.02.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	krn23	11
2	krn 23	7
3	burosumab	7
4	anti-FGF 23	1
5	anti-FGF23	9
6	crysvita	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	17

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 17 Treffer, wovon 12 Treffer unter Trials eingeordnet sind. Unter den Treffern befinden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	[OTHER TERMS] KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	13

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergibt insgesamt 13 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-3.

Tabelle 4-86: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	4

Die Suche in EU-CTR ergibt insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-3.

Tabelle 4-87: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	31 Treffer zu 17 Studien

Die Suche in WHO ICTRP ergibt insgesamt 31 Treffer zu 17 Studien. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-3.

Tabelle 4-88: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in Pharmnet.Bund

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 [Textfelder] ODER KRN 23 [Textfelder] ODER burosumab [Textfelder] ODER anti-FGF 23 [Textfelder] ODER anti-FGF23 [Textfelder] ODER crysvita
Treffer	1

Die Suche in Pharmnet.Bund ergibt insgesamt 1 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-3.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Burosumab vor.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-89: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	[OTHER TERMS] KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	13

Die Suche in clinicaltrials.gov ergibt insgesamt 13 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pädiatrischen Studien UX023-CL201 (NCT02163577) und UX023-CL205 (NCT02750618), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben sind. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-90: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	4

Die Suche in EU-CTR ergibt insgesamt 4 Treffer. Unter den Treffern befindet sich auch die relevante pädiatrische Studie UX023-CL201 (EudraCT 2014-000406-35), die im Abschnitt

4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-91: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	31 zu 17 Studien

Die Suche in WHO ICTRP ergibt insgesamt 31 Treffer zu 17 Studien. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pädiatrischen Studien UX023-CL201 (EudraCT 2014-000406-35) und UX023-CL205 (NCT02750618), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben sind. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-92: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung der XLH in Pharmnet.Bund

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	23.02.2018
Suchstrategie	KRN23 [Textfelder] ODER KRN 23 [Textfelder] ODER burosumab [Textfelder] ODER anti-FGF 23 [Textfelder] ODER anti-FGF23 [Textfelder] ODER crysvita
Treffer	1

Die Suche in Pharmnet.Bund ergibt insgesamt 1 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus der Tabelle 4-5.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen.

Es wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Dokumente wurden bereits im Titel- oder Abstract-Screening ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen.

Tabelle 4-93: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschlussgrund
1	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02163577	A5
2	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02312687	A1
3	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02526160	A1
4	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02537431	A1
5	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 - ClinicalTrials.gov	NCT02304367	A1
6	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - ClinicalTrials.gov	NCT03233126	A5
7	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT02722798	A1
8	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. - ClinicalTrials.gov	NCT02181764	A5
9	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02915705	A5 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
10	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02750618	A5
11	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01571596	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
12	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01340482	A1
13	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT00830674	A5

Tabelle 4-94: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
14	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)	2016-000600-29	A5 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
15	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)	2014-000406-35	A5
16	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)	2014-005529-11	A1
17	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2015-001775-41	A1

Tabelle 4-95: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
18	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT00830674	A5
19	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT01340482	A1
20	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) - WHO ICTRP	2014-000406-35	A5
21	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 - WHO ICTRP	2016-000600-29	A5 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
22	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT01571596	A1
23	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. - WHO ICTRP	NCT02181764	A5
24	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-142601	A5
25	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-163191	A5
26	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-173614	A5
27	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 - WHO ICTRP	NCT02304367	A1
28	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) - WHO ICTRP	NCT02312687	A1
29	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02526160	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
30	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02537431	A1
31	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - WHO ICTRP	NCT02722798	A1
32	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) - WHO ICTRP	NCT02750618	A5
33	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) - WHO ICTRP	NCT02915705	A5 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
34	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT03233126	A5

Tabelle 4-96: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
35	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)	2016-000600-29	A5 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-6 zu entnehmen.

Tabelle 4-97: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02312687	A1
2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02526160	A1
3	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02537431	A1
4	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 - ClinicalTrials.gov	NCT02304367	A1
5	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - ClinicalTrials.gov	NCT03233126	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
6	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT02722798	A1
7	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. - ClinicalTrials.gov	NCT02181764	A4
8	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) - ClinicalTrials.gov	NCT02915705	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
9	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01571596	A1
10	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01340482	A1
11	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT00830674	A4

Tabelle 4-98: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschlussgrund
12	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)	2016-000600-29	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
13	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)	2014-005529-11	A1
14	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2015-001775-41	A1

Tabelle 4-99: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschlussgrund
15	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT00830674	A4
16	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT01340482	A1
17	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 - WHO ICTRP	2016-000600-29	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
18	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT01571596	A1
19	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. - WHO ICTRP	NCT02181764	A4
20	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-142601	A4
21	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-163191	A4
22	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-173614	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
23	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 - WHO ICTRP	NCT02304367	A1
24	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) - WHO ICTRP	NCT02312687	A1
25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02526160	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
26	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02537431	A1
27	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - WHO ICTRP	NCT02722798	A1
28	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) - WHO ICTRP	NCT02915705	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft
29	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT03233126	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft

Tabelle 4-100: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
30	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)	2016-000600-29	A4 Studien- ergebnisse sind noch nicht publiziert, da die Studie noch läuft

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL201 nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Identifizierung einer geeigneten Dosierung und eines Applikationsintervalls basierend auf der Sicherheit und Pharmakodynamik (PD) bei Kindern mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie (XLH).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, einarmige Dosisfindungsstudie (Phase 2) mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf ein 2-wöchiges (Q2W) und 4-wöchiges (Q4W) Applikationsintervall (Behandlungsgruppen). Die ersten 36 der 52 teilnehmenden Kinder im Alter von 5-12 Jahren wurden zusätzlich nach Geschlecht stratifiziert.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Screening-Untersuchungen, einer 16-wöchigen (Woche 16) Titrationsperiode, einer 48-wöchigen (Woche 64) Behandlungsphase und einer 96-wöchigen erweiterten Behandlungsphase (Woche 160).</p> <p>Die monatliche Dosis von Burosumab war für Q2W und Q4W gleich.</p> <p>Die Initialdosis wurde in drei Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte 1: Initialdosis von 0,1 mg/kg Q2W oder 0,2 mg/kg Q4W - Kohorte 2: Initialdosis von 0,2 mg/kg Q2W oder 0,4 mg/kg Q4W - Kohorte 3: Initialdosis von 0,3 mg/kg Q2W oder 0,6 mg/kg Q4W <p>Während der 16-wöchigen Titrationsphase wurde alle 4 Wochen die Dosierung um 0,3 mg/kg erhöht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Studienprotokoll ist auf den 24. Februar 2014 datiert. Es folgten sechs weitere Amendements:</p> <p>Amendement 1 (7. Mai 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusatz: Frauen, die ihre Menarche erreicht haben, müssen vor Studieneinschluss einen negativen Schwangerschaftstest haben und sich auch während der Studie weiteren Schwangerschaftstest unterziehen. Aktive Teilnehmer (weiblich und männlich) müssen bereit sein während der Studiendauer eine geeignete Empfängnisverhütung zu verwenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Kleinwuchs im Sinne der Standhöhe < 50 % Perzentile nach Alter und Geschlecht. (Durch die Änderung von < 25 % auf < 50 % Perzentile konnten weitere XLH-Patienten eingeschlossen werden, die sonst alle Einschlusskriterien erfüllten.)</p> <p>Amendement 2 (2. Juli 2014):</p> <p>- Tanner-Stadien werden an allen XLH-Patienten durchgeführt. (Konsistenzgründe)</p> <p>- Wachstumshormontherapie darf statt 12 Monate nicht 3 Monaten vor Screening durchgeführt worden sein. (Wachstumshormone werden innerhalb von 3 Monaten nach Therapiestopp ausgewaschen.)</p> <p>Amendement 3 (2. März 2015), Amendement 4 (22. April 2015) und Amendement 5 (28. August 2015):</p> <p>Es wurden keine Änderungen in Bezug auf Ein-/ und Ausschlusskriterien vorgenommen.</p> <p>Amendement 6 (7. Juli 2016):</p> <p>- Sexuell aktive, weibliche und männliche XLH-Patienten müssen gewillt sein, zwei hoch effiziente Empfängnisverhütungen während der Studiendauer zu verwenden. (Konsistenzgründen zu Schwangerschaftstestabschnitt 7.5.5.10)</p>
4	Probanden / Patienten	52 Kinder (28 weibliche und 24 männliche Kinder) im Alter zwischen 5 – 12 Jahren mit X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie randomisiert auf ein 2-wöchiges und 4-wöchiges Applikationsintervall.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 5-12 Jahren, mit offenen Wachstumsplatten</p> <p>- Tanner Stadium von 2 oder weniger bezogen auf Brust-/ und Hodenentwicklung</p> <p>- Diagnose von XLH unterstützt durch eine der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigung einer <i>PHEX</i>-Mutation oder direktes Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomal gebundener Vererbung ○ FGF23 Serumlevel > 30 pg/dL gemessen durch den Kainos Assay <p>- Biochemische Befunde (basierend auf Nüchternwerte [mindestens 4 Stunden] der zweiten Screening-Visite) assoziiert mit XLH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumphosphat ≤ 2,8 mg/dL (0,904

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mmol/l)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dem Alter entsprechenden Normwert des Serum-Kreatinins <p>- Standhöhe < 50 Perzentile für Alter und Geschlecht mit Hilfe der lokalen normativen Daten</p> <p>- Radiologische Nachweise der aktiven Knochenerkrankung einschließlich Rachitis in den Handgelenken und/oder Knien und/oder femorale/tibiale Deformation</p> <p>oder,</p> <p>für die Progression des RSS Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten durch zentrale Ablesung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einverständnis der Sammlung früherer medizinischer Aufzeichnungen von historischen, biochemischen und radiologischen Daten und der Krankheitsgeschichte - Schriftliche oder mündliche Zustimmung (wenn möglich) oder schriftlichen Zustimmung eines Bevollmächtigten, nachdem die Studie erklärt und forschungsbezogene Verfahren erklärt wurden - Einwilligung aller Aspekte der Studie zu beenden, den Studienplan zu befolgen und sich nach den Vorschriften zu verhalten - Weibliche Teilnehmer, die ihre Menarche erreicht haben, müssen einen negativen Schwangerschaftstest im Screening aufweisen und sich während der Studie weiteren Schwangerschaftstest unterziehen. Sexuell aktive weibliche und männliche Teilnehmer müssen während der Studiendauer eine geeignete Empfängnisverhütung verwenden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme eines pharmakologischen Vitamin-D-Metaboliten oder -Analogon (z.B. Calcitriol, Doxercalciferol [synthetisches Analogon von Egocalciferol (=Vitamin D₂)], Alfacalcidol und Paricalcitol [synthetisches Vitamin-D-Analogon]) innerhalb von 14 Tagen vor der zweiten Screening-Visite; eine Auswaschung hat während der Screeningphase stattgefunden - Einnahme von oralem Phosphat innerhalb von 7 Tagen vor der zweiten Screening-Visite; eine Auswaschung hat während der Screeningphase stattgefunden - Einnahme von Kalziummimetika, Aluminiumhydroxy-Antazida (z.B. Maaloxan[®]), systemische Kortikosteroide und Thiazide innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Screening-Visite - Erhalt einer Wachstumshormontherapie innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Erhalt von Biphosphaten für 6 oder mehr Monate in den letzten zwei Jahren der ersten Screening-Visite - Vorhandensein einer Nephrokalzinose mit Nierenschall Graduierung ≥ 3 basierend auf folgender Skala: <ul style="list-style-type: none"> 0 = normal 1 = schwacher hyperechogener Rand um die medulläre Pyramide 2 = intensiverer echogener Rand mit Echos, mit schwacher Füllung der Pyramide 3 = gleichmäßig intensive Echos in der ganzen Pyramide 4 = Steinbildung: einsamer Fokus der Echos an der Spitze der Pyramide - Vorhandensein einer orthopädischen Chirurgie; einschließlich Klammernahtgeräte (staples), 8-Platten oder Osteotomie innerhalb der klinischen Studie - Hypo-/ oder Hyperkalzämie, definiert als Serumcalciumspiegel innerhalb der altersabhängigen Normalwerte (basierend auf Nüchternwerten [Mindestens 4 Stunden] der zweiten Screening-Visite - Nachweis eines tertiären Hyperparathyreoidismus durch den Prüfarzt - Einnahme/ Verwendung von Medikamenten zur Unterdrückung von PTH (z.B. Mimpara[®], Cinacalcet, Kalzimumimetika) innerhalb von 2 Monaten vor der ersten Screening-Visite - Vorliegen oder damaliges Vorliegen einer Bedingung des XLH-Patienten, die der Prüfarzt als ein hohes Risiko für eine schlechte Compliance oder einem möglichen Studienabbruch einstuft - Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Gesundheitszustandes, die die Teilnahme der Studie beeinträchtigen würde - Vorherige Diagnose eines humanen Immundefizienten-Virus-Antikörper, Hepatitis B Oberflächenantigen und/oder Hepatitis C Antikörper - Damalige rezidivierende oder Prädisposition für Infektionen oder bekannte Immundefizienz - Verwendung eines therapeutischen monoklonalen Antikörpers innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Screening-Visite oder vorherige allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf einen monoklonalen Antikörper - Vorherige oder Vorhandensein einer Hypersensitivität von KRN23 Hilfsstoffen, die nach Urteil des Prüfarztes für die Studie mit einem erhöhten Risiko für nachteiligen Auswirkungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einhergehen</p> <p>- Verwendung eines Prüfprodukts oder Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder Voraussetzung eines Prüfpräparats vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Novato, CA, USA.</p> <p>In Studie UX023-CL201 wurden insgesamt 52 Kinder im Alter von 5-12 Jahren in neun klinischen Prüfzentren aufgenommen (vier davon in den USA, drei in England, eine in Frankreich und eine in den Niederlanden)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Burosumab (KNR23) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der die überschüssige biologische Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) bindet und hemmt.</p> <p>Burosumab wurde als sterile, klare, farblose und konservierungsmittelfreie Lösung in 5 ml-Einweg-Durchstechflaschen mit einer Konzentration von 10 mg/ml oder 30 mg/ml verwendet. Die Dosierung von Burosumab wird auf das Körpergewicht des Kindes berechnet. Die Injektion von Burosumab wurde abwechselnd subkutan (von geschulten Personal der Studie) in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel verabreicht.</p> <p>Die Anfangsdosen für die Kohorten 1, 2 und 3 für das Q2W-Applikationsintervall betragen 0,1, 0,2 und 0,3 mg/kg KG. Die Anfangsdosen für das Q4W-Applikationsintervall waren 0,2, 0,4 und 0,6 mg/kg KG. Die Dosis wurde alle 4 Wochen in 0,3 mg/kg Schritten, je nach Bedarf, basierend auf 2 Wochen Nüchternwert des Serumphosphatlevels, angepasst.</p>
6	Zielkriterien	<p>Die Zielkriterien dieser Studie sind ein optimales Burosumab-Dosierungsschema für pädiatrische Patienten und die Identifizierung einer wirksamen Dosierung. Damit soll eine Verbesserung der Rachitis und der damit verbundenen klinischen Konsequenzen, wie das Auftreten einer Hyperkalziuriämie, Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus, vermieden wird.</p>
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Primärer Wirksamkeitsempunkt:</p> <p>Veränderung der Schwere der Rachitis zur Baseline mittels <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) Gesamtscore</p> <p>Sekundärer Wirksamkeitsempunkt:</p> <p>- Veränderung des Schwere der Rachitis zur Baseline mittels RSS Knie- und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Handgelenkscores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Röntgenbilder der Rachitis und Beugung der Gliedmaßen mittels <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C) Knie-, Handgelenk- und Beinscores - Wachstum (Standhöhe, Sitzhöhe, Arm- und Beinlänge) - Gehfähigkeit (6-Minuten-Gehtest: 6MWT) - Funktionelle Behinderung und Schmerz (POSNA-PODCI) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmineraldichte oder Inhalt (XtremeCT) - Interkondyläre und intermalleolare Distanz - Grobmotorik (BOT-2) - Muskellänge (HHD) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels <i>Short Form 10 SF-10 for Children Health Survey</i> <p><u>Pharmakodynamik:</u></p> <p>Primäre pharmakodynamische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumphosphatlevel - 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Serumlevel [aktives Vitamin D₃] - Quotient aus der Rückresorption von Phosphat und glomerulären Filtrationsrate (TmP/GFR) (= Phosphatreabsorption) <p>Sekundäre pharmakodynamische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phosphatwert im Urin - Tubuläre Rückresorption von Phosphat (TRP) - Knochenbiomarker (PINP, CTx, ALP, BALP) - Fraktionelle Exkretion von Phosphat (FEP) <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Generelle Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) - Unerwünschte Ereignisse (UEs) - Zu beobachtende Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> o Injektionseinstichstelle o Immunogenität o Hyperphosphatämie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ektopische Mineralisation ○ Gastrointestinale Ereignisse ○ <i>Restless-leg</i>-Syndrom - Grad 3/4 UEs (Grad 3: schwere unerwünschte Ereignisse; Grad 4: lebensbedrohliche Ereignisse) - UEs, die zum Absetzen führen - Schwere therapiebedingte unerwünschte Ereignisse - Chemische, hämatologisch und urinalytische Parameter - Vitamin-D-Serumlevel [25(OH)D] - Geschätze, glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) - FGF23 (Gesamt) - Anti-KNR23 <i>anti-human antibody</i> (HAHA) Test - Komedikation - Körperliche Untersuchungen - Schwangerschaftstest - Vitalzeichen <p>Ektopische Mineralisationsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nierensonographie - Elektrokardiogramm (EKG) - Echokardiografie (UKG) - Calcium-Serumlevel - Harn-Calcium-Ausscheidungsrate - Intakt Parathormon (iPTH) Serumlevel - Serumkreatinin <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeit (Bewertung der Rachitis und klinischen Ergebnissen wie z.B. Wachstum, 6MWT und POSNA-PODCI Fragebogen), Sicherheit und Pharmakodynamik wurden für alle 52 Teilnehmer („pre-expansions“ und „expansion subjects“) in Woche 40 durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden in Woche 64 erneut eine Analyse der drei Kriterien durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	Die Patientengröße der Studie von 52 Patienten wurde nicht aufgrund von Erwägung zur statistischen Aussagekraft, sondern auf Grundlage der potenziellen Verfügbarkeit der Studienpatienten bestimmt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle 52 Patienten wurden 1:1 randomisiert auf die zwei Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W). Innerhalb der Behandlungsgruppen gibt es je drei Kohorten:</p> <p>- 1. Kohorte: 0,1 mg/kg Q2W; 0,2 mg/kg Q4W 5 Patienten pro Behandlungsgruppen</p> <p>- 2. Kohorte: 0,2 mg/kg Q2W; 0,4 mg/ml Q4W 5 Patienten pro Behandlungsgruppen</p> <p>- 3. Kohorte: 0,3 mg/kg Q2W; 0,6 mg/kg Q4W 8 Patienten pro Behandlungsgruppe aus der ‚Pre-expansion‘-Phase und je 8 Patienten aus der ‚Expansion‘-Phase</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant waren 30 pädiatrische Studienteilnehmer mit XLH und radiographischen Nachweis für eine Knochenerkrankung (Prä-expansion-Phase). Die Studie wurde nach Amendment 3 des Protokolls erweitert, damit weitere Patienten (geplant 50 Kinder) an der Studie teilnehmen konnten, welche einen RSS-Gesamtscore von mindestens 1,5 am Knie haben mussten (Expansionsphase).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse zur Analyse der Sicherheit und Pharmakodynamik (PD) wurde für die ersten 36 Patienten nach vollendeter Woche 16 und nach vollendeter Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Eine weitere geplante Interimsanalyse zur Sicherheit, PD und Wirksamkeit wurde für die ersten 36 Patienten nach abgeschlossener Woche 40 durchgeführt.</p>
8	Randomisierung , Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe Antwort in Feld 8a und 8b
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Probanden wurden 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen Q2W und Q4W innerhalb jeder Dosiskohorte über ein Interaktives Web Response System (IWRS) basierend auf einem unabhängigen Drittanbieter entwickelten Randomisierungsplan aufgeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung wurde nach Geschlecht stratifiziert.</p> <p>Nicht mehr als 20 Patienten von beiden Geschlechtern wurden in die Pre-Expansionsgruppe aufgenommen. In der Expansionsgruppe gab es keine Zuteilung auf Gleichstellung der Geschlechter innerhalb der Behandlungsgruppen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Nach zufälliger Zuteilung mittels IWRS wurde eine Liste generiert, welche folgende Daten

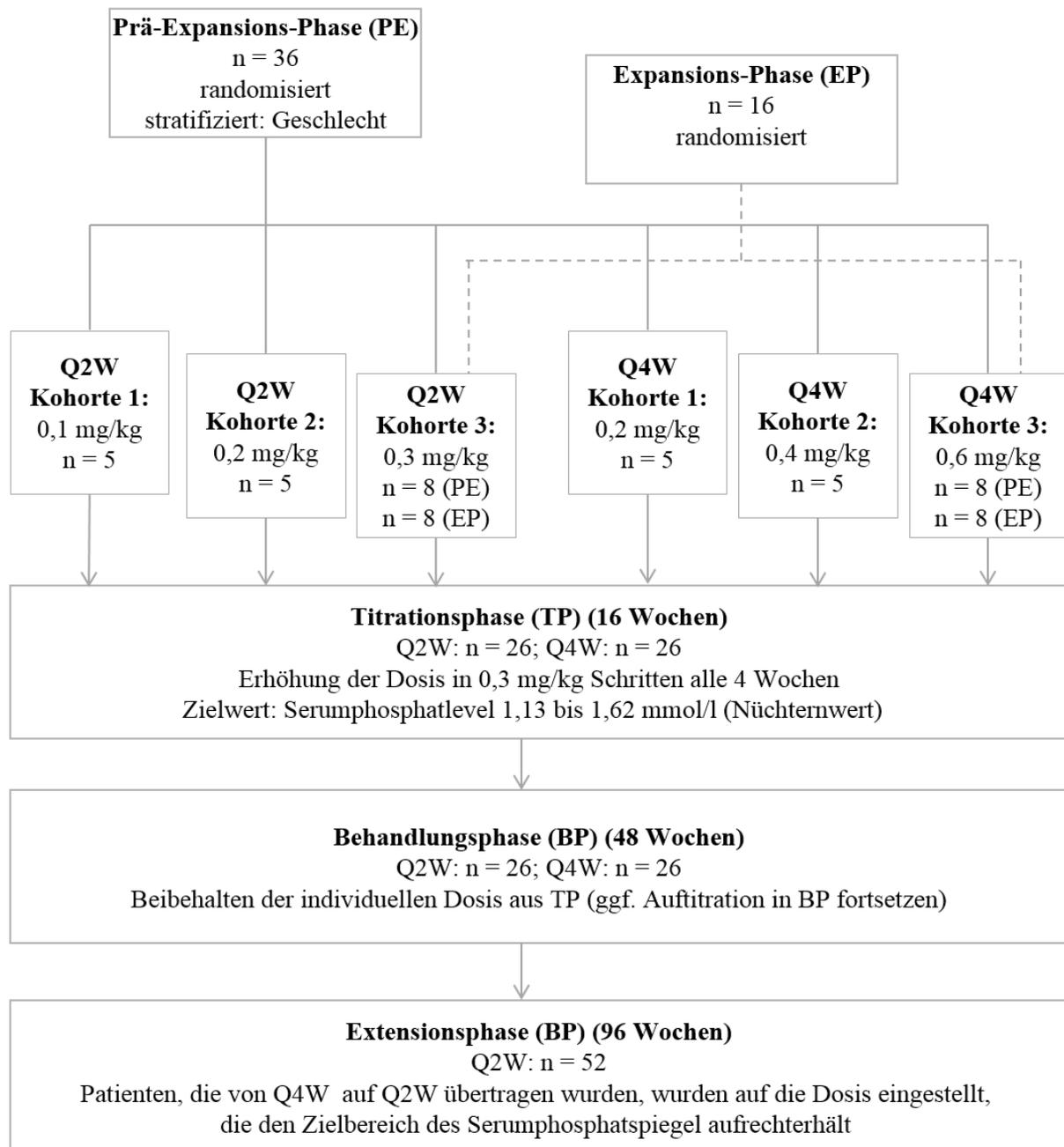
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	enthielt: - Standortnummer - Patientennummer - Behandlung/Kohortenzuteilung - Geschlecht - Randomisierungsdatum
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?	Die Randomisierungsliste mit zugewiesenen Behandlungskohorten wurde von IWRS, einem Drittanbieter, erstellt.
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?	Es wurde keine Verblindung vorgenommen. Nachdem dies eine offene Studie war, wussten sowohl das Studienpersonal als auch die teilnehmenden Patienten, dass Ihnen Burosumab verabreicht und zu welcher Behandlungsgruppe (Q2W und Q4W) sie zugeteilt wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten in den zwei Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W) wurden jeweils subkutan Burosumab in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Voraussetzung war jedoch, dass beide Behandlungsgruppen monatlich dieselbe Dosis erhielten (2 Dosen in Q2W = 1 Dosis in Q4W).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Um den Gesamteffekt der Verbesserung der Rachitis durch Burosumab zu beurteilen, wird die Nullhypothese von keiner Änderung des RSS-Gesamtscores zur Baseline mittels eines <i>one sample t-test</i> (Einstichproben-t-Test in Woche 40) getestet. Falls die Normalitätsannahme nicht erfüllt ist, wird der <i>sign test</i> (Vorzeichentest) angewendet. Eine unterstützende Analyse wird mit Hilfe des Kovarianztests (ANCOVA) in Woche 40 durchgeführt. Die unabhängige Variable ist dabei die Änderung des RSS-Gesamtscores zur Baseline, die kategorische unabhängige Variable die jeweilige Behandlungsgruppe und die RSS-Gesamtscore-Baseline die Kovariable. Bei der Wochenanalyse 64, 88 und 160 wird das GEE-Modell mit allen RSS-Änderungen zur Baseline als unabhängige Variable, die RSS-Gesamtscores als Kovariable und die Behandlungsgruppe, Studiervisite und Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen und Studienbesuch als kategorisch unabhängige Variablen angewendet. Die Änderung des RSS-Gesamtscores zu Baseline wird von jeder Behandlungsgruppe (Q2W und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Q4W) mit einem Konfidenzintervall von 95 % zusammengefasst. Es wird kein Hypothesentest verwendet.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</p> <p>Alle primären Endpunkte wurden getrennt für die RSS-Knie- und Handgelenk-Scores ermittelt, jedoch wurden keine Responder-Analyse durchgeführt. Die Nullhypothese, dass sich die Baseline in Bezug auf das spätere Röntgenbild der Rachitis, gemessen anhand der RGI-C-Methodik, nicht ändert, wird anhand eines Stichproben-t-Tests überprüft. Wenn die Normalitätsannahme nicht erfüllt ist, wird der Vorzeichentest verwendet. Eine supportive Analyse wird mit der Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Änderung gegenüber der Grundlinie werden im Zeitverlauf zusammengefasst. Der Z-Wert für die Stehhöhe wird zu Studienbeginn und nach Studienbeginn zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird anhand einer GEE-Analyse mit 8-stufigem Z-Score bei ausgewählten Untersuchungszeitpunkten bewertet. Veränderungen der zurückgelegten Strecke zur Baseline und der Prozentsatz der vorhergesagten Strecke des Gefähigkeit-Tests (6MWT) wurden unter Verwendung des GEE-Analyse bewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Responderanalysen:</p> <p>Die RSS-Gesamtscore Responderanalyse wird wie folgt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentsatz der Patienten mit einer RSS-Gesamtscore-Reduktion zur Baseline von mindestens 1,0 unter den Patienten mit einem Baseline-RSS-Gesamtscore von mindestens 1,0 - Prozentsatz der Patienten, die eine komplette Heilung zeigten unter Patienten mit RSS-Baseline-Gesamtscore von > 0 <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für die Wirksamkeitsdaten wurden für folgende Endpunkte Subgruppen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ricket Severity Score RSS: Subgruppen definiert nach RSS-Gesamtscore zur Baseline. <p><u>Higher RSS:</u> RSS-Gesamtscore-Baseline \geq 1,5</p> <p><u>Lower RSS:</u> RSS-Gesamtscore-Baseline $<$ 1,5</p> <p>Der Wert von 1,5 basiert auf dem Median des RSS-Gesamtscores der Studienpopulation bei der Interimsanalyse der ersten 12 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Gehfähigkeit (6MWT): Aufteilung für 6MWT-Ergebnisse mittels Prozentsatz der Baseline-Gehfähigkeit <u>Abnormale Gehfähigkeit:</u> < 80 % <u>Normale Gehfähigkeit:</u> ≥ 80 %</p> <p>- Funktionelle Behinderung und Schmerzfragebogen (POSNA-PODCI): Aufteilung für POSNA-PODCI-Ergebnisse mittels Baseline-Werten: <u>Abnormaler Wert:</u> < 40 <u>Normaler Wert:</u> ≥ 40</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	52 Kinder im Alter von 5-12 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und 1:1 zu den Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W) zugeteilt. Die ersten 36 Patienten wurden nach Geschlecht stratifiziert und in drei aufeinanderfolgenden Dosierungs-Kohorten, beginnend mit der niedrigsten Dosierung, aufgeteilt. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe (Q2W und Q4W) wurden die aufeinanderfolgenden Kohorten in einer gestaffelten Form dargestellt. Die erste Kohorte jeder Behandlungsgruppe beginnt mit der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg Q2W und 0,2 mg/kg Q4W). Nach der Etablierung der Sicherheit der in der Anfangskohorte verwendeten Dosierung, erhielt jede nachfolgende Kohorte progressiv höhere Anfangsdosen. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe wurden zweimal 5 und 8 Patienten der „Pre-expansion“-Phase in die Kohorten 1,2 und 3 geordnet. Alle der 16 Kinder der Expansionsphase wurden in die Kohorte 3, also 8 Patienten in jede Behandlungsgruppe zugeteilt.
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	a) Alle 52 Patienten wurden auf die zwei Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W) aufgeteilt. b) Alle 52 Patienten wurden mit Burosumab durch eine subkutane Injektion behandelt. c) Alle 52 Patienten wurden für das primäre Zielkriterium herangezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es ging keiner der 52 Teilnehmer nach Randomisierung verloren oder wurde ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	s. nachstehendes Flussdiagramm
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	s. nachstehendes Flussdiagramm
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Die Studie läuft derzeit noch. Der finale

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	Studienbericht mit den 64-Wochen-Daten liegt bereits vor.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: UX023-CL201

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL205 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p>Die <u>Rationale</u> der Studie war die Auswertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakodynamik des Wirkstoffs bei Kindern mit XLH im Alter von 1-4 Jahren.</p> <p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Burosumab anhand der Veränderung der biochemischen Veränderung der Rachitis im Vergleich zur Baseline (Serumphosphat-Level).</p> <p>Sekundäre Ziele richteten sich insbesondere auf die Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Burosumab. Genannte Parameter wurden gewählt, da sie als wichtige Manifestationen der Erkrankung gelten, die zu dem Krankheitsverlauf beitragen.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie. Ein aktiver Komparator lag nicht vor, da es keine alternativen Therapien zur kausalen Behandlung von XLH gibt.</p> <p>Ein Placebo-kontrollierter Studienarm war aus ethischen Gründen durch den progressiven und fatalen Krankheitsverlauf der XLH im Kindesalter, ohne Aussicht auf spontane Verbesserung oder alternative Therapien, nicht vertretbar.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie wurde in 3 Zentren in der USA durchgeführt.</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Die Zielpopulation dieser Studie waren Kinder mit XLH im Alter von 1-4 Jahre, einschließlich einer Hypophosphatämie und radiologischen Nachweis von Rachitis (mindestens 5 Kinder hatten einen <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) am Knie $\geq 1,5$ zur Screeningphase und eine <i>PHEX</i> Mutation bestätigt oder wiesen unsichere Variante auf), die therapienaiv oder eine vorherige Therapie mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D erhalten haben, welche während der Screeningphase unterbrochen werden musste.</p> <p>Die geplante Anzahl der Studienteilnehmer lag bei 10 Kindern. 13 Studienteilnehmer wurden in die Studie aufgenommen. Alle 13 Kinder werden weiterhin beobachtet in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>laufenden Studie beobachtet. Die Studiendauer beträgt 64 Wochen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 1 und < 5 Jahren - Bestätigung einer <i>PHEX</i>-Mutation oder direktes Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomal gebundener Vererbung - Biochemische Befunde (basierend auf Nüchternwerte [mindestens 4 Stunden] der zweiten Screening-Visite) assoziiert mit XLH: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumphosphat $\leq 3,0$ mg/dL (0,97 mmol/l) ○ Dem Alter entsprechende Normwert des Serum-Kreatinins - Radiologische Nachweise einer Rachitis; mindestens 5 Patienten müssen einen RSS Score von $\geq 1,5$ Punkten im Knie durch zentrale Ablesung aufweisen - Einverständnis der Sammlung früherer medizinischer Aufzeichnungen von historischen, biochemischen und radiologischen Daten und Krankheitsgeschichte - Einwilligung alle Aspekte der Studie zu beenden, den Studienplan zu befolgen und sich nach den Vorschriften zu verhalten - Schriftlichen oder mündlichen Zustimmung ggf. durch einen Bevollmächtigten, nachdem die Studie erklärt und forschungsbezogene Verfahren erklärt wurden <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einwilligung zum Anhalten einer Einnahme von oralem Phosphat und/oder eines pharmakologischen Vitamin-D-Metaboliten oder -Analogon (z.B. Calcitriol, Doxercalciferol [synthetisches Analogon von Egcalfiferol (=Vitamin D₂)], Alfacalcidol und Paricalcitol [synthetisches Vitamin-D-Analogon]) innerhalb der Screeningphase und für die Dauer der Studie - Vorhandensein einer Nephrokalzinose mit Nierenultraschall Graduierung ≥ 3 basierend auf folgender Skala: <ul style="list-style-type: none"> 0 = normal 1 = schwacher hyperechogener Rand um die medulläre Pyramide 2 = intensiverer echogener Rand mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Echos, mit schwacher Füllung der Pyramide</p> <p>3 = gleichmäßig intensive Echos in der ganzen Pyramide</p> <p>4 = Steinbildung: einsamer Fokus der Echos an der Spitze der Pyramide</p> <p>- Geplante oder empfohlene orthopädische Chirurgie; einschließlich Klammernahtgeräte (staples), 8-Platten oder Osteotomie innerhalb der klinischen Studie</p> <p>- Hypo-/ oder Hyperkalzämie, definiert als Serumcalciumspiegel innerhalb der altersabhängigen Normalwerte</p> <p>- Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder eines Gesundheitszustandes, die die Teilnahme der Studie beeinträchtigen würde</p> <p>- Vorliegen oder damaliges Vorliegen einer Bedingung des XLH-Patienten, die der Prüfarzt als ein hohes Risiko einer schlechten Compliance oder möglichen Studienabbruch einstuft</p> <p>- Damalige rezidivierende oder Prädisposition für Infektionen oder bekannte Immundefizienz</p> <p>- Verwendung eines Prüfprodukts oder Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder Voraussetzung eines Prüfpräparats vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Burosumab (KNR23) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der die überschüssige biologische Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) bindet und diese hemmt.</p> <p>Burosumab wurde als sterile, klare, farblose und konservierungsmittelfreie Lösung in 5 ml-Einweg-Durchstechflaschen mit 1 ml Burosumab bei einer Konzentration von 10 mg/ml oder 30 mg/ml. Die Initialdosis war 0,8 mg/kg. Die Dosis kann zu jeder Zeit auf 1,2 mg/kg erhöht werden, sofern das Kind folgende Dosisanpassungskriterien erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Zwei aufeinanderfolgenden Serumphosphatmessungen liegen unterhalb des normalen Bereichs b) Der Serumphosphatwert hat sich um < 0,5 mg/dl zur Baseline erhöht c) Das Kind hat keine Injektion von Burosumab verpasst, welche für die Abnahme des Serumphosphatlevel verantwortlich wäre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Burosumab wurde alle 2 Wochen abwechselnd subkutan (von geschulten Personal der Studie) in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel injiziert.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel:</u> Auswertung der Wirksamkeit des Wirkstoffs, der Sicherheit und der Pharmakokinetik von Burosumab bei Kindern im Alter von 1-4 Jahren mit XLH. Die 2-wöchige subkutane Applikation von Burosumab soll Aufschluss über die Effekte auf den Phosphatmetabolismus, der Rachitis, des Wachstums und der unteren Extremitäten bei jungen Kindern mit XLH liefern.</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung eines Sicherheitsprofils für die Behandlung mit Burosumab bei XLH Patienten im Alter von 1-4 Jahren • Festlegung der pharmakodynamischen Effekte durch die Behandlung von Burosumab in Bezug auf den Phosphatwert im Serum und andere pharmakodynamischen Biomarker, die den Status der Phosphathomöostase bei Kinder mit XLH im Alter von 1-4 Jahren widerspiegeln <p><u>Zusätzliche Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekte von Burosumab auf die Rachitis • Effekte von Burosumab auf Wachstum und Deformation der unteren Extremitäten • Vorher bestimmtes Burosumab-Konzentrationslevel
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> Die primäre Wirksamkeitsmessgröße ist die Veränderung des Serumphosphats zu Baseline über die Zeit.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zur Baseline über die Zeit: <ul style="list-style-type: none"> - 1,25(OH)₂D (aktives Vitamin D₃) im Serum - Phosphat im Urin - Phosphatreabsorption (TmP/GFR) - Tubuläre Rückresorption von Phosphat (TRP) • Veränderung der Rachitis zu Woche 40

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 64 durch RGI-C global score</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Rachitis zur Baseline mittels RSS-Gesamtscore zu Woche 40 und 64 • Veränderung der skelettalen Anomalien der unteren Extremitäten einschließlich Genua Vara und Genus valgus festgelegt durch den RGI-C Langbein Score zu Woche 40 und 64 • Veränderung der Liegelänge/ Stehhöhe von Baseline bis zur Nachbehandlungsstudien-Zeitpunkt in cm, alter spezifischer Höhe als Z-Score und Perzentile basierend auf Alter und Geschlecht. Historische Wachstumsdaten können verwendet werden um die Wachstumsgeschwindigkeit zu verwenden • Veränderung und prozentuale Veränderung der Alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum über die Zeit zur Baseline • Burosumab Serumkonzentrationen (vorbestimmte Menge) zu vorgegebenen Studienzeitpunkten <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichen und Gewicht • Körperliche Untersuchung • Glomeruläre Filtrationsrate • Serum Phosphatlevel • Chemische, hämatologische und urinalytische Parameter (Calcium im Serum, intaktes Parathormon (iPTH), Vitamin D [25(OH)D], Amylase, Lipase, Kreatinin und Calcium und Kreatinin im Urin) einschließlich biochemische KRN23-/ XLH-Parameter • Anti-KRN23-Antikörpertestung • Dosis limitierende Toxizität (DLT): Definiert als das Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses, das während der Behandlung auftritt und als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise im Zusammenhang mit dem Studienprodukt Burosumab zusammenhängt oder einen Serumphosphatwert von $\geq 6,5$ mg/dl (2,10 mmol/l) verursacht • Begleitmedikation • Nierenultraschall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiogramm (EKG) <p>Die geplante Anzahl an Studienteilnehmern lag bei 10 Kindern mit bestätigten klinischen Befund von XLH im Alter von 1-4 Jahren. 5 Teilnehmer müssen einen <i>Rickets Severity Score</i> RSS im Knie von $\geq 1,5$ zum Screeningzeitpunkt haben.</p> <p>Für eine gute Geschlechterverteilung durften maximal 7 Teilnehmer eines Geschlechts in die Studie aufgenommen werden.</p> <p><u>Stichprobengröße:</u> Es wurde keine statistische Analyse zur Berechnung der Studiengröße durchgeführt.</p>
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, mit Burosumab behandelt. Alle Patienten der UX023-CL205-Studie erhielten die gleiche Startdosis von 0,8 mg/kg. Die Dosierung konnte zu jeder Zeit während der Studie erhöht werden, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zwei aufeinanderfolgende Serumphosphat-Messungen sind unter dem normalen Bereich 2) Der Serumphosphat-Wert ist um weniger als 0,5 mg/dL bezogen auf die Baseline angestiegen 3) 4) Der Patient hat keine Applikation der Studienmedikation ausgelassen, welches den geringen Serumphosphatwert begründen würde <p>Sobald der Serumphosphat-Wert über die obere Grenze des altersabhängigen Normwertes (ULN) angestiegen ist, werden die folgenden Dosen ausgesetzt. Vor dem Fortsetzen der weiteren Gabe von Burosumab, muss sich mit dem medizinischen Monitor in Verbindung gesetzt werden. Sobald andere Ursachen für den erhöhten Serumphosphat-Wert ausgeschlossen sind, wird die Burosumab-Therapie mit der Hälfte der Gesamtdosis der letzten erhaltenen Dosis fortgesetzt. Das Serumphosphatlevel wird durch ungeplante Untersuchungen gemonitort. Der Patient wird die Dosierung bei der vorherigen vollständigen Dosismenge wiederaufnehmen, wenn sie die oben genannten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosisanpassungskriterien erfüllen.
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es lag keine Verblindung vor.</p> <p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die einzelnen Patientendaten über die Zeit werden in Listen und Zahlen dargestellt. Eine kleine Anzahl von Übersichtstabellen wird ebenfalls zur Verfügung gestellt. Plots des mittleren Serumphosphatwertes über die Zeit werden ebenfalls bereitgestellt.</p> <p><u>Analyse der Population:</u></p> <p>Die 40-Wochen-Analyse ist das vollständige Analyse-Set, welche alle Probanden enthält, die mindestens eine Dosis von Burosumab erhalten haben.</p> <p><u>Handhabung von fehlenden Daten:</u></p> <p>Fehlende Daten können aus mehreren Gründen auftreten, z.B. verpasste Visite oder Messungen mit fehlenden Patientennummern. Fehlende und unvollständige Daten werden durch eine Überprüfung der Auflistungen der Untersuchung und mögliche Lösung durch das Datenmanagement vor dem Datenabschlussdatum für Woche 4 identifiziert. Die fehlenden Daten werden, sofern nicht anders angegeben, als fehlende Daten behandelt.</p> <p><u>Anbieter:</u></p> <p>Das SAS[®] Software Programm (Version 9.4 oder höher) wird für die meisten statistischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen verwendet</p> <p>Ultragenyx nutzt Anbieter, die verschiedene Aspekte der Studie UX023-CL205 behandeln. BioClinica, Inc. ist verantwortlich für das Datenmanagement, die elektronische Datenerfassung(EDC) und das Management der Medikamentenversorgung über integrierte Web Response (IWR). Prime Vigilance Ltd. wird die globale Sicherheitsdatenbank einschließlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE), die Verarbeitung und die beschleunigte SAE-Berichterstattung zur Verfügung stellen. Watermark Research Partners sind verantwortlich für die Organisation der Logistik-DMC-Meetings (DMC Logistics Coordinator).</p>
Ergebnisse		
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.</p>	<p>Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab subkutan.</p> <p><u>Screeningphase:</u> Die Screeningphase kann bis zu 6 Wochen andauern, um denjenigen Patienten den Nachweis einer vorher noch nicht untersuchten <i>PHEX</i>-Mutation zu ermöglichen.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Die Dauer der Behandlungsphase beträgt 64 Wochen. Von der Baseline-Visite bis zur Woche 24 findet die Visite alle 4 Wochen statt. Von Woche 24 bis 64 erfolgt die Visite nur noch alle 8 Wochen. Die Visite darf um 3 Tage abweichen.</p> <p><u>Sicherheitsphase:</u> 12 Wochen nach der letzten Applikation von Burosumab erfolgt eine freiwillige Sicherheitsvisite. Diese Visite darf um eine Woche abweichen.</p>
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Studienbeginn: 05.05.2016</p> <p>Studienende: 30.10.2019</p>
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.

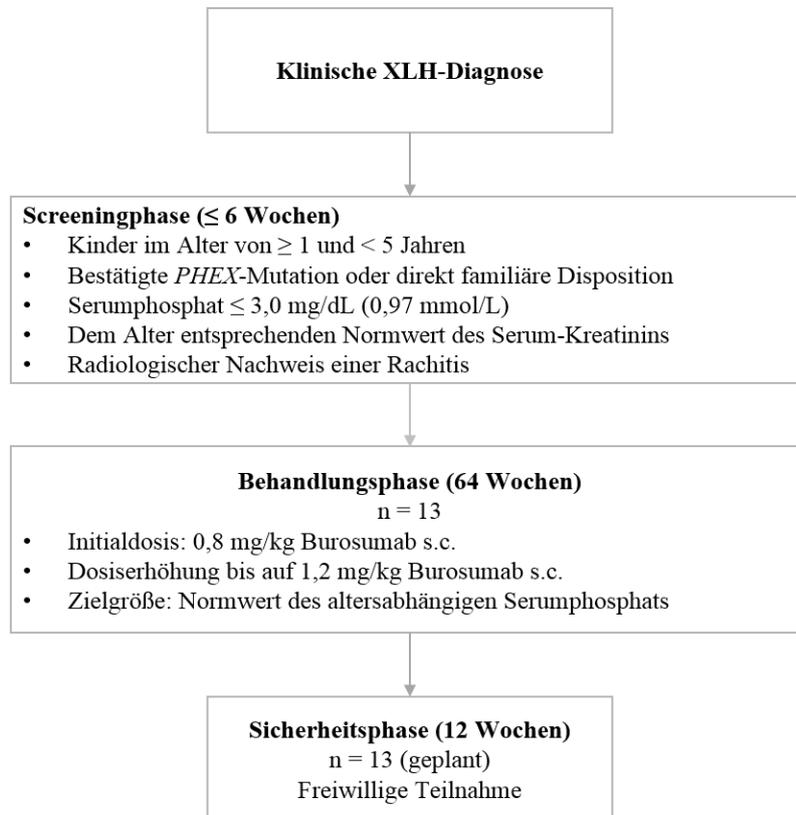


Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL002 nach STROBE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	<p>XLH erkrankte Kinder haben durch ihre FGF23 Mutation einen erhöhten Phosphatverlust, der mit verschiedenen Mineralien und Vitaminen korreliert. Folge hiervon ist eine Hypophosphatämie, ein leicht niedriger 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level, der sich in Form einer Rachitis, wie z.B. deformierte Extremitäten, Kleinwuchs und Zahnabszessen, äußert.</p> <p>Die derzeitige Therapie besteht darin, die Mineral- und Vitamin-Dysregulation durch orale Phosphat- und Vitamin-D-Substitution auszugleichen. Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapie zur Behandlung der XLH dar. Burosumab greift bereits im Signalweg ein und verhindert somit den Phosphatverlust und die damit einhergehende Mineral- und Vitamin-Dysregulation.</p> <p>In der Literatur gibt es Berichte, dass eine Behandlung mit oralem Phosphat und aktiven Vitamin D während des Wachstums teilweise die Beindeformationen korrigieren kann, die Anzahl der operativen Eingriffe verringert und die Stehhöhe verbessert. Die Evidenz hierfür ist sehr gering und das Ausmaß der Rachitisverbesserung wurde nicht bewertet.</p> <p>Zur Bewertung der Studien UX023-CL201 mit der kausalen Burosumab-Therapie wurde die retrospektive Langzeitstudie UX023-CL002 mit einer konventionellen Therapie durchgeführt, um speziell das Krankheitsbild (Rachitis) und den Krankheitsverlauf zwischen der konventionellen und kausalen Therapie zu vergleichen.</p>
3	Zielsetzungen <ul style="list-style-type: none"> spezifische Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen 	<ol style="list-style-type: none"> Veränderung der Rachitis im Laufe der Zeit unter der Behandlung einer konventionellen Therapie Auswirkungen der konventionellen Therapie auf das Skelett, Beindeformation und Wachstum, basierend auf retrospektiven biochemischen, radiographischen und Wachstumsdaten.
Methoden		
4	Studiendesign <ul style="list-style-type: none"> wichtige Elemente des Studiendesigns 	Die Studie ist ein retrospektiver radiologischer und medizinischer Review von Patienten mit XLH, die radiologische Daten von Handgelenk, Knie und der unteren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Extremitäten im Alter von 5-12 Jahren haben.</p> <p>Die Studienteilnahme untersucht die radiologischen und medizinischen Berichte der Teilnehmer, um zu bewerten ob die Zulassungskriterien erfüllt sind.</p> <p>Radiologische Bilder wurden am Standort oder an einer zentralen Bildgebungseinrichtung nach eigenem Ermessen unkenntlich gemacht. Die unkenntlich gemachten Röntgenaufnahmen wurden durch Biomedical Systems (BMS), einer zentralen Abbildungseinrichtung, verarbeitet und bewertet. Die medizinischen Patientendaten enthalten Demographie, Familiengeschichte, Berichte der damaligen Behandlung mit der konventionellen Therapie einschließlich Dosis, Behandlungsregime, Komplikationen, Begleiterkrankungen, die die Knochengesundheit oder das XLH-Management, die Wachstum oder biochemische Marker des Phosphatstoffwechsels beeinflussen.</p> <p>Biochemische Parameter beinhalten das Phosphatlevel, Calcium, Intaktes Parathormon (iPTH), 1,25-dihydroxyvitamin D und Alkalische Phosphatase (ALP) aus Serum oder Plasma. Laborabnahmedaten wurden so genau wie möglich an das radiologische Aufnahmedatum abgestimmt, um das biochemische Profil des Teilnehmers zum damaligen Zeitpunkt zu bestimmen. Alle extrahierten Daten wurden für die Analyse auf die Case Report Form (CRF) und in ein elektronisches Datenerfassungssystem (EDC) übertragen.</p>
5	<p>Rahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rahmen (Setting) und Ort der Studie • relevante zeitliche Angaben (Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und Datensammlung) 	<p>Die retrospektive Langzeitstudie zeigt die skelettalen Auswirkungen von XLH-Patienten im Alter von 5-14 Jahren, die eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben.</p> <p>Studienbeginn: 04.11.2015 Studienende: 09.08.2016</p>
6	<p>Studienteilnehmer</p> <p>(a) Kohortenstudie–Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung</p> <p>Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die</p>	<p>Patienten mit bestätigter XLH-Erkrankung, für die im Alter zwischen 5-14 Jahren biochemische und radiologische Krankheitsberichte vorliegen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>- Männliche und weibliche Patienten mit radiologischen Aufnahmen von mindestens zwei Zeitpunkten im Alter von 5 bis 14 Jahren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Auswahl der Fälle und Kontrollen</p> <p>Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an</p> <p>(b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an</p> <p>Fallkontrollstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an</p>	<p>- Diagnose von XLH bestätigt durch eine <i>PHEX</i>-Mutation oder Anwesenheit eines direkten Familienmitglieds mit entsprechender XLH-Diagnose oder basierend auf biochemische Befunde und klinische Symptome</p> <p>- Einverständnis der Sammlung früherer medizinischer Aufzeichnungen von historischen, biochemischen und radiologischen Daten (wenn verfügbar)</p> <p>- Einwilligung alle Aspekte der Studie zu beenden, den Studienplan zu befolgen und sich nach den Vorschriften zu verhalten</p> <p>- Schriftlichen oder mündlichen Zustimmung (wenn möglich) und schriftlichen Zustimmung eines Bevollmächtigten, nachdem die Studie erklärt und forschungsbezogene Verfahren erklärt wurden</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>- Ablehnung der schriftlichen Einwilligung zur Freigabe von Röntgenaufnahmen oder medizinischen Unterlagen</p> <p>- Vorherige oder aktuelle Behandlung mit Burosumab (KRN23) [UX023-CL201]</p>
7	<p>Variable</p> <ul style="list-style-type: none"> definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an. 	<p>Die UX023-CL002 ist eine retrospektive radiologische und medizinische Beobachtungsstudie, die an anerkannten XLH-Exzellenzzentren mit dem Ziel durchgeführt wurde, die Langzeiteffekte der konventionellen Therapie bei Kinder im Alter von 1 – 15 Jahren auf die Rachitissymptomatik, Deformation der unteren Extremitäten, Wachstum und biochemische Parameter in einer Studie zu untersuchen.</p>
8	<p>Datenquellen/ Messmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- und Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt 	<p>Studienendpunkte der <u>XLH-Behandlungshistorie</u></p> <p><u>Konventionelle Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alter der erstmaligen konventionellen Therapie Gesamtbehandlungsdauer mit der konventionellen Therapie Erfolftes radiologisches Monitoring in der Behandlungszeit der konventionellen Therapie: Ja/Nein Zum Zeitpunkt der radiologischen Aufnahmen wurde das Kind mit der konventionellen Therapie (oralem Phosphat und aktiven Vitamin D) behandelt. Arzneimittelname, Dosierung

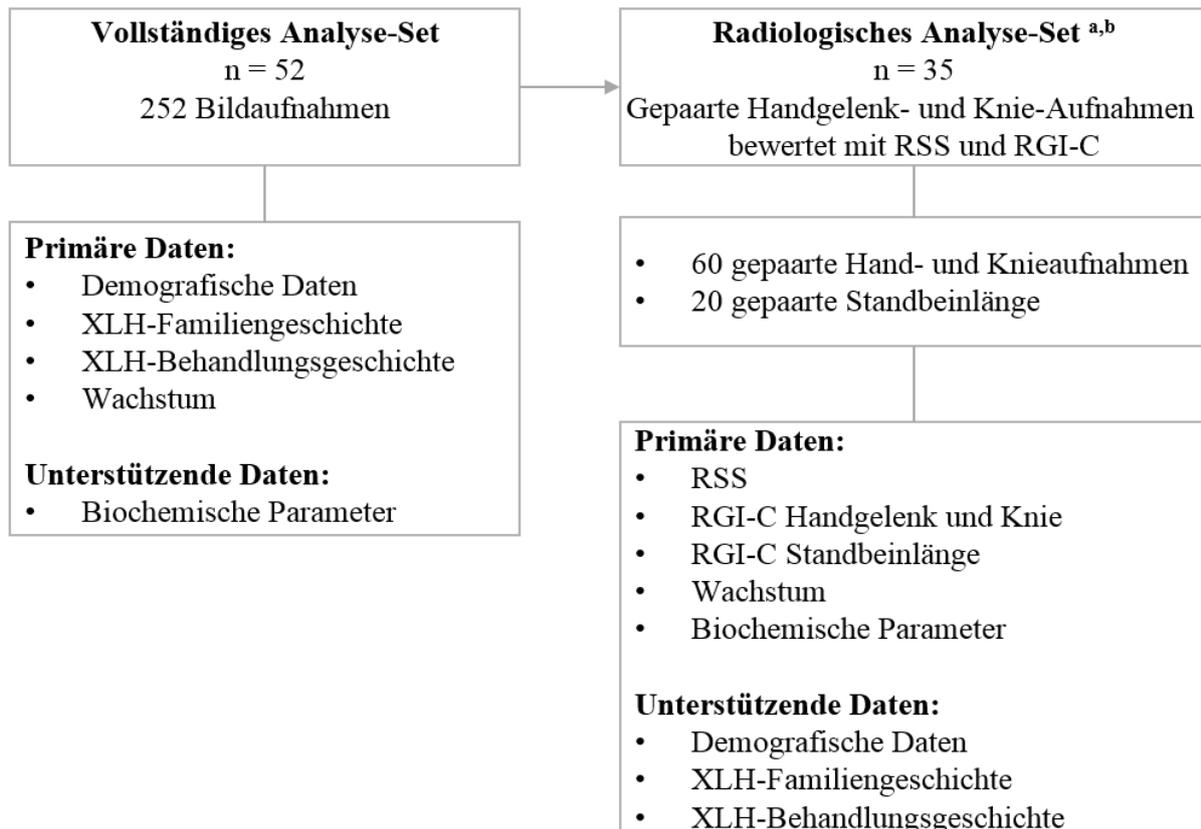
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Applikationsintervall für beide Wirkstoffe muss bekannt sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechungen der konventionellen Therapie von ≥ 3 Monaten und Grund <p><u>Radiologische Messungen:</u> Radiologische Messungen zur Bestimmung des Schweregrades der Rachitis durch die <i>Rickets Severity Scale</i> (RSS) und <i>Radiographic Global Impression of Change</i> (RGI-C):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Rachitis durch RSS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Handgelenk Score ○ Knie Score ○ Gesamtscore • Veränderung des Schweregrades der Rachitis durch RGI-C: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hand/Handgelenk Score ○ Knie Score ○ Gesamtscore • Veränderung des Schweregrades der Knochenbeugung durch RGI-C: <ul style="list-style-type: none"> ○ Untere Extremitäten Score <p>RGI-C-Response (z.B. wesentliche Heilung der Rachitis)</p> <p><u>Patientengröße:</u> Verfügbare medizinische Aufzeichnungen wurden überprüft, um die Stehhöhe im Alter von 5-14 Jahren einschließlich in jährlichen Schritten eine Höhenmessung pro Jahr, der als die dem Geburtsdatum des Patienten am nächsten liegende Messung ermittelt wurde, zu erfassen. Das Wachstum, gemessen durch die Stehhöhe, wurde als z-Score und in Perzentilen unter Verwendung des <i>Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics (CDC/NCHS)</i> bewertet. Wachstumsendpunkt ist die Stehhöhe gemessen in cm, z-Score und Perzentilen (nach Geschlecht und Alter angepasst). Wachstum und konventionelle Therapie wurden auch nach Alter untersucht, als die konventionelle Therapie initiiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiierte konventionelle Therapie im Alter von < 2 Jahren • Initiierte konventionelle Therapie im Alter von ≥ 2 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Biochemische Endpunkte:</u></p> <p>Sofern verfügbar beinhalten die biochemischen Endpunkte Veränderungen des Serum-/Plasmaspiegels von Phosphat, Calcium, iPTH, 1,25(OH)₂D und ALP über die Zeit, welche nahe zum Zeitpunkt der radiologischen Aufnahmen durchgeführt wurden.</p> <p><u>Subgruppen:</u></p> <p>Für die Endpunkte Rachitis, Wachstum und biochemische Befunde wurde eine Subgruppenanalyse mit den Faktoren Geschlecht und Baseline radiologischer RSS-Gesamtscores durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriger RSS: RSS-Gesamtscore < 1,5 • Hoher RSS: RSS-Gesamtscore ≥ 1,5
9	<p>Bias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um mögliche Ursachen von Bias zu begegnen 	<p>Bei Beobachtungsstudien ist generell von einem hohen Bias auszugehen.</p> <p>Um den Bias gering zu halten, wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen ausreichend radiologische und biochemische Daten im Alter von 5-12 Jahren vorlagen.</p>
10	<p>Studiengröße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde 	<p>Diese retrospektive Studie berichtet von 52 Patienten mit den medizinischen und radiologischen Krankheitsbericht.</p>
11	<p>Quantitative Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde • Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum 	<p>Alle Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben.</p>
12	<p>Statistische Methoden</p> <p>a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden</p> <p>(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden</p> <p>(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde</p> <p>(d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde</p> <p>Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde</p> <p>Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigt</p>	<p>Retrospektive radiographische, biochemische, Wachstums- und konventionelle Therapie-Daten wurden von allen Patienten gesammelt. In dieser Studie wurde keine formale Hypothese getestet.</p> <p>Die primäre Analyse in der Studie UX023-CL002 war die Veränderung des Schweregrades der Rachitis durch zwei verschiedene Methoden (RSS und RGI-C). Die Rachitis wurde auf der Grundlage der radiologischen Veränderungen von zwei radiologischen Aufnahmen, die ein bis zwei Jahre auseinanderlagen, bewertet. Für jedes Röntgenbildpaar wurden die Wachstums- und biochemischen Daten nach dem Zeitpunkt der Messung mit Baseline und Post-Baseline-Röntgenaufnahme verknüpft und Veränderungen des Wachstums und biochemischen Parametern zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	<p>RSS, Wachstum, und biochemische Daten wurden ebenfalls durch Ereignis-Inzidenz zusätzlich zu gepaarten Inzidenz zusammengefasst.</p> <p>Subgruppen wurden auch auf Grundlage des Schweregrades der Rachitis der Baseline-Röntgenaufnahmen vordefiniert: Baseline-Röntgenaufnahmen mit RSS-Gesamtscore $\geq 1,5$ wurden als die höhere RSS-Subgruppe bezeichnet und diejenige mit RSS-Gesamtscore $< 1,5$ wurde als die untere RSS-Subgruppe bezeichnet.</p> <p>Für kontinuierliche Variablen wurde Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile, Minimum und Maximum dargestellt; 95 % Konfidenzintervalle bei Veränderung zur Baseline wurden für gepaarten Röntgenaufnahmen durch einen Stichproben-t-Test berechnet. Für diskrete/individuelle Daten wurde die Frequenz- und Prozentverteilung verwendet. Die Analysen wurden am Analyse-Set durch Patienten-Inzidenz, radiologische Inzidenz oder gepaarte Röntgenaufnahmen zusammengefasst.</p> <p>Baseline-Röntgenaufnahme: bezieht sich auf die frühere Röntgenaufnahme von zwei oder mehr Röntgenbildpaaren in der RSS- und RGI-C- Bewertung.</p> <p>Post-Baseline-Röntgenaufnahme: bezieht sich auf das letzte Röntgenbildpaar des Patienten, wenn zwei oder mehr Röntgenbildpaare in der RSS- und RGI-C-Bewertung verwendet wurde.</p>
Resultate		
13	<p>Teilnehmer</p> <p>a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden</p> <p>(b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an</p> <p>(c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm</p>	<p>Da es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, wurden gemeinsame Terminologien erstellt, die zur Beschreibung der Ergebnisse verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Analyse-Set: 52 Teilnehmer, die die Studienkriterien erfüllt haben und die Behandlung mit der konventionellen Therapie fortgesetzt haben. • Röntgenanalyse-Set: 35 der 52 Teilnehmer, die die Studienkriterien erfüllt haben UND die die Röntgenaufnahmen sowohl der Handgelenke als auch Knie im Abstand von 1 und 2 Jahren im Alter zwischen 5-14 Jahren gepaart hatten. Gepaarte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Röntgenaufnahmen der Patientendinten zur RSS- und RGI-C-Bewertung bei. (siehe Flussdiagramm)
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß STORBE dar.



^a Radiologische Aufnahmen im Abstand von ein bis zwei Jahren (Mittelwert: 1,7 Jahre; Median 2,0 Jahren zur Initial-Baseline-Aufnahmen im Alter zwischen 5-14 Jahren)

^b 17 der 52 Teilnehmer hatten keine bilateralen radiologische Aufnahmen, die für die RSS und RGI-C-Bewertung erforderlich waren

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 ggf., 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 (z. B. 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 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL201

Studie: **UX023-CL201**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
UX023-CL201 Protocol	
UX023-CL201 Statistical Analysis Plan	UX023-CL201 SAP
UX023-CL201 Clinical Study Report	UX023-CL201 CSR

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:

Alle Patienten erhielten Burosumab. Diese wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Behandlungsgruppe erhielt Burosumab subkutan alle zwei Wochen (Q2W), während die zweite Behandlungsgruppe im Abstand von vier Wochen eine subkutane Spritze injiziert wurde (Q4W). Die Randomisierung erfolgte elektronisch.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Probanden wurden 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W) über ein Interaktives Web Response System (IWRS) basierend auf einen unabhängigen Drittanbieter entwickelten Randomisierungsplan aufgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung für die Studie UX023-CL201 erfolgte elektronisch.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Teilnehmer erhielten Burosumab. Die Patienten wusste auch, zu welcher Behandlungsgruppe (Q2W oder Q4W) sie zugeordnet wurden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Teilnehmer der offenen Studie UX023-CL201 wussten, dass sie Burosumab erhielten. Auch das behandelnde Personal war die Aufteilung der Patienten in Behandlungsgruppe und Dosierung bekannt.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie UX023-CL201 erreichte die in dem Studienprotokoll und im Statistical Analysis Plan (SAP) spezifizierte Aufnahmeziele. Die Ergebnisse aller im Studienprotokoll und SAP beschriebenen Tests sind im Studienbericht (CSR) dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Es fand für 64 Wochen (Titrationsphase und Behandlungsphase) eine Randomisierung durch die Aufteilung auf zwei unterschiedliche Applikationsintervalle statt. Es gab jedoch keine Kontrollgruppe mit einer anderen Behandlung.

Die Studie umfasst eine heterogene Population bezogen auf Alter (5 – 12 Jahren) und Wachstum. Je nach Alter ist der Knochenaufbau und Abbau unterschiedlich ausgebildet. Das Erreichen von klinischer Signifikanz bei der Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung wird durch die Vielfalt mehrerer Ausgangsmerkmale erschwert. Aufgrund der kleinen Anzahl der Studienteilnehmer ist es jedoch nicht möglich Subgruppen innerhalb der Altersspanne von 5 – 12 Jahren zu bilden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RSS und RGI-C)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der RSS wurde mit der modifizierten Skala nach Thacher gemessen. Ausgewertet wurden die Röntgenbilder ausschließlich durch den unabhängigen und verblindeten Bewerter Thomas Thacher. Der RGI-C wurde zentral durch drei pädiatrische Radiologen, welche bei einem zentralen Imaging-Center angestellt waren, ausgewertet. Hierzu wurde ein krankheitsspezifisches qualitatives RGI-C-Punkte-System genutzt. Die drei Auswerter wurden speziell für diese Aufgabe geschult.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der RSS wurde für Röntgenbilder von Baseline zu Woche 40 sowie zu Woche 64 bestimmt. Der Auswerter Thomas Thacher war für folgende Aspekte zu Bewertung der Röntgenbildaufnahmen verblindet: Zeitpunkt der Aufnahme des Röntgenbildes, Dosis, Behandlungsschema, Einhaltung des Studienprotokolls und Behandlungsdauer.

In allen zulassungsrelevanten Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX23-CL002) war Thomas Thacher der Auswerter und Bewerter der Röntgenbildaufnahmen.

Röntgenbilder, die vor der Studie aufgenommen wurden (gilt nur für die Studie UX023-CL002): Thomas Thacher wurde verblindet für den Behandlungsstatus mit SOC System, SOC Behandlungsdauer und Einhaltung der SOC Therapie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie.

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten. Die Auswerter des Endpunktes waren verblindet.

Endpunkt: Alkalische Phosphatase (ALP) und knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BALP)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch Studienpersonal, Studienteilnehmer, Eltern oder durch die Analyse.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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:

Objektiver Endpunkt mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können.
Die Wirksamkeit von Burosumab auf die Enzymkonzentration ist relativ schnell erkennbar.

Endpunkt: Serumphosphat-Level**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch Studienpersonal, Studienteilnehmer, Eltern oder durch die Analyse.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Objektiver Endpunkt mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können. Die Wirksamkeit von Burosumab auf den Serumphosphat-Level ist relativ schnell erkennbar.

Endpunkt: 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level (aktives Vitamin D₃)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch Studienpersonal, Studienteilnehmer, Eltern oder durch die Analyse.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch Studienpersonal, Studienteilnehmer, Eltern oder durch die Analyse.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch Studienpersonal, Studienteilnehmer, Eltern oder durch die Analyse.

Endpunkt: Phosphatreabsorption (Quotient der Rückresorption von Phosphat durch die glomeruläre Filtrationsrate [TmP/GFR])

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Abgeleiteter Wert von zwei anderen Laborwerten, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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 neinAngaben 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:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigung durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters.

Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Wachstumsgeschwindigkeit kann nicht direkt gemessen werden, sondern wird anhand der Veränderung der Größe innerhalb eines Jahres beurteilt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Wachstumsgeschwindigkeit (Veränderung der Größe pro Jahr) vor Behandlungsbeginn mussten bekannt sein, um eine Beurteilung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Patient zu ermöglichen. Die zu beurteilende Patientenpopulation befindet sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Eine statistisch fundierte Interpretation ist nur begrenzt möglich.

Endpunkt: Stehhöhe (cm, z-Score und Perzentile)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung wurde nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.
Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Gehfähigkeit (Six Minute Walk Test [6MWT])**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung wurde nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.
Dennoch fand die Endpunkterhebung durch geschulte Personen (Prüfarzt/Psychotherapeut) statt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse (Funktionelle Behinderung und Schmerzen) (POSNA/PODCI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sofern der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als 10 Jahre alt war, wurden die funktionellen POSNA PODCI-Zustandsbewertungen mithilfe des Kinderfragebogens für Patienten von den Eltern oder den gesetzlichen Vertreter ausgefüllt. Sofern der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 10 Jahre alt war, wurde der Fragebogen für Heranwachsende vom Patienten ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen wurde bei Kindern unter 10 Jahren von den Eltern bzw. Pflegepersonal durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Validierung der Verwendung des Instruments an XLH-Patienten wurde nicht durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Berichterstattung erfolgte zum Teil von Eltern bzw. Pflegepersonal. Eine Validierung der Verwendung des Messinstrumentes an XLH-Patienten erfolgte nicht.

Endpunkt: Fragebogen zur Bestimmung der Gesundheit von Kindern (SF-10)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung wurde nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und mussten den Fragebogen ausfüllen. Für kleinere Kinder wurde der Fragebogen durch das Pflegepersonal oder den Eltern ausgefüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verwendung des SF-10-Fragebogens, bei dem es sich um eine Version des SF-36 handelt, ist in pädiatrischen klinischen und Forschungseinrichtungen weit verbreitet. Wie der PODCI ist auch der SF-10 ein Elternfragebogen und Fragebogen zur Selbsteinschätzung, der die Wahrnehmungen der

Eltern oder des Patienten zu seinen körperlichen Fähigkeiten und Einschränkungen wiedergibt

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Validierung der Verwendung des Instruments an XLH-Patienten wurde nicht durchgeführt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Berichterstattung erfolgte zum Teil von Eltern bzw. Pflegepersonal. Eine Validierung der Verwendung des Messinstrumentes an XLH-Patienten erfolgte nicht.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung wurde nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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 neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL205

Studie: UX023-CL205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
UX023-CL205 Protocol	
UX023-CL205 Statistical Analysis Plan	UX023-CL205 SAP
UX023-CL205 Clinical Study Report	UX023-CL205 CSR

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:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie UX023-CL205 ist eine offene, einarmige Studie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Das Ergebnis der Wirksamkeitsendpunkte, die auf objektiv erhobene Parameter beruhen, kann von Patienten und behandelnden Studienpersonal nicht direkt beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Das Ergebnis der Wirksamkeitsendpunkte, die auf objektiv erhobene Parameter beruhen, kann von Patienten und behandelnden Studienpersonal nicht direkt beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RSS und RGI-C)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist nicht von dem Wissen des Patienten/der Eltern oder des Prüfers beeinträchtigt, da dieser von einem verblindeten, studienunabhängigen Ausleser festgelegt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Bewertung herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der RSS wurde für Röntgenbilder von Baseline zu Woche 40 sowie zu Woche 64 bestimmt. Der Auswerter Thomas Thacher war für folgende Aspekte zu Bewertung der Röntgenbildaufnahmen verblindet: Zeitpunkt der Aufnahme des Röntgenbildes, Dosis, Behandlungsschema, Einhaltung des Studienprotokolls und Behandlungsdauer. In allen zulassungsrelevanten Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX23-CL002) war Thomas Thacher der Auswerter und Bewerter der Röntgenbildaufnahmen. Röntgenbilder, die vor der Studie aufgenommen wurden (gilt nur für die Studie UX023-CL002): Thomas Thacher wurde verblindet für den Behandlungsstatus mit SOC System, SOC Behandlungsdauer und Einhaltung der SOC Therapie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Alkalische Phosphatase (ALP)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung liegt nicht vor. Die Analyse der Ergebnisse wurde allerdings verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Serumphosphat-Level**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung liegt nicht vor. Die Analyse der Ergebnisse wurde allerdings verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level (aktives Vitamin D₃)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung liegt nicht vor. Die Analyse der Ergebnisse wurde allerdings verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Wachstumsgeschwindigkeit kann nicht direkt gemessen werden, sondern wird anhand der Veränderung der Größe innerhalb eines Jahres beurteilt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Wachstumsgeschwindigkeit (Veränderung der Größe pro Jahr) vor Behandlungsbeginn mussten bekannt sein, um eine Beurteilung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Patient zu ermöglichen. Die zu beurteilende Patientenpopulation befindet sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Eine statistisch fundierte Interpretation ist nur begrenzt möglich.

Endpunkt: Stehhöhe (cm, z-Score und Perzentile)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters. Z-Scores werden ebenfalls abgeleitet, der objektive Endpunkt wird jedoch nicht von dem Beobachter/der Analyse beeinträchtigt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden für die Analyse herangezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL002

Studie: UX023-CL002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
UX023-CL002 Protocol	
UX023-CL002 Clinical Study Report	UX023-CL002 CSR
UX023-CL002 Statistical Analysis Plan	UX023-CL002 SAP

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:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

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:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher ist ein hohes Verzerrungspotential sehr wahrscheinlich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Generell ist daher von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RSS und RGI-C)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Röntgenbilder wurden am Standort oder in einer zentralen Bildgebungsanlage anonymisiert. Diese Röntgenbilder wurden zur Bewertung durch Biomedical Systems Inc. (BMS) weiterverarbeitet. Der RSS wird durch eine Skala von Thomas Thacher, MD gemessen. Ausgewertet wurden die Röntgenbilder ausschließlich durch Dr. Thacher, der unabhängig und verblindet bewertete. Der RGI-C wurde zentral durch drei pädiatrische Radiologen, welche bei einem zentralen Imaging-Center angestellt waren, ausgewertet. Hierzu wurde ein krankheitsspezifisches qualitatives RGI-C Punkte-System genutzt. Die Röntgenbilder mussten paarweise, von Handgelenk und Knie, vorliegen und 1 bis 2 Jahre auseinander aufgenommen worden sein. Die Kinder waren zwischen 5 und 14 Jahren alt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

In allen zulassungsrelevanten Studien (UX023-CL201, UX023-CL205 und UX23-CL002) war Thomas Tacher der Auswerter und Bewerter der Röntgenbildaufnahmen.

Für Röntgenbilder, die vor der Studie aufgenommen wurden der Auswerter Thomas Thacher für den Behandlungsstatus, Behandlungsdauer und Einhaltung der konventionellen Therapie verblindet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell kann daher von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: Alkalische Phosphatase (ALP)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht angezeigt.

Soweit vorhanden wurden ALP-Werte gesammelt, die in zeitlicher Nähe der Röntgenbilder gemessen wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell kann daher von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: Serumphosphat-Level**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.
Soweit vorhanden wurden Phosphat-Werte gesammelt, die in zeitlicher Nähe der Röntgenbilder gemessen wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell kann daher von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Level (aktives Vitamin D3)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell kann daher von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: Stehhöhe (cm, z-Score und Perzentile)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

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:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.
Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Generell kann daher von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

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: endpunktübergreifend; 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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.
- Ggf. 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 ggf. 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

z. B.

- 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 (z. B. 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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

z. B.

- *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 i. d. R. 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:

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

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:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.*

- Ggf. 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 ggf. 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

z. B.

- 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 (z. B. 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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:

6. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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:

7. 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:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *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 i. d. R. 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:
