

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Burosumab

Datum der Veröffentlichung: 16. Juli 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	23
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	23
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	24
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	25
2.5.4 Statistische Methoden.....	35
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	38
2.6.2 Mortalität.....	44
2.6.3 Morbidität.....	45
2.6.4 Lebensqualität	48
2.6.5 Sicherheit	49
2.6.6 Subgruppen.....	53
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	54
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Burosumab.....	54
3.2 Design und Methodik der Studien	54
3.3 Wirksamkeit	57
3.4 Lebensqualität	59
3.5 Sicherheit.....	59
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5 Zusammenfassung der Bewertung	61
Referenzen	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie UX023-CL201	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Studie UX023-CL201	15
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie UX023-CL205	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie UX023-CL205	20
Tabelle 5:	Charakterisierung der Beobachtungsstudie UX023-CL002	20
Tabelle 6:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	23
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	25
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	32
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	34
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie UX023-CL201	39
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulationen UX023-CL201	39
Tabelle 12:	Angaben zur Begleitmedikation ≥ 30 % der Studie UX023-CL201	41
Tabelle 13:	Exposition zum Studienmedikament als verabreichte Dosen in der Studie UX023-CL201	41
Tabelle 14:	Charakterisierung der Studienpopulation UX023-CL205.....	42
Tabelle 15:	Angaben zur Begleitmedikation ≥ 30 % in der Studie UX023-CL205.....	44
Tabelle 16:	Veränderung des RSS-Gesamtwerts zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201	45
Tabelle 17:	Veränderung des Serum-Phosphats zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205.....	45
Tabelle 18:	Veränderung der Stehhöhe zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201	46
Tabelle 19:	Veränderung der Liegelänge/Stehhöhe zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205.....	47
Tabelle 20:	Veränderung der Laufstrecke im 6MWT zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201	47
Tabelle 21:	Veränderung der grobmotorischen Funktion mittels BOT-2 zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201	48
Tabelle 22:	Zusammenfassung der UE zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201.....	49
Tabelle 23:	UE mit Inzidenz ≥ 30 % zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201.....	50
Tabelle 24:	UE von besonderem Interesse zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201...	50
Tabelle 25:	Zusammenfassung der UE zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205.....	51
Tabelle 26:	UE mit Inzidenz ≥ 30 % zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205.....	52
Tabelle 27:	UE von besonderem Interesse zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205...	53
Tabelle 28:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205.....	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss in der Studie UX023-XL201 (Extensionsphase noch nicht abgeschlossen).....	14
Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie UX023-XL205 (Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen).....	19

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test)
ALP	Alkalische Phosphatase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BALP	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2 nd Edition
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
iFGF23	Intact Fibroblast Growth Factor 23
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall/e
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
PD	Pharmakodynamik
PHEX	Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked
POSNA- PODCI	Pediatric Orthopedic Society of North America – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PRO	Patient Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q2W/Q4W	2-/4-wöchiges Behandlungsregime
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Scale
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-10	Short Form Health Survey-10 for Children
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query

SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TmP	maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemia)

Hintergrund

Burosumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Burosumab in seiner Sitzung am 10. Juli 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 12. April 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Juli 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemia; XLH) handelt es sich um eine erbliche Form der Vitamin-D-resistenten Rachitis. Sie wird auch als X-chromosomal dominante, hypophosphatämische Rachitis oder Phosphatdiabetes bezeichnet.

XLH wird durch einen Gendefekt im *PHEX*-Gen ausgelöst, wodurch es zu einer vermehrten Bildung des Hormons Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) kommt. FGF23 hemmt die Calcitriolsynthese und renale Phosphatreabsorption, sodass Phosphat unzureichend in den Knochen eingelagert wird. Während der Wachstumsphasen tritt bei erkrankten Kindern als Folge der unzureichenden Knochenmineralisierung eine Rachitis auf, was zu Verbiegung der langen Röhrenknochen und darüber hinaus zu Skelettdeformationen und einem verminderten Längenwachstum führt [9,11,12].

Die Erkrankung kann ab dem ersten Lebensjahr, meist mit Beginn des Laufenlernens, durch einen breitbeinigen Gang, O-Beinstellung und einem verminderten Längenwachstum auffallen. Häufig ist die Erkrankung in der Familie bekannt. Bei mildereren Verlaufsformen kann die Diagnose auch erst in späteren Lebensphasen aufgrund zunehmender Beschwerden gestellt werden. Obwohl weibliche Patienten mit XLH heterozygot sind, gibt es kaum Unterschiede in der Schwere oder dem Ausmaß der Erkrankung bei betroffenen Männern und Frauen [12].

Eine retrospektive Kohortenstudie fand eine Prävalenz von ~1 von 60.000 norwegischen Kindern und Jugendlichen [17]. Ein japanischer epidemiologischer Survey schätzt die Inzidenz auf ein von 20.000 betroffenen Neugeborenen [6]. Trotz dieser Seltenheit ist es die häufigste angeborene Rachitis-Form [9].

Eine Therapie wird zur Vermeidung von Langzeitschäden (z. B. schmerzhaftes Gelenkveränderungen und Biegungen der Langröhrenknochen) im Kindesalter initiiert. Eine Operation von Knochenbiegungen ist nachrangig; im Vordergrund steht eine ausreichende Mineralisierung der Knochen. Insbesondere in Phasen des Längenwachstums ist eine Therapie wichtig, um Folgeereignisse wie verminderte Körpergröße oder Deformationen der Knochen zu vermeiden. Die Behandlung erfolgt mit mehrfach über den Tag verteilten Gaben von Phosphat in hohen Dosen. Zusätzlich wird hochdosiertes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (Calcitriol) substituiert [15,16].

Im klinischen Alltag stellt eine niedrige Compliance zur oralen Phosphat- und Vitamin-D-Substitution eine Herausforderung dar [15].

Burosumab

Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen das vermehrt durch den Gendefekt gebildete FGF23. Der Wirkmechanismus dieses Antikörpers ist die Neutralisierung von überschüssigem FGF23, wodurch eine Wechselwirkung zwischen löslichem FGF23 und dem FGF23-Rezeptorkomplex auf der Zelloberfläche gehemmt wird [7]. Durch diese Hemmung des FGF23 erhöht Burosumab die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere und steigert die Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D [8].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Burosumab (Crysvita®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien gemäß EPAR

- UX023-CL201: Eine randomisierte, offene Phase-II-Dosisfindungsstudie zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit des Anti-FGF23-Antikörpers Burosumab bei pädiatrischen Patienten (5 bis 12 Jahre) mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH).
- UX023-CL205: Eine multizentrische, offene Phase-II-Studie mit Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH), die therapienaiv sind oder zuvor eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben, um die Sicherheit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab zu beurteilen.

Supportive Studien

- UX023-CL002: Eine retrospektive Längsschnittuntersuchung der Skelettbefunde bei Kindern mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (konventionelle Therapie).

Zudem wurden bei der Zulassung von Burosumab durch die European Medicines Agency (EMA) die folgenden Studien supportiv bei der Bewertung von Sicherheitsendpunkten berücksichtigt: UX023-CL303, KRN23-INT-001, KRN23-INT-002 und UX023-CL203. Da es sich hierbei um Studien mit ausschließlich erwachsenen Patienten handelt, werden diese für die vorliegende Nutzenbewertung in Anbetracht des Anwendungsgebiets von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen als nicht relevant eingeschätzt und folglich nicht berücksichtigt.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Burosumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Burosumab, Modul 4 [14],
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7],
- Studienbericht zu Woche 64, Studienprotokoll inkl. Amendments und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie UX023-CL201 [23],
- Studienbericht zu Woche 40, Studienprotokoll inkl. Amendments und SAP der Studie UX023-CL205 [22],
- Studienbericht, Studienprotokoll inkl. Amendments und SAP der Studie UX023-CL002 [24].

Darüber hinaus wurden Unterlagen zu einer nicht-interventionellen Online-Befragung zur Patientenperspektive XLH-Erkrankter (Studiennummer UX023-CL001) vorgelegt. Aus dieser ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte zudem Studienunterlagen noch laufender Phase-III-Studien (UX023-CL301 und KRN23-003) ein. Da für beide Studien zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Datenschnitte vorlagen, werden diese in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Burosumab basieren auf den Zulassungsstudien UX023-CL201 und UX023-CL205 sowie der supportiven Studie UX023-CL002. Die Studien werden in Tabelle 1, Tabelle 3 und Tabelle 5 charakterisiert und die vorgenommenen Interventionen in Tabelle 2 und Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie UX023-CL201

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie UX023-CL201 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Dosisfindungsstudie. Die Studie wird bei präpubertären XLH-Patienten im Alter von 5–12 Jahren (n=52) durchgeführt, um PD und Sicherheit von Burosumab zu beurteilen. Patienten werden in zwei Behandlungsarme mit unterschiedlichen Dosierungen randomisiert, bei denen Burosumab in einem Arm monatlich (Q4W; n=26)¹ und im anderen Arm alle 2 Wochen (Q2W; n=26) für insgesamt 160 Wochen verabreicht werden.</p> <p>Die Studie besteht aus einer 16-wöchigen individuellen Titrationsphase, gefolgt von einer 48-wöchigen Behandlungsphase im jeweiligen Behandlungsarm und einer 96-wöchigen Extensionsphase. Während der Extensionsphase erhalten alle Patienten Burosumab im Q2W-Intervall.</p> <p>Mit Studienamendment 3 (ca. 9 Monate nach Einschluss des ersten Patienten) wurden die Einschlusskriterien der Studienpopulation verändert. Die Studie umfasste zunächst 36 pädiatrische Patienten mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung (Patienten vor der Studienexpansion). Mit Amendment 3 wurde die Population um Patienten erweitert, die einen Rachitis-Schweregrad von mindestens 1,5 Punkten am Knie gemäß RSS aufwiesen (Patienten nach der Studienexpansion).</p> <p>Die Patientenpopulation wurde sequentiell in 3 Kohorten entsprechend der jeweiligen Startdosis rekrutiert (siehe Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1 mit Startdosis 0,2 mg/kg Körpergewicht Q4W und 0,1 mg/kg Q2W • Kohorte 2 mit Startdosis 0,4 mg/kg Q4W und 0,2 mg/kg Q2W • Kohorte 3 mit Startdosis 0,6 mg/kg Q4W und 0,3 mg/kg Q2W <p>Daraus ergibt sich, dass in Kohorte 1 die niedrigsten und in Kohorte 3 die höchsten Startdosierungen untersucht wurden. In Kohorte 1 und 2 befanden sich ausschließlich Patienten vor der Studienexpansion. In Kohorte 3 befinden sich sowohl Patienten vor als auch nach der Studienexpansion.</p> <p>Patienten wurden 1:1 in die Behandlungsarme Q4W und Q2W innerhalb jeder Kohorte randomisiert. Die Randomisierung erfolgte für Patienten vor der Studienexpansion stratifiziert nach Geschlecht, bei Patienten nach der Studienexpansion ohne Stratifizierung.</p> <p>In der 16-wöchigen Titrationsphase wurden die Patienten bis zum Erreichen eines Zielbereichs für Serum-Phosphat individuell mit Burosumab titriert, ausgehend von der jeweiligen Startdosis (entsprechend ihrer Kohorte). Nach Abschluss dieser Phase konnte die Dosis während der Behandlungs- und Extensionsphase bei Patienten mit niedrigen Phosphatwerten auf maximal 2,0 mg/kg erhöht werden (s. Tabelle 2).</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mädchen und Jungen ≥ 5 bis ≤ 12 Jahre mit offenen Wachstumsfugen. • Tanner-Stadium ≤ 2 basierend auf Brust- und Hodenentwicklung. • XLH-Diagnose durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte PHEX-Mutation beim Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung. ○ Serum-iFGF23-Wert > 30 pg/ml nach Kainos-Assay. • Biochemische Befunde im Zusammenhang mit XLH einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Phosphat $< 2,8$ mg/dl (0,904 mmol/l). ○ Serumkreatinin im altersadjustierten Normalbereich. • Stehhöhe $< 50.$ Perzentil für Alter und Geschlecht unter Verwendung lokaler normativer Werte. • Erfüllung eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Für Patienten vor der Studienexpansion:</u> Röntgennachweis einer aktiven Knochenerkrankung einschließlich Rachitis in den Handgelenken und/oder Knien und/oder Krümmung des Schienbeins/Oberschenkels. ○ <u>Für Patienten nach der Studienexpansion:</u> RSS-Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von pharmakologischem Vitamin D innerhalb von 14 Tagen vor der zweiten Screening-Visite. • Gebrauch von oralem Phosphat innerhalb von 7 Tagen vor der zweiten Screening-Visite. • Einsatz von Calcimimetika, Aluminiumhydroxid-Antaziden, systemischen Kortikosteroiden und Thiaziden innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Screening-Visite. • Anwendung einer Wachstumshormontherapie innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Screening-Visite. • Verwendung von Bisphosphonaten für mindestens 6 Monate in den 2 Jahren vor der ersten Screening-Visite. • Vorhandensein einer Nephrokalzinose bei Nierenultraschall (gleichmäßig intensive Echos im gesamten Nierenmark bzw. Steinbildung). • Geplante oder empfohlene orthopädische Chirurgie innerhalb des Studienzeitraums. • Hypokalzämie oder Hyperkalzämie, definiert als Serumkalziumspiegel außerhalb der altersadjustierten normalen Grenzbereiche. • Nachweis eines tertiären Hyperparathyreoidismus. • Einsatz Parathormon-Suppressiva innerhalb von 2 Monaten vor der ersten Screening-Visite. • Vorhandensein oder Vorgeschichte einer Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers ein hohes Risiko für eine mangelnde Therapietreue oder für die Nichtdurchführung der Studie mit sich bringt. • Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Erkrankung, die die Studie oder die Patientensicherheit beeinträchtigen würde. • Zuvor diagnostizierte Infektion mit HIV, Hepatitis B und/oder Hepatitis C. • Anamnese einer wiederkehrenden Infektion oder Veranlagung zu Infektionen oder eine bekannte Immunschwäche.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Es wurden 79 Patienten gescreent; davon wurden 52 Patienten randomisiert.</p> <p><u>Behandlungsgruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Q2W Burosumab: 26 Patienten • Q4W Burosumab¹⁾: 26 Patienten <p>Vergleiche auch Abbildung 1.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 9 Studienzentren: USA (4), Großbritannien (3), Frankreich (1), Niederlande (1)</p> <p>Studiendauer Einschluss erster Patient: 02.07.2014 Einschluss letzter Patient: nicht berichtet (Rekrutierung laut EPAR [7] abgeschlossen). Zeitpunkt des letzten Datenschnitts: 01.12.2016 (Analyse zu Studienwoche 64) Geplantes Studienende: 10.2017 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich alle 52 Patienten noch in der Studie. Die primäre Analyse fand statt, nachdem der letzte Patient Studienwoche 40 durchlaufen hatte. Im vorgelegten Studienbericht sind Ergebnisse der finalen Analyse zum Ende der Behandlungsphase (Studienwoche 64) dargestellt. Weitere Analysen zur Auswertung der Langzeitwirksamkeit sind während und zum Ende der Extensionsphase vorgesehen.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung des Gesamtwertes des RSS zu Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des RSS in Knie und Handgelenk zu Baseline • Veränderung der radiographischen Erscheinung von Rachitis und Knochenkrümmungen durch den RGI-C-Gesamtwert und Wert im Knie, Handgelenk und Bein • Wachstum (Körpergröße im Sitzen/Stehen, Länge der Arme und Bein) • Gehfähigkeit (6MWT) • Funktionsbeeinträchtigung und Schmerzen (POSNA-PODCI) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochendichte und -gehalt • Interkondylärer und intermalleolarer Abstand • Grobmotorische Funktion (BOT-2) • Muskelkraft (HHD) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-10) <p>Pharmakodynamische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phosphat, 1,25(OH)₂D im Serum • Renale Phosphatschwelle (TmP/GFR) • Phosphat im Urin, Ferro-Phosphat (FeP) und prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP) • Knochenmarker <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der TEAE, behandlungsbedingten Nebenwirkungen, UE von besonderem Interesse, UE die zum Studienabbruch / Abbruch der Studienmedikation führen, Grad 3/4 TEAE, SUE und Tod • Klinische Laborwerte sowie deren Veränderung zu Baseline • Vitalparameter • Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen • EKG und Ultraschall der Nieren

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP 2.0 ist eine Subgruppenanalyse nach RSS (Gesamtwert $\geq 1,5$ oder $< 1,5$) für die Wirksamkeitsendpunkte vorgesehen. Weitere Subgruppenanalysen wie nach Alter oder Geschlecht können laut SAP in Betracht gezogen werden, wobei keine Kriterien hierfür festgelegt sind.</p> <p>Darüber hinaus sind im SAP 2.0 folgende Subgruppen beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für 6MWT: Prozentsatz des vorhergesagten 6MWT zu Baseline < 80 oder ≥ 80 %. • Für POSNA-PODCI: Funktionsskala gesamt zu Baseline < 40 oder ≥ 40. <p>Zudem waren zu Studienwoche 40 und Studienwoche 64 getrennte Analysen für die Gruppen „Patienten vor der Studienexpansion“ und „Gesamte Population“ vorgesehen.</p> <p>Nicht vorab geplant, im Studienbericht jedoch berichtet, werden die folgenden Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Wirksamkeitsendpunkte (RSS-Gesamtwert, RGI-C-Gesamtwert, Serum-Phosphat, z-Score-Stehhöhe): Geschlecht, Alter (5 bis < 9 vs. 9 bis 12 Jahre) und PHEX-Mutation (positiv vs. nicht positiv für pathogene Mutation). • Für die Rachitis-Endpunkte (RSS, RGI-C, ALP): RSS-Gesamtwert zu Baseline (0–0,5; 1,0–1,5; 2,0–2,5 und $\geq 3,0$, • Getrennte Auswertung von 7 Patienten mit erhöhten Nephrokalzinose-Werten für Laborparameter.

¹⁾ Dosierungsschema ist nicht zulassungskonform. Patienten im Studienarm Q4W sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALP: Alkalische Phosphatase; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition; HHD: hand-held dynamometer; iFGF23: Intact Fibroblast Growth Factor 23; PD: Pharmakodynamik; PHEX: Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; POSNA-PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument – Pediatric Orthopedic Society of North America; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; Tmp: maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie.

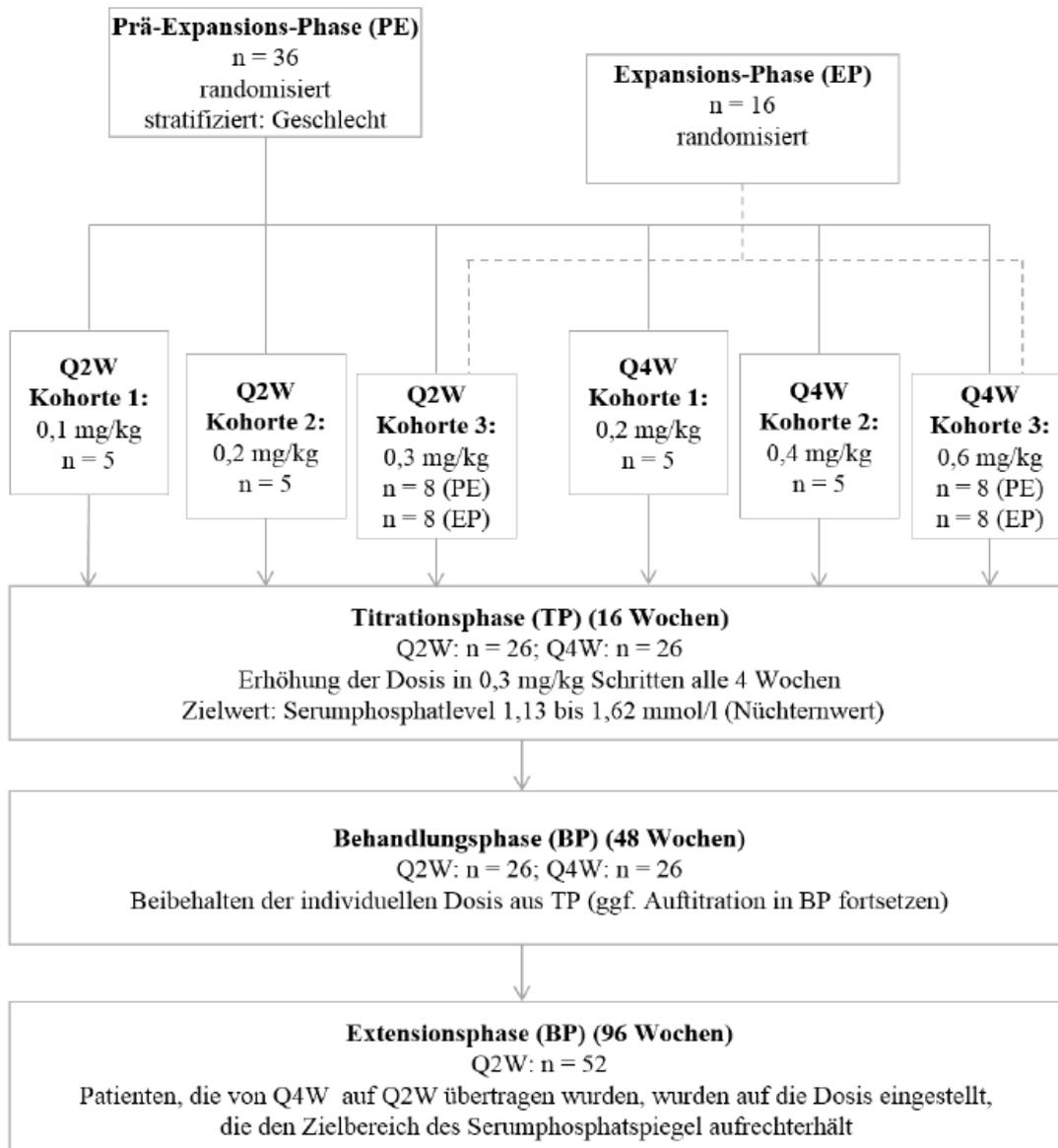


Abbildung 1: Patientenfluss in der Studie UX023-XL201 (Extensionsphase noch nicht abgeschlossen)

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie UX023-CL201

Interventionsarm 1	Interventionsarm 2 ¹⁾
Burosumab Q2W als subkutane Injektion.	Burosumab Q4W als subkutane Injektion.
<u>Startdosis:</u> Patienten wurden in 3 Kohorten mit den folgenden Startdosen rekrutiert: <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: 0,1 mg/kg Körpergewicht • Kohorte 2: 0,2 mg/kg Körpergewicht • Kohorte 3: 0,3 mg/kg Körpergewicht 	<u>Startdosis:</u> Patienten wurden in 3 Kohorten mit den folgenden Startdosen rekrutiert: <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: 0,2 mg/kg Körpergewicht • Kohorte 2: 0,4 mg/kg Körpergewicht • Kohorte 3: 0,6 mg/kg Körpergewicht
<u>Dosisanpassungen während der Titrationsphase:</u> Die 16-wöchige Titrationsperiode dient der Bestimmung der Burosumab-Dosis, die zur Erreichung der angestrebten Konzentration von Phosphat im Serum erforderlich ist. <ul style="list-style-type: none"> • Zielbereich des Nüchtern-Serum-Phosphats: 3,5–5,0 mg/dl (1,13–1,62 mmol/l) • Dosisanpassung alle 4 Wochen bis zum Erreichen des Zielbereichs 	
<u>Dosisanpassungen während der Behandlungsphase:</u> Sofern der Phosphatwert im Serum zum Ende der Titrationsphase anstieg, ohne jedoch den vorgegebenen Zielbereich erreicht zu haben, war eine Titration über die Titrationsphase hinaus möglich.	
<u>Dosisanpassungen während der Extensionsphase:</u> Während des Extensionsphase erhalten alle Patienten Burosumab im zweiwöchentlichen Dosierungsschema (Q2W). Patienten, die während der Behandlungsperiode in der Q2W-Behandlungsgruppe behandelt wurden, setzen die Therapie mit ihrer Dosis zu Studienwoche 64 fort. Patienten der Behandlungsgruppe Q4W erhalten ab Studienwoche 64 alle zwei Wochen 60 % ihrer vorherigen Gesamtdosis.	
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie den Knochen-, Kalzium- oder Phosphatstoffwechsel beeinflussen: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologische Vitamin-D-Metabolite oder Analoga • Orales Phosphat • Adjunktives Wachstumshormon • Aluminiumhydroxid-Antazide oder Thiazid • Bisphosphonate • Chronische Einnahme von systemischen Kortikosteroiden • Parathormon-Suppressiva • Jede monoklonale Antikörper-Therapie (außer Studienmedikation) 	
<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendige Begleitmedikation (abgesehen von der nicht erlaubten Begleitmedikation) war gestattet, wobei keine signifikanten Änderungen der Medikation während der Studie vorgenommen werden sollten. • Bei einem Vitamin-D-Mangel sollte dieser durch inaktive Vitamin-D-Supplemente ausgeglichen werden. 	

¹⁾ Dosierungsschema ist nicht zulassungskonform. Patienten im Studienarm Q4W sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant.

Bewertungsrelevante Population

Aus der Fachinformation [8] geht hervor, dass Burosumab alle zwei Wochen anzuwenden ist. Aus diesem Grund ist in der Studie UX023-CL201 lediglich der Verumarm bewertungsrelevant, in dem Burosumab zulassungskonform in einem zweiwöchentlichen Dosierungsschema (Q2W) verabreicht wurde. Der Verumarm, in dem Burosumab alle 4 Wochen (Q4W) injiziert wurde, wird in der Ergebnisdarstellung folglich nicht berücksichtigt.

Protokolländerungen der Studie UX023-CL201

Das Originalstudienprotokoll wurde am 24. Februar 2014 veröffentlicht. Vor Einschluss des ersten Patienten wurde das Protokoll einmal geändert, ein weiteres Mal am Tag des Studienstarts am 2. Juli 2014. Darauf erfolgten vier weitere Protokollamendements (2. März 2015, 22. April 2015, 28. August 2015, 7. Juli 2016).

Im dritten Amendment (2. März 2015) wurde Kohorte 3 auf bis zu 30 Patienten für eine Studienpopulation von bis zu 50 Patienten erweitert. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich bereits 36 Patienten in den Kohorten 1, 2 und 3, die folglich die Gruppe „Patienten vor der Studienexpansion“ bilden. Weitere ca. 15 Patienten sollten mit Amendment 3 in die Kohorte 3 rekrutiert werden und damit der Gruppe „Patienten nach der Studienexpansion“ angehören. Für diese Patienten wurde die Maßgabe einer geschlechterausgewogenen Rekrutierung aufgehoben. Zudem war mit Amendment 3 kein röntgenologischer Nachweis einer Knochenerkrankung mehr erforderlich. Eine Studienteilnahme war stattdessen auch mit einem Rachitis-Schweregrad von mindestens 1,5 Punkten am Knie gemäß Rickets Severity Scale (RSS) auf Basis von Röntgenbildern möglich. Der pU begründet die Erweiterung einerseits mit einer höheren Aussagekraft der Studienergebnisse durch eine größere Studienpopulation. Zudem wird die Aufhebung der Geschlechterparität über die Einführung des RSS erklärt, durch welchen geschlechterbezogene Unterschiede im Schweregrad von Knochenerkrankungen minimiert werden. Die Einführung des neuen Einschlusskriteriums „RSS im Knie $\geq 1,5$ “ soll außerdem die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Veränderungen im Rachitis-Schweregrad erhöhen.

Mit Amendment 3 wurde zur Erhebung des Rachitis-Schweregrads neben dem bereits verwendeten RGI-C (Radiographic Global Impression of Change) zusätzlich der RSS eingeführt. Der pU führt an, dass im Gegensatz zum RGI-C mit der RSS-Methode eine verblindete Auswertung von sequentiell erhobenen Röntgenbildern möglich ist.

Amendment 4 (22. April 2015) enthält Veränderungen der verabreichten Dosis und des Titrationschemas. Der Zielbereich für Phosphat im Serum wurde von 4,5 mg/dl auf 5,0 mg/dl und die Maximaldosis im Q2W-Behandlungsarm auf 2,0 mg/dl angehoben. Dosisanpassungen waren nun in Schritten von 0,3 mg/kg in der Q2W-Gruppe und 0,4 mg/kg in der Q4W-Gruppe möglich. Hintergrund waren laut pU im Laufe der Studie gesammelte Erfahrungen, nach denen höhere Dosen Burosumab notwendig waren, um den Zielbereich im Serum-Phosphat zu erreichen.

Im fünften Amendment (28. August 2015) wurde die 96-wöchige Extensionsphase in die Studienplanung eingeführt. Patienten erhalten in dieser Phase Burosumab im Q2W-Intervall. Die Wahl dieses Dosierungsschemas wird mit Interim-Studienergebnissen der Studienwoche 40 begründet. Hierbei scheint es sich um einen ungeplanten Datenschnitt mit nur einer Teilmenge der Patienten zu handeln, für die bereits Ergebnisse zu Studienwoche 40 vorlagen. Der Datenschnitt mit Ergebnissen der Studienwoche 40 lagen tatsächlich erst im Juni 2016 vor. Es wurden neue statistische Analysen für Studienwoche 24 sowie während und nach der Extensionsphase für die Patientengruppe „Patienten vor der Studienexpansion“ festgelegt. Der pU führt hierzu keine Erklärung an.

Die übrigen Protokolländerungen umfassten keine die Nutzenbewertung beeinflussenden Änderungen.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie UX023-CL205

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der Studie UX023-CL205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie mit XLH-Patienten zwischen 1 und 4 Jahren (n=13), die therapie-naiv sind oder zuvor eine Standardtherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben. Untersucht werden Sicherheit, PD und Wirksamkeit von Q2W subkutan injiziertem Burosumab für insgesamt 64 Wochen.</p> <p>Nach dem Screening stellten geeignete Patienten mindestens 7 Tage vor der Baseline-Visite eine Therapie aus Phosphat und Vitamin D ein. In den ersten 24 Wochen der Studie finden in Abständen von ca. 4 Wochen (\pm 3 Tage) Krankenhausvisiten statt, danach alle 8 Wochen (\pm 3 Tage). Nach Abschluss der Therapie schließt sich eine freiwillige Sicherheitsphase von 12 Wochen an. Für Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, besteht zudem die Möglichkeit, an einer Extensionsstudie teilzunehmen. Zu dieser wurden durch den pU jedoch keine weiteren Informationen zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Therapie startet mit 0,8 mg/kg Q2W, wobei bei Patienten mit niedrigen Phosphatwerten die Dosis im Therapieverlauf auf 1,2 mg/kg erhöht werden kann (s. Tabelle 4). Die Studie ist noch nicht abgeschlossen; Ergebnisse der primären Analyse liegen vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mädchen und Jungen \geq 1 bis < 5 Jahre alt • XLH-Diagnose durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Bestätigte PHEX-Mutation beim Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung ◦ Serum-iFGF23-Wert > 30 pg/ml nach Kainos-Assay • Biochemische Befunde im Zusammenhang mit XLH einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Serum-Phosphat < 3,0 mg/dl (0,97 mmol/l) ◦ Serumkreatinin im altersadjustierten Normalbereich • Röntgennachweis von Rachitis; mindestens 5 Patienten müssen einen RSS im Knie von mindestens 1,5 Punkten haben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Bereitschaft, die Behandlung mit oralem Phosphat und/oder pharmakologischem Vitamin D für die Dauer der Studie zu beenden. • Geplante oder empfohlene orthopädische Chirurgie innerhalb des Studienzeitraums. • Hypokalzämie oder Hyperkalzämie, definiert als Serumkalziumspiegel außerhalb der altersadjustierten normalen Grenzbereiche. • Vorhandensein oder Vorgeschichte einer Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers ein hohes Risiko für eine mangelnde Therapietreue oder für die Nichtdurchführung der Studie mit sich bringt. • Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Erkrankung, die die Studie oder die Patientensicherheit beeinträchtigen würde. • Anamnese einer wiederkehrenden Infektion oder Veranlagung zu Infektionen oder eine bekannte Immunschwäche.
Intervention und Zahl der Patienten	Es wurden 14 Patienten gescreent; davon wurden 13 Patienten in die Studie aufgenommen (vgl. auch Abbildung 2).
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 3 Studienzentren in den USA</p> <p>Studiendauer Einschluss erster Patient: 05.05.2016 Einschluss letzter Patient: nicht berichtet (Rekrutierung laut EPAR [7] abgeschlossen)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Zeitpunkt des Datenschnitts: 20.04.2017 (Primäre Analyse zu Studienwoche 40) Geplantes Studienende: 10.2019 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich alle 13 Patienten noch in der Studie.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Veränderung des Phosphatwertes im Serum zu Baseline Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Rachitis entsprechend des Gesamtwertes des RGI-C • Veränderung des RSS • Veränderung der Skelettanomalien der unteren Extremitäten, entsprechend des RGI-C-Wert im Bein • Veränderung der Körpergröße im Liegen/Stehen in cm, altersadjustierten z-Scores und Perzentile • Veränderung der ALP im Serum Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Serum-1,25(OH)2D-Wert und Phosphatwert im Urin • Veränderung der Rachitis entsprechend des RGI-C-Handgelenk- und -Kniewertes • Veränderung des RSS-Handgelenk- und -Kniewertes Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der TEAE, behandlungsbedingter Nebenwirkungen, UE von besonderem Interesse, UE die zum Studienabbruch / Abbruch der Studienmedikation führen, SUE und Tod • Klinische Laborwerte sowie deren Veränderung zu Baseline • Vitalparameter und Gewicht • Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen • EKG und Ultraschall der Nieren
Subgruppenanalysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; iFGF23: Intact Fibroblast Growth Factor 23; PD: Pharmakodynamik; PHEX: Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; Q2W: alle 2 Wochen; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie.

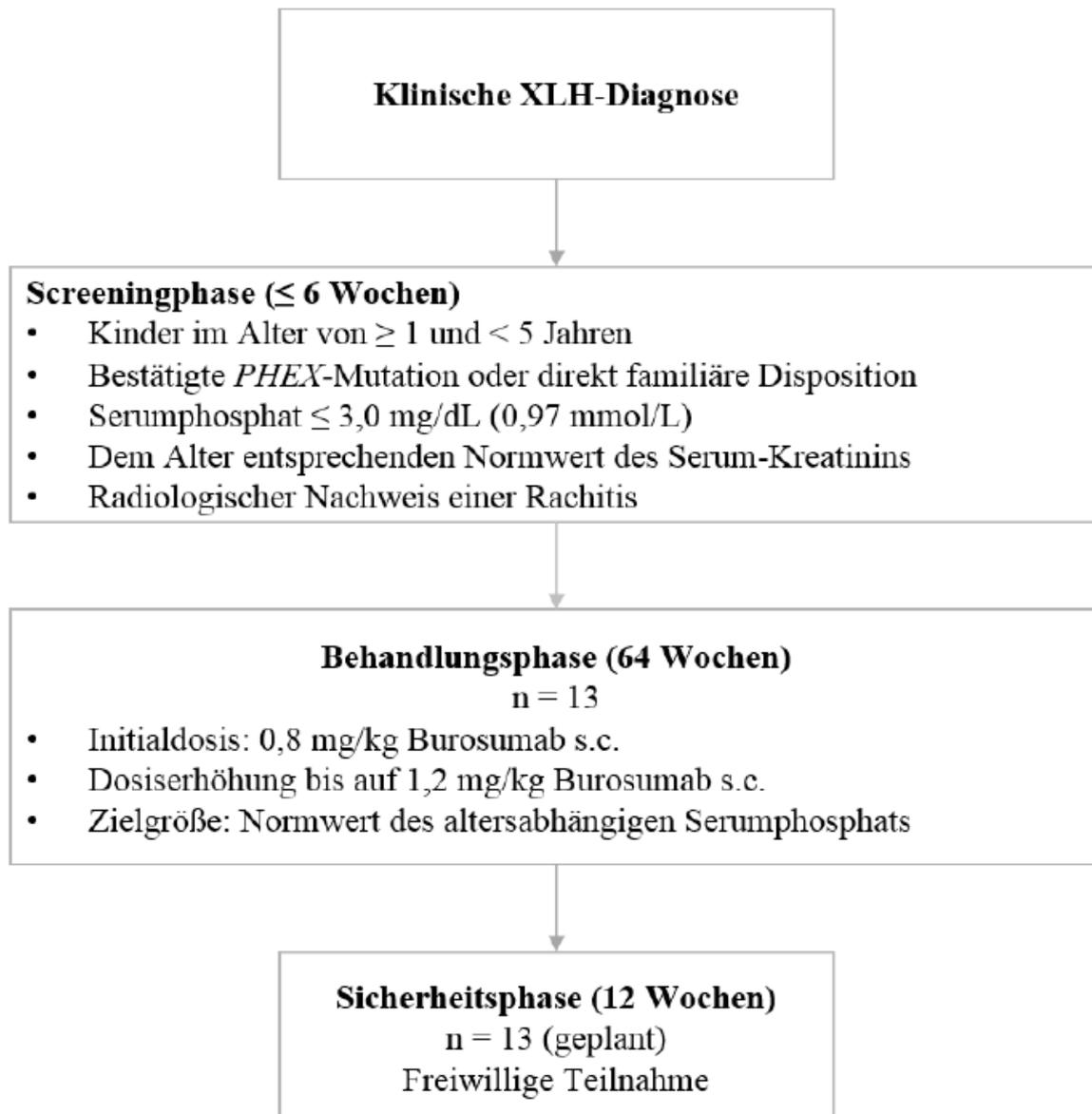


Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie UX023-XL205 (Behandlungsphase noch nicht abgeschlossen)

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie UX023-CL205

Intervention
<p>Burosumab Q2W als subkutane Injektion.</p> <p><u>Dosis:</u> Als Startdosis wurden 0,8 mg/kg Körpergewicht festgesetzt. Die Dosis kann jederzeit auf 1,2 mg/kg Körpergewicht erhöht werden, wenn ein Patient die folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zwei aufeinanderfolgende Messungen von Phosphat im Serum liegen unterhalb des Normbereichs, 2. Serum-Phosphat hat sich um < 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert erhöht und 3. der Patient hat keine Dosis des Studienmedikaments verpasst, die eine Abnahme des Serum-Phosphats erklären würde. <p><u>Therapieanpassungen:</u> Die Einnahme des Studienmedikaments wurde bei einem Anstieg des Serum-Phosphats oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs ausgesetzt. Sofern alternative Ursachen für den Anstieg ausgeschlossen werden können, wird die Therapie mit der Hälfte der letzten Dosis unter Überwachung fortgesetzt. Sofern ein Patient die o. g. Kriterien für Dosiserhöhungen erfüllt, wird der Therapie mit der ursprünglichen Gesamtdosis fortgesetzt.</p>
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie den Knochen-/ Kalzium-/ oder Phosphatstoffwechsel beeinflussen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologische Vitamin-D-Metabolite oder Analoga • Orales Phosphat • Adjunktives Wachstumshormon • Aluminiumhydroxid-Antazide oder Thiazid • Bisphosphonate • Chronische Einnahme von systemischen Kortikosteroiden • Parathormon-Suppressiva • Jede monoklonale Antikörper-Therapie (außer Studienmedikation)
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendige Begleitmedikation (abgesehen von der nicht erlaubten Begleitmedikation) war gestattet, wobei keine signifikanten Änderungen der Medikation während der Studie vorgenommen werden sollten. • Bei einem Vitamin-D-Mangel sollte dieser durch inaktive Vitamin-D-Supplemente ausgeglichen werden.

Protokolländerungen der Studie UX023-CL205

Das Originalstudienprotokoll wurde am 22. Oktober 2015 veröffentlicht. Vor Einschluss des ersten Patienten im Mai 2016 wurde das Protokoll am 28. März 2016 geändert. Es ergaben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen.

Tabelle 5: Charakterisierung der Beobachtungsstudie UX023-CL002

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der Studie UX023-CL002 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung der Rachitissymptomatik/Knochenveränderungen von XLH-Patienten im Alter von 5 bis 14 Jahren (n=13), die eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben. Die Studie wurde als historischer Vergleich für die Wirksamkeitsstudie UX023-CL201 geplant.</p> <p>In dieser Studie wurden Klinikdaten von XLH-Patienten retrospektiv ausgewertet. Zur Bewertung von Rachitis und Fehlbildungen der unteren Extremitäten wurden zwei Aufnahmen von Handgelenk, Knie und/oder Beinen im Abstand von 1 bis 2 Jahren (\pm 3 Monate) benötigt. Der Zeitraum von 1 bis 2 Jahren soll etwa der Dauer von 40 bis</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>64 Wochen in der Studie UX023-CL201 entsprechen, um eine Referenz zur Bewertung der Behandlungseffekte von Burosumab bieten zu können.</p> <p>Datengrundlage bilden Patienten aus zwei Kliniken in den USA. Röntgenbilder geeigneter Patienten wurden pseudonymisiert in einer zentralen Einrichtung bewertet. Zudem wurden demographische Daten und, sofern verfügbar, Informationen zur Familienanamnese, Diagnose, konventionellen Therapie einschließlich Dosis, Dosierungsschema und Komplikationen, Begleiterkrankungen, die die Knochengesundheit beeinträchtigen, Wachstum und biochemische Marker des Phosphatstoffwechsels erhoben. Die Daten der Laborwerte wurden so genau wie möglich dem Datum der Röntgenaufnahme zugeordnet, um das biochemische Profil des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme annähernd abzubilden.</p> <p>Analysen wurden in zwei Populationen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set: Bezieht sich auf 52 eingeschlossene Patienten der Studie. Laut Einschlusskriterien hatten demnach alle 52 Patienten Röntgenaufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten im Alter von 5 bis 14 Jahren, während sie eine konventionelle Therapie erhielten. • Radiographic Analysis Set (Röntgenanalyseset): Bezieht sich auf 35 Patienten des Full Analysis Set, bei denen zusätzlich bilaterale Röntgenaufnahmen von Handgelenken und Knien im Abstand von 1 bis 2 Jahren im Alter von 5 bis 14 Jahren erstellt wurden. Dies traf nur auf Patienten aus einem der beiden Studienzentren zu. Die bilateralen Röntgenbilder wurden im Zuge der Teilnahme an einer anderen prospektiven, longitudinalen Studie an Kindern mit XLH erstellt. Weitere Information zu dieser Studie wurden vom pU nicht eingereicht. <p>Röntgenbilder dieser Patienten wurden in der Studie UX023-CL002 zur Auswertung von RSS und RGI-C herangezogen. Sofern ein Patient sowohl Aufnahmen von Knie als auch Handgelenk aufwies, gingen diese Bilder getrennt in die Analysen ein. Daher konnten pro Patient mehrere Aufnahmen in die Auswertung eingehen, sodass die 35 Patienten des Röntgenanalysesets insgesamt 60 gepaarte Röntgenaufnahmen des Handgelenks und des Knies beitrugen.</p> <p>Die Studie rekrutiert laut Studienbericht noch Patienten. Laut Herstellerdossier [14] ist die Studie hingegen abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder weiblich, mit Röntgenaufnahmen von mindestens zwei Zeitpunkten im Alter von 5 bis 14 Jahren. • Diagnose von XLH aufgrund einer bestätigten PHEX-Mutation im Patienten oder einem direkten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung oder einer klinischen Diagnose von XLH basierend auf dem biochemischen Profil und den klinischen Symptomen. • Einverständnis, Zugang zu früheren medizinischen Aufzeichnungen zu gewähren. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien Teilnahme an der Studie UX023-CL201</p>
Intervention und Zahl der Patienten	53 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen 52 in die Analysepopulation eingingen.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer</p> <p>Durch abweichende Angaben im Studienbericht und im Herstellerdossier ist unklar, ob die Studie bereits beendet ist. Ein vorab geplantes Studienende ist nicht berichtet.</p> <p>Der Studienbeginn ist auf November 2015 datiert; der Datenschnitt auf August 2016. Durch das retrospektive Studiendesign bleibt jedoch unklar, ob Patienten eingeschlossen wurden, die sich während dieser Zeit in den Studienzentren in Therapie befanden oder ob in diesem Zeitraum Daten von Patienten gesammelt wurden, die in der Vergangenheit Leistungen in den Studienzentren in Anspruch genommen hatten.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Ort der Durchführung 2 Studienzentren in den USA.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Endpunkte ohne Priorisierung <ul style="list-style-type: none"> • Rachitis-Schweregrad gemäß RSS-Gesamtwert, Wert in Handgelenk und Knie • Veränderung des Rachitis-Schweregrads gemäß RGI-C-Gesamtscore, Wert in Handgelenk und Knie • Veränderung der Krümmung der unteren Gliedmaßen gemäß RGI-C • Ansprechrate gemäß RGI-C • Biochemisches Profil • Wachstum (Standhöhe, alters- und geschlechtsadjustierter z-Score, Perzentile) • Konventionelle Therapie (Alter bei Beginn, Dauer, Therapieunterbrechungen und Gründe, Therapie und Dosierungsschema zum Zeitpunkt des Röntgenbilds)
Subgruppenanalysen	Gemäß SAP waren neben Geschlecht und Alter (ohne Angabe des Grenzwertes) folgende Subgruppenanalysen vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> • RSS-Gesamtwert des ersten Röntgenbildes ($< 1,5$ oder $\geq 1,5$; $\geq 2,0$) • Alter bei Beginn der konventionellen Therapie (< 2 oder ≥ 2 Jahre)

Abkürzungen: PHEX: Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie.

Einordnung des historischen Vergleichs

Die retrospektive Beobachtungsstudie UX023-CL002 wurde für einen indirekten Vergleich zur Interventionsstudie UX023-CL201 konzipiert. Klinische Daten von XLH-Patienten unter konventioneller Therapie wurden in zwei US-amerikanischen Studienzentren gesammelt und als historische Vergleichsgruppe zu mit Burosumab therapierten Kindern der Studie UX023-CL201 dargestellt. Unklar bleibt der kalendarische Bezug der Studie: durch das retrospektive Studiendesign ist nicht ersichtlich, aus welcher Zeit die eingeschlossenen Daten stammen. Es ist sowohl möglich, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Studie aktuell in den teilnehmenden Studienzentren in Therapie befanden als auch, dass eine Therapie in der Vergangenheit stattgefunden hatte und auf vorhandene Krankenhausdaten zurückgegriffen wurde. Zum Erhebungszeitpunkt der verwendeten Daten werden durch den pU keine Angaben gemacht.

Der pU nutzt zur Darstellung des Vergleichs im Herstellerdossier die Population des Radiographic Analysis Sets, das ausschließlich aus Kindern eines der beiden teilnehmenden Studienzentren besteht. Dabei wurden als Grundlage jedoch nicht die 35 Kinder mit gepaarten Röntgenaufnahmen bestimmt, sondern die Anzahl der verfügbaren Röntgenbildpaare ($n_1 = 60$). Somit gingen einige Patienten mehrfach in die Darstellung ein. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass die Auswertungen der Röntgenbilder mittels RSS und RGI-C verblindet durchgeführt wurden und dadurch eine Charakterisierung der Ergebnisse auf der Grundlage von Daten notwendig wurde, die den gepaarten Röntgenaufnahmen (n_1) und nicht den Patienten (n) entspricht. Miteinander korrelierte, verbundene Daten sind jedoch nicht zur Darstellung als Individualdaten geeignet. Darüber hinaus fehlen für das Full Analysis Set Informationen zu relevanten Patientencharakteristika (z. B. Alter, RSS-Gesamtwert zu Baseline). Diese Informationen sind notwendig, um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen hinreichend untermauern zu können.

Aufgrund a) der mangelnden Berichtsqualität hinsichtlich der Datenerhebung und Auswahl der Studienpopulation, b) der nicht angemessenen Darstellung von verbundenen Daten als Individualdaten einer selektierten Patientengruppe und c) des fehlenden Nachweises der Vergleichbarkeit

des Full Analysis Sets zur Studienpopulation von UX023-CL201 werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		UX023-CL201	UX023-CL205	
Rachitissymptomatik mittels RSS	Morbidität	●	●	○ ¹⁾
Rachitissymptomatik mittels RGI-C		●	●	-
Knochenmineralisierung (ALP, BALP)		●	●	-
Serum-Phosphat		●	●	○ ²⁾
1,25-Dihydroxy-Vitamin D		●	●	-
TmP, GFR		●	n.e.	-
Wachstumsgeschwindigkeit		●	●	-
Anthropometrische Parameter (Körpergröße)		●	●	●
Gehfähigkeit (6MWT)		●	n.e.	●
Grobmotorische Funktion (BOT-2)		x	n.e.	●
Funktion und Schmerzen (POSNA-PODCI)		●	n.e.	○ ³⁾
SF-10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	n.e.	○ ⁴⁾
UE, SUE	Sicherheit	●	●	●

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.
- x Entgegen der Einschätzung des pU wird der Endpunkt als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

¹⁾ Rachitissymptomatik mittels RSS ist der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL201 und wird für diese Studie ergänzend dargestellt. Für die Studie UX023-CL205 wird der Endpunkt nicht dargestellt, da dieser als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet wird.

²⁾ Serum-Phosphat ist der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL205 und wird für diese Studie ergänzend dargestellt. Für die Studie UX023-CL201 wird der Endpunkt nicht dargestellt, da dieser als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet wird.

³⁾ Aufgrund einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und Einschränkungen in den psychometrischen Eigenschaften sind die Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt (s. Tabelle 7).

⁴⁾ Aufgrund von Einschränkungen in den psychometrischen Eigenschaften sind die Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt (s. Tabelle 8).

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALP: Alkalische Phosphatase; BALP: knochenspezifische alkalische Phosphatase; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; n.e.: nicht erhoben; POSNA-PODCI: Pediatric Orthopedic Society of North America- Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; SF-10: Short Form Health Survey-10 for Children; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; TmP: maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat.

Der Einschätzung des pU, dass die Endpunkte Rachitissymptomatik mittels RGI-C, Knochenmineralisierung (alkalische Phosphatase [ALP], knochenspezifische alkalische Phosphatase [BALP]), Serum-Phosphat, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, TmP (maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat), GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Wachstumsgeschwindigkeit patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet seien, konnte nicht gefolgt werden:

- Als rein radiologischer Endpunkt ist der RGI-C per se nicht patientenrelevant. Der pU legt keine Nachweise vor, die den RGI-C als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt validieren. Damit bleibt die Patientenrelevanz unklar. Ergebnisse der Erhebung werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.
- Die Laborparameter ALP, BALP, Serum-Phosphat, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, TmP und GFR stellen keine validierten Surrogate für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität dar. Sie werden aus diesem Grund in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Eine Ausnahme bildet Serum-Phosphat als primärer Endpunkte der Studie UX023-CL205, der ergänzend dargestellt wird.
- Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße pro Zeiteinheit erfasst. Die Rate des Wachstums ist jedoch kein Ausdruck der Symptomlinderung und bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für den Patienten ab. Zudem fehlt ein altersadjustierter Referenzstandard, durch den eine entsprechende Interpretation zum Ausmaß einer Verbesserung oder Verschlechterung möglich wäre. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße ist in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe und Liegelänge erfasst. Wachstumsgeschwindigkeit bietet darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse, sodass diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wird.

Entgegen der Einschätzung des pU wird die Erhebung der grobmotorischen Funktion mittels BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition) als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt (s. Tabelle 7).

Die Ergebnisse der Erhebung der Patient Reported Outcomes (PRO) mittels POSNA-PODCI (Pediatric Orthopedic Society of North America – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) und SF-10 (Short Form Health Survey-10 for Children) werden als patientenrelevant eingestuft, jedoch aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung bzw. den psychometrischen Eigenschaften der Instrumente in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Ausführliche Informationen hierzu können zum POSNA-PODCI Tabelle 7 entnommen werden, zum SF-10 der Tabelle 8.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt einen historischen Vergleich zur Studie UX023-CL201 in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie (UX023-CL002) vor. Aufgrund der oben dargelegten Unsicherheiten wird dieser Vergleich als hochgradig verzerrt eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Verbesserung der Rachitissymptomatik mittels RSS
Operationalisierung	<p>Die Rickets Severity Scale (RSS) wurde in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 eingesetzt, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und der Knie die Rachitisschwere auf einer Skala von 0–10 zu bewerten.</p> <p>Die RSS wurde von Thomas Thacher ursprünglich zur Bewertung der ernährungsbedingten Rachitis entwickelt und berücksichtigt das Ausmaß des metaphysären Ausfransens und der Becherung an Knien und Handgelenken sowie den Anteil der betroffenen Wachstumsplatte. Der Gesamtscore setzt sich aus dem Handgelenks-Score (maximal 4 Punkte) und dem Knie-Score (maximal 6 Punkte) zusammen. Am Knie weist die RSS-Methodik dem Score am Femur und Schienbein einen Multiplikatorfaktor zu: 0,5, wenn ein oder kein Kondylus oder Plateau betroffen ist, und 1,0, wenn zwei Kondylen oder Plateaus betroffen sind. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.</p> <p>In Studienberichten der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 wird beschrieben, dass eine modifizierte Version der RSS eingesetzt wurde. Im Herstellerdossier [14] legt der pU dar, dass RSS-Scores für XLH-Patienten aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsausprägung von XLH-bezogener und ernährungsbedingter Rachitis in der Regel niedriger ausfallen. Bei XLH-Röntgenbildaufnahmen werden laut pU 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 des RSS-Gesamtwert in XLH liegt laut pU daher zwischen 0 und 6,5 und spiegelt nur den epiphysären / distalen metaphysären Anteil der XLH-typischen Skelettanomalien wider.</p> <p>Die Auswertung der Röntgenbilder und Bestimmung der RSS erfolgte für beide Studien zentral durch den Entwickler der RSS (Dr. Thomas Thacher). Dr. Thacher wurde von der zentralen Bildgebungseinrichtung ohne direkten Bezug zum pU beauftragt. Eine Charta wurde entwickelt, um die Röntgenaufnahmen in jedem Studienzentrum zu standardisieren. Darüber hinaus wurde ein Handbuch entwickelt, das Anweisungen zur Standardisierung des Ratingverfahrens enthält.</p> <p>Dem Auswerter wurden die bilateralen Röntgenaufnahmen der Handgelenke oder Knie in zufälliger Reihenfolge und verblindet bezüglich Therapiestatus und Aufnahmezeitpunkt vorgelegt. Die Seite mit der stärksten Symptomausprägung wurde ausgewählt und der zugehörigen Aufnahme ein RSS-Score für Handgelenk oder Knie zugewiesen. Der RSS-Score stellt somit den schlechtesten Wert der beiden Körperseiten dar.</p> <p>In der Studie UX023-CL201 wurden zusätzliche Röntgenbilder als Kontrolle in zufälliger Reihenfolge in den Datensatz eingepflegt. Dies waren einerseits Röntgenaufnahmen von Studienteilnehmern, die vor der Studienteilnahme erstellt wurden, und andererseits von Patienten der retrospektiven Beobachtungsstudie UX023-CL002.</p> <p>Jede Bewertung wurde zum Zeitpunkt des Ratings in ein elektronisches Datenerfas-</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>sungssystem eingegeben und elektronisch an eine zentrale Bildgebungseinrichtung übermittelt. Die Ergebnisse konnten nach der Einreichung nicht mehr aus dem System abgerufen werden. Der Auswerter wurde zuvor in der Verwendung der Bewertungssoftware geschult.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Studie UX023-CL201: Baseline und in den Studienwochen 40, 64, 88 und 160 (oder Vorzeitiger Abbruch) Studie UX023-CL205: Baseline und in den Studienwochen 40 und 64 (oder Vorzeitiger Abbruch)</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Der Umfang der vom pU dargelegten Modifikationen der RSS kann nicht vollumfänglich nachvollzogen werden.</p> <p>Validität: Zum Nachweis der Validität der RSS führt der pU eine Studie von Thacher et al. [21] an. Die Studie wurde mit 67 nigerianischen Kindern mit klinischen Deformationen aufgrund von ernährungsbedingter Rachitis durchgeführt. Das mittlere Alter betrug 4,5 Jahre (SD: keine Angabe). Zur Validierung der RSS wurden 67 bilaterale Röntgenaufnahmen von Handgelenken und Knien verwendet. Vier geschulte Ärzte bewerteten die Röntgenbilder jeweils zweifach hinsichtlich Ausmaß des metaphysären Ausfransens und der Becherung an Knien und Handgelenken sowie dem Anteil der betroffenen Wachstumsplatte. Ergebnisse der Bewertung in Form von Lageparametern der Scores sind nicht berichtet. Es zeigte sich für die RSS eine gute Intrarater-Reliabilität $r \geq 0,84$ und Interrater-Reliabilität (ICC=0,82). Eine moderate Korrelation konnte zwischen RSS und alkalischer Phosphatase im Serum nachgewiesen werden ($r=0,58$). Es liegen keine weiteren Informationen zur Validität oder klinischen Relevanzschwelle vor. Zu der in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 verwendeten, modifizierten RSS kann abschließend keine Einschätzung zur Eignung getroffen werden. Es wurden keine Unterlagen zur Validität der modifizierten RSS eingereicht. Eine wissenschaftliche Untermauerung der Modifikationen für XLH-Patienten fehlt.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Als rein radiologischer Endpunkt, ist die RSS per se nicht patientenrelevant. Der pU legt keine Nachweise vor, die die RSS als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt validieren. Damit bleibt die Patientenrelevanz unklar. Da es sich bei der RSS um einen primären Endpunkt der Studie UX023-CL201 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Für die Studie UX023-CL205 wird der Endpunkt nicht berücksichtigt, da dieser als nicht bewertungsrelevant zur Einschätzung des Zusatznutzens erachtet wird.</p>
Endpunkt	Anthropometrische Parameter (Körpergröße)
Operationalisierung	<p>Das Wachstum wurde in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 durch die Veränderungen der Stehhöhe (bzw. der Liegelänge in der Studie UX023-CL205) und der Perzentile vor und nach der Behandlung gemessen. In der Studie UX023-CL205 wurde bei Kindern < 2 Jahren oder bei Kindern, die nicht in der Lage oder nicht bereit waren, für die Messung zu stehen, die Liegelänge erhoben.</p> <p>Für die beobachteten Werte wurden z-Scores ermittelt, welche die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten widerspiegeln.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Die Vergleichsdaten der z-Scores basieren auf einer repräsentativen Stichprobe gesunder Kinder in den USA (= Wachstumscharts des Centers for Disease Control and Prevention) und sind nicht spezifisch für Kinder mit besonderen Behandlungsanforderungen [13].</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Studie UX023-CL201: Baseline und in den Studienwochen 16, 24, 40, 56, 64, 88, 112, 136 und 160 (oder Vorzeitiger Abbruch) Studie UX023-CL205: Baseline und in den Studienwochen 12, 24, 40 und 64 (oder Vorzeitiger Abbruch).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, welche Maßnahmen zur Vermeidung von Messfehlern (z. B. wiederholte Messungen) und zur Standardisierung der Messungen in den Studienzentren eingesetzt wurden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die anthropometrischen Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die ermittelten z-Scores basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Gehfähigkeit (6MWT)
Operationalisierung	<p>Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde in der Studie UX023-CL201 nach den Vorgaben der American Thoracic Society (ATS) [1] von einem geschulten Kliniker durchgeführt. Patienten wurden angewiesen, eine vorher abgemessene Strecke über 6 Minuten (wiederholt) zu laufen. Die zurückgelegte Strecke wurde nach Ablauf der 6 Minuten in Metern erfasst.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Screening, Visite 1 (zu Übungszwecken), Baseline (Woche 0), Studienwoche 16, 24, 40, 64, 88 und 160 sowie innerhalb von 3 Monaten bei vorzeitigem Beendigung der Studie.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt offen, ob die Operationalisierung nach den Empfehlungen der ATS-Richtlinie vollumfänglich durchgeführt werden konnte. Details zur Gestaltung des Parcours (Länge, Oberfläche, Lage, ...), der Wahl des klinischen Personals (Messung durch die gleiche Person), Tageszeit der Messung sowie mögliche Unterschiede in der Durchführung in Abhängigkeit des Alters der Patienten erscheinen hier relevant.</p> <p>Validität: Der 6MWT wurde entwickelt zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness [1]. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren. Untersuchungen zur Testgüte liegen bei Patienten mit XLH nicht vor. Jedoch wird davon ausgegangen, dass bei Einhaltung der Vorgaben der ATS-Richtlinie, valide Testergebnisse bei Patienten mit XLH erzielt werden können. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des 6MWT ist bei qualitätssichernden Maßnahmen hoch. Zu diesen Maßnahmen gehören z. B. Schulungen des Untersuchers, standardisierte Formulierungen der Ermutigungen nach bestimmten Zeiteinheiten, Messung durch den gleichen Untersucher, ein bis zwei Probetestläufe.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>In der ATS-Richtlinie werden zudem mehrere potentielle Einflussfaktoren bzw. Quellen für Variation der Testergebnisse des 6MWT genannt. Hierzu zählen zum einen Patientencharakteristika (Alter, Körpergröße und -gewicht, Geschlecht) als auch äußere Faktoren wie Motivation, Schulung des Untersuchenden und Erfahrung der Patienten mit dem 6MWT. Wird eine Veränderung der körperlichen Fähigkeiten durch den 6MWT ermittelt, sollten mögliche Einflussfaktoren konstant gehalten werden, um eine potentielle Veränderung der Gehstrecke auf den zu untersuchenden Faktor, in diesem Fall auf die Studienmedikation, zurückführen zu können.</p> <p>Gegenwärtig existieren Untersuchungen zur MID des 6MWT in unterschiedlichen Patientenpopulationen, welche zu heterogenen Ergebnissen gelangen [2,19,20]; Untersuchungen bei XLH-Patienten liegen nicht vor. Zu diesem Zeitpunkt kann keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden, ob eine relative Veränderung (z. B. Prozentwert vom Baselinewert) und/oder absolute Veränderung der Gehstrecke (in Metern) eine klinisch relevante Veränderung adäquat abbilden. Es ist davon auszugehen, dass eine Schwelle für klinisch relevante Veränderungen der 6MWT-Gehstrecke erkrankungs- bzw. populationspezifisch abzuleiten ist, wobei Art der Erkrankung, Erkrankungsschwere als auch individuelle Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Anthropometrie relevanten Einfluss auf die klinische Relevanzschwelle haben können.</p> <p>Der pU plant einen Vergleich zu Normwerten, die aus einer Untersuchung von 3- bis 11-Jährigen gesunden Kindern/Jugendlichen [10] stammen. Diese Kinder absolvierten einen modifizierten 6MWT mithilfe eines Messgeräts (Messrad), welches den ständigen Fortschritt/Erfolg als Länge der zurückgelegten Strecke anzeigte. Es ist unklar, inwiefern diese Modifizierung der Durchführung des 6MWT die konkret zurückgelegte Gehstrecke beeinflusste. So kann eine Steigerung der Motivation in der direkten Rückmeldung der zurückgelegten Gehstrecke vermutet werden. Durch die Messung der Gehstrecke durch mitgeführtem Messrad kann zudem eine Abweichung zur üblichen Messung der Gehstrecke entstehen. Wie groß diese Abweichung insbesondere bei Kindern ist, die evtl. aufgrund des Alters die Testanweisungen nicht vollständig erfüllen, ist unklar. Vor diesem Hintergrund wird der vorgeschlagene Vergleich der Ergebnisse zu den Normwerten als nicht valide erachtet und kritisch gesehen.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>In der Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse des 6MWT berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Grobmotorische Funktion (BOT-2)
Operationalisierung	<p>In der Studie UX023-CL201 wurde der Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition (BOT-2) eingesetzt, um die motorische Entwicklung der Patienten im Studienverlauf zu erheben.</p> <p>Der BOT-2 [3] misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren auf vier Skalen mit jeweils 2 Untertests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feinmotorische Steuerung (15 Items) <ul style="list-style-type: none"> ○ Feinmotorische Genauigkeit (7 Items) ○ Feinmotorische Integration (8 Items) • Handkoordination (12 Items) <ul style="list-style-type: none"> ○ Handgeschicklichkeit (5 Items) ○ Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten) (7 Items) • Körperkoordination (16 Items) <ul style="list-style-type: none"> ○ Beidseitige Koordination (7 Items) ○ Gleichgewicht (9 Items)

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Kraft und Gewandtheit (10 Items) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schnelligkeit und Geschicklichkeit (5 Items) ○ Kraft (5 Items). <p>In der Studie UX023-CL201 wurden nur die Skala „Kraft und Gewandtheit“ mit deren zwei Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ verwendet.</p> <p>Der Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ setzt sich aus den folgenden Einzeltests zusammen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shuttle-Run-Test, 2. Seitwärtsgehen auf dem Schwebebalken, 3. einbeiniger Sprung aus dem Stand, 4. einbeiniger Seitensprung und 5. zweibeiniger Seitensprung. <p>Die maximale Punktzahl für den Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ beträgt 52 Punkte.</p> <p>Die Komponenten des Untertests „Kraft“ sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weitsprung aus dem Stand, 2. Knie- oder Liegestütze, 3. Sit-ups, 4. Wall-Sit-Test und 5. V-Up-Test. <p>Die maximale Punktzahl für diesen Untertest beträgt 42 Punkte.</p> <p>Es werden die Rohwerte der einzelnen Schnelligkeits-, Beweglichkeits- und Krafttests summiert und in Relation zu durchschnittlichen Werten gleichaltriger Kinder angegeben. Dies erfolgt in Form von Perzentilen und normierten Skalenwerten. Die Skala „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ ist auf $M = 50$ ($SD: 10$) normiert, die Untertests hingegen auf $M = 15$ ($SD: 5$).</p> <p>Die Basis dieser Skalierung wurde in einer Stichprobe von 1.520 US-amerikanischen Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 21 Jahren ermittelt. Die Zusammensetzung der Population entsprach repräsentativen Erhebungen aus den Jahren 2001 und 2004. Eingeschlossen wurden Kinder mit unterschiedlichen Einschränkungen, welche u. a. verschiedene Entwicklungsstörungen und Lernschwächen umfassten. Von der gesamten Stichprobe hatten 168 einen sonderpädagogischen Status [5].</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Baseline, Studienwoche 16, 24, 40 und 64 (oder Vorzeitiger Abbruch).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Die pU legt die Rationale der Auswahl von 2 der 8 Untertests nicht dar. Unklar bleibt, welche Maßnahmen eingesetzt wurden, um die Testbedingungen in den Studienzentren zu standardisieren.</p> <p>Der pU gibt keine Informationen zur Berechnung der normierten Skalenwerte. Es wird davon ausgegangen, dass die Konvertierung entsprechend der Angaben aus [5] auf Basis der US-amerikanischen Referenzpopulation erfolgte.</p> <p>Validität: Die Interrater Reliabilität des BOT-2 wurde an 47 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren untersucht [5]. Weitere Angaben zu Charakteristika dieser Population fehlen. Es wurde eine hohe Übereinstimmung zwischen geschulten Testleitern für alle Untertests gezeigt ($r > 0,86$). Ergebnisse bezüglich Test-Retest-Reliabilität mit 134 Kindern deuten darauf hin, dass für die Skalen „Feinmotorische Steuerung“, „Handkoordination“ sowie „Körperkoordination“ und ihre Untertests leichte Trainingseffekte auftreten ($r < 0,8$ bei 16 von 18 Korrelationen), während eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität für die Skala „Kraft und Gewandtheit“ und ihre Untertests gezeigt wurde ($r > 0,8$). Untersuchungen zur internen Konsistenz mit 1.520 Kindern der US-amerikanischen Stichprobe wiesen eine hohe Konsistenz für den Gesamtscore nach ($r = 0,93$). Die</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>interne Konsistenz der Einzelskalen wird zwischen 0,60 bis 0,92 angegeben, wobei eine Zuordnung der Werte zur entsprechenden Skala fehlt.</p> <p>Der BOT-2 konnte zwischen Kindern mit klinischen Symptomen (entwicklungsbedingte Koordinationsstörungen, leichte bis mittelschwere geistige Behinderung, hochfunktionaler Autismus oder Asperger-Syndrom) und gesunden Kindern unterscheiden. Konvergente Validität wurde durch den Vergleich mit ähnlichen bzw. Vorläufer-Instrumenten beschrieben (PDMS-2: $r = 0,73$; BOTMP: $r = 0,80$). Moderate Korrelationen zeigten sich für die Skala „Kraft und Gewandtheit“ (PDMS-2: $r = 0,75$; BOTMP: $r = 0,69-0,73$).</p> <p>Untersuchungen der Änderungssensitivität liegen nicht vor.</p> <p>Patientenrelevanz:</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Allerdings ist unklar, ob tatsächliche Änderungen der grobmotorischen Funktion im Studienverlauf über den BOT-2 abgebildet werden können. Zudem fehlen klinische Relevanzschwellen für XLH-Patienten, sodass die Relevanz von Veränderungen der BOT-2-Skala „Kraft und Gewandtheit“ unklar bleibt.</p>
Endpunkt	Funktion und Schmerzen (POSNA-PODCI)
Operationalisierung	<p>In der Studie UX023-CL201 wurde das Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI) eingesetzt, um Veränderungen der funktionellen Gesundheit zu messen.</p> <p>POSNA-PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten teilzunehmen. Es wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt.</p> <p>Das Instrument besteht aus den folgenden Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktion Gesamt und Wohlbefinden <ul style="list-style-type: none"> ○ Funktion der oberen Extremitäten ○ Sport / körperliche Funktion ○ Transfer und Mobilität ○ Schmerz/Wohlbefinden • Glück und Zufriedenheit • Erwartungen <p>Alle Subskalen werden laut pU aus dem Durchschnitt der Item-Werte als ein Gesamtscore zwischen 0 bis 100 berechnet. Die globale Funktionskala wird aus dem Durchschnitt der Item-Werte der vier Funktionskalen zusammensetzt. Niedrigere Werte drücken eine stärkere Beeinträchtigung aus, höhere eine geringe Belastung.</p> <p>In der Studie UX023-CL201 wurden nur die Subskalen „Funktion Gesamt und Wohlbefinden“ und „Glück und Zufriedenheit“ erhoben; die Subskala „Erwartungen“ wurde nicht abgefragt.</p> <p>Laut SAP füllten bei Kindern ≤ 10 Jahren zu Baseline die Eltern die Elternversion des POSNA-PODCI-Fragebogens aus. Kinder, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns 11 Jahre alt waren, füllten die Fragebogenversion für Heranwachsende selbstständig aus.</p> <p>Laut Studienprotokoll und Studienbericht füllte hingegen bei allen Studienteilnehmern eine Betreuungsperson den Fragebogen aus (≤ 10 Jahre zu Baseline die Version für Kinder; > 10 Jahre die Version für Heranwachsende). Wenn möglich, sollte der gleiche Betreuer die Bewertung während der gesamten Studie durchführen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Baseline und Studienwoche 24, 40, 64, 88 und 160 (oder Vorzeitiger Abbruch).</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Der pU lässt offen, warum die Subskala „Erwartungen“ des Fragebogens nicht erhoben wurde.</p> <p>Die Bildung der Skalen-Scores kann nicht nachvollzogen werden. Nach eigenen Recherchen besteht der Fragebogen aus 4- und 5-Punkt-Likert-Skalen, in denen Ausprägungen und Häufigkeiten abgefragt werden, sowie Items, die mit „Ja“ beantwortet werden können. Anweisungen zur Berechnung von Scores konnten nicht identifiziert werden. Der pU verweist in SAP und Studienprotokoll auf externe Webseiten, wobei die Links nicht mehr aktiv sind.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Angaben zur Administration des Fragebogens im SAP und im Studienbericht/Studienprotokoll ist unklar, ob für alle Patienten die Version zur Fremdbeurteilung eingesetzt wurde. Darüber hinaus ist nicht ersichtlich, ob für Kinder, die erst im Laufe der Studie 11 Jahre alt wurden, ab 11 Jahren der pädiatrische Fragebogen oder der Fragebogen für Heranwachsende verwendet wurde.</p> <p>Validität:</p> <p>Die Validität des POSNA-PODCI wurde anhand von 470 Kindern im Alter von 2–18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen untersucht [4].</p> <p>Der Test zeigte eine gute Reliabilität: Die Cronbachs-alpha-Werte für interne Konsistenz variierten zwischen 0,76 für die Glück- und Zufriedenheitsskala und 0,92 für die Funktionsskala „Obere Extremitäten“ des Kinderfragebogens. Im Elternfragebogen lagen die Werte zwischen 0,82 der Glück- und Zufriedenheitsskala und 0,95 für die Transfer- und Mobilitätsskala des Elternfragebogens. Die Werte für interne Konsistenz des Kinderfragebogens waren generell geringer als die des Elternfragebogens. Test-Retest-Reliabilität war am niedrigsten in der Glück- und Zufriedenheitsskala der Elternversion mit Pearson's $r = 0,71$, gefolgt von der Skala „Erwartungen“ der Kinderversion ($r = 0,76$) [4].</p> <p>Allgemein schätzten sich die Kinder auf den Funktionsskalen und der Glück- und Zufriedenheitsskala höher ein als ihre Eltern. Eltern äußerten hingegen höhere Erwartungen an eine Therapie als ihre Kinder [4].</p> <p>Die Konstruktvalidität des POSNA-PODCI wurde durch einen Vergleich mit einer ärztlichen Einschätzung der globalen Funktion, der Einschränkung durch Schmerzen und des Schweregrades ausreichend beschrieben. Die stärksten Korrelationen wurden zwischen der ärztlichen Einschätzung der globalen Funktion und der globalen Funktionsskala des POSNA-PODCI, der Skala „physische Funktion der oberen Extremitäten“, der Skala „Sport / körperliche Funktion“ und der Skala „Transfer und Mobilität“ gefunden. Anhand der POSNA-Skalen war eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden und zwischen der Beteiligung der oberen oder unteren Extremitäten möglich [4].</p> <p>Die Änderungssensitivität wurde einerseits untersucht, indem Patienten, Eltern und Ärzte dieser Stichprobe mit Hilfe einer 5-Punkt-Likert-Skala gefragt wurden, ob sich Patienten verbessert oder verschlechtert haben bzw. unverändert geblieben sind (Transition-Scores). Anschließend wurde verglichen, welcher Patienten-Score am besten mit dem Transition-Score korreliert. Änderungen der Item-Werte der POSNA-PODCI-Elternversion korrelierten nicht mit der Einschätzung der Eltern ($r = -0,01-0,07$) und der Ärzte ($r = -0,08-0,22$). Die Korrelation der Transition-Scores zwischen Arzt und Eltern für 170 Kindern war $r = 0,11$ ($p = 0,17$), was darüber hinaus auf mangelnde Übereinstimmung zwischen der Einschätzung der Ärzte und Eltern hinweist. Werte für Veränderungen waren in der Version für Heranwachsende hingegen leicht besser korreliert mit den Transition-Scores der Jugendlichen ($r = 0,01-0,46$) und Ärzte ($r = -0,08-0,45$), wobei die Korrelationen auch immer noch unzureichend waren [4].</p> <p>Als eine weitere Möglichkeit, Änderungssensitivität zu beurteilen, wurde eine Gruppe von Patienten ausgewählt, die sich voraussichtlich über einen Zeitraum von sechs Monaten (bei schweren oder mittelschweren Problemen oder bei geringer Funktion zu Baseline) verbessern. Als besonders änderungssensitiv wurde die Skala mit dem größten t-Wert bestimmt, d. h. die Skala, in der sich die mittlere Differenz der Messwerte am</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>größten unterschied. Der größte Wert wurde in der globalen Funktionsskala der Elternversion beobachtet, gefolgt von der „Schmerz/Wohlbefinden“-Funktionsskala. Die Werte der Version für Heranwachsende lagen insgesamt unter denen der Elternversion [4].</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Beeinträchtigung im täglichen Leben und Schmerzen werden daher als patientenrelevante Endpunkte bewertet.</p> <p>Auch wenn keine Informationen zur Validität des POSNA-PODCI bei Kindern mit XLH vorliegen, wird grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der psychometrischen Eigenschaften mit geringen Einschränkungen der Validität ausgegangen. Dabei ist zu beachten, dass die Fragebogenversionen für Eltern und Heranwachsende unterschiedliche psychometrische Eigenschaften zeigten.</p> <p>Die Änderungssensitivität zeigte sich mit dem Anker der direkten Einschätzung von Veränderungen als unzureichend, sodass Änderungen im Studienverlauf mit dem Instrument nicht annehmbar valide erfasst werden konnten. Die Bestimmung der Änderungssensitivität mittels t-Wert wird als nicht ausreichender Nachweis einer Änderungssensitivität in Anbetracht der schlechten Ergebnisse aus der Untersuchung über die direkte Einschätzung angesehen.</p> <p>Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des POSNA-PODCI in der Studie UX023-CL201 nicht berücksichtigt. Zudem ergeben sich aus der unklaren Operationalisierung weitere Unsicherheiten, die diese Vorgehensweise begründen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-10)
Operationalisierung	<p>Der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern. Er wurde in der Studie UX023-CL201 eingesetzt.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 9 Items, wobei Item 2 Einschränkungen während zwei unterschiedlichen Aktivitäten abfragt. Items 1, 2a, 2b, 3 und 5 bilden den körperlichen Gesamtscore (PHS-10), Items 4 und 6 bis 9 den psychischen Gesamtscore (PSS-10). Höhere Werte stellen eine bessere Lebensqualität dar. Die Items des PHS-10 fragen den allgemeinen Gesundheitszustand, Einschränkungen durch Gesundheitsprobleme und Schmerzen ab. Items des PSS-10 bilden Einschränkungen durch psychische Probleme, Verhaltensauffälligkeiten, Zufriedenheit und Freundschaft ab. Der Bezugsraum umfasst 4 Wochen.</p> <p>Laut Studienunterlagen sollte jeder Versuch unternommen werden, den Fragebogen im Studienverlauf durch den gleichen Elternteil ausfüllen zu lassen.</p> <p>Die Skalenwerte wurden so standardisiert, dass eine Punktzahl von 50 dem Durchschnittswert in einer Stichprobe aus gesunden Kindern und einem ergänzenden Sample mit Kindern mit Behinderungen und chronischen Erkrankungen entspricht.</p> <p>Die Auswertung des SF-10 erfolgte entsprechend der 2007 veröffentlichten Methodik [18].</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Baseline, Studienwoche 24, 40, 64 88 und 160 (oder Vorzeitiger Abbruch).</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Zur Entwicklung des ursprünglichen SF-10 wurde mindestens ein Item jeder Skala des Child Health Questionnaire - Parent Form 50 (CHQ-PF50) ausgewählt. Ausgenommen hiervon war die Skala „Wirkung der Familie und Eltern“, da diese sich auf die Auswirkungen der Kindesgesundheit auf die gesamte Familie konzentriert, nicht auf die Gesundheit des Kindes selbst. Items, die in Modellberechnungen am besten den CHQ-PF50-Score vorhersagen konnten, wurden anschließend für die finale Version des SF-10 ausgewählt. Dafür wurden die Ergebnisse einer Stichprobe von 369 Eltern/ Erziehungsberechtigten eines Kindes zwischen 5 und 18 Jahren aus einer Querschnitterhebung verwendet (NSFHS-Sample). Zudem wurden aus diesem Studiensample Daten zur Untersuchung der Reliabilität und Validität des ursprünglichen SF-10 genutzt. Die diskriminante Validität des originalen SF-10 wurde in der NSFHS-Stichprobe untersucht. Im Handbuch aus dem Jahr 2007 [18] wird mit Verweis auf eine demnächst erscheinende Veröffentlichung beschrieben, dass der SF-10 zwischen Gruppen mit bekannten Gesundheitsproblemen unterscheiden konnte. Psychometrische Gütekriterien wurden darüber hinaus in einem weiteren Studiensample mit 187 Eltern mit Asthma-erkrankten Kindern untersucht (AOMS-Sample). Laut Handbuch konnte anhand des SF-10 zwischen Kindern mit verschiedenen Asthma-Schweregraden unterscheiden. Die zitierte Veröffentlichung konnte jedoch nicht aufgefunden werden.</p> <p>Ein Jahr nach Veröffentlichung der Entwicklung und Validierung des ursprünglichen SF-10 erschien eine überarbeitete Version des SF-10. Änderungen betreffen den Austausch von 4 Items zur Einschätzung der globalen Gesundheit, des Selbstwertgefühls und Zufriedenheit (insgesamt und in Bezug zu Freundschaften). Begründet werden diese Änderungen mit Erfahrungen aus der laufenden Forschung [18].</p> <p>In den Studienunterlagen der Studie UX023-CL201 wird das Handbuch der finalen Fragebogen-Version als Grundlage der Erhebungen zitiert.</p> <p>Der finale Fragebogen wurde in einem für die USA repräsentativen Studiensample mit 3.563 Kindern zwischen 5 und 17 Jahren validiert. Die Teilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip den Fragebogen auf unterschiedlichem Wege (Post: N=1.284; Internet: N=2.279). Alle Items korrelierten signifikant höher mit ihrer zugeordneten Skala als mit der alternativen Skala ($r > 0,4$). Die Korrelationen variierten nicht zwischen den Administrationswegen für die PHS-10 (Post: $r = 0,42-0,65$; Internet: $r = 0,47-0,65$) und für die PSS-10 (Post: $r = 0,58-0,67$; Internet: $r = 0,62-0,72$). Die interne Konsistenz war mit $\alpha > 0,7$ akzeptabel (PHS-10: Gesamte Stichprobe $\alpha = 0,76$; PSS-10: Gesamte Stichprobe $\alpha = 0,83$). Weitere Untersuchungen der psychometrischen Güte fehlen.</p> <p>Es liegen keine Untersuchungen zum SF-10 bei XLH-Patienten vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich sowohl für den ursprünglichen als auch den finalen SF-10 ein intransparenter Entwicklungsprozess, der so zu starken Einschränkungen der Inhaltsvalidität führt. Akzeptable interne Konsistenz und Konstruktvalidität konnten für den finalen SF-10 gezeigt werden. Weitere Untersuchungen zur Reliabilität und Validität der finalen Version fehlen. Gerade in Anbetracht der Fremdadministration wären Untersuchungen der Interrater-Reliabilität angezeigt.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden als ein Schwerpunkt patientenrelevanter Endpunkte erachtet. Durch die nicht nachvollziehbare Darstellung der Fragebogenentwicklung kann jedoch beim SF-10 nicht davon ausgegangen werden, dass tatsächlich für Patienten relevante Aspekte der gesundheitsbezogenen</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Lebensqualität erfasst werden.</p> <p>Ob tatsächliche Veränderungen über das Instrument abgebildet werden können, ist durch fehlende Untersuchungen der Änderungssensitivität offen. Zudem ist die Objektivität der erfassten Merkmale durch die Eltern nicht untersucht. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das mit dem Gebrauch des Medikaments in Verbindung steht. Eine UE kann daher jedes nachteilige und unerwünschte Symptom (z. B. auch ein abnormaler Laborbefund) oder jede Erkrankung sein, die zeitlich mit der Verwendung des Arzneimittels verbunden ist, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht oder nicht.</p> <p>UE wurden bei allen Visiten und im gesamten Studienverlauf gemäß MedDRA (Version 18.1) erhoben. Alle UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe des Studienmedikaments aufgezeichnet. Bei jedem Besuch wurden Patienten zu neuen oder bestehenden UE seit dem letzten Besuch befragt.</p> <p>Sofern angemessen, wurden klinisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline-Werten bei Untersuchungen, Vitalparametern, klinischen Laborparametern, Nierenultraschall, GFR, ECHO und EKG als UE erfasst.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das nach Einschätzung des Studienarztes oder des pU folgende Auswirkungen hatte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod, • lebensbedrohliches UE • stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes, • anhaltende oder erhebliche Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen auszuführen, • angeborene Anomalie/Geburtsstörung. <p>Krankenhausaufenthalte, die vor der Studienteilnahme geplant waren (z. B. für optionale Operationen), wurden nicht als SUE betrachtet. Krankenhausaufenthalte aufgrund von Vorerkrankungen, die nach Eintritt in die Studie geplant wurden, galten als SUE.</p> <p>Medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht sofort lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten, konnten zudem als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie einen Studienteilnehmer gefährden oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</p> <p><u>Schweregrad von UE</u></p> <p>Soweit möglich wurde der Schweregrad der UE anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) bewertet.</p> <p>Wenn ein UE nicht nach CTCAE bewertet werden konnte, sollte es als mild, mäßig, schwer, lebensbedrohlich oder Tod unter Verwendung der folgenden Definitionen eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild (Klasse 1): Wahrnehmung von Symptomen, aber leicht verträglich und wenig störend und verursachen nicht eine Steigerung des zeitlichen Aufwands normaler Aktivitäten. Symptome erfordern keine Therapie oder eine medizinische

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Beurteilung; Anzeichen und Symptome sind vorübergehend.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig (Klasse 2): Symptome führen zu geringen Unannehmlichkeiten oder Sorgen und können tägliche Aktivitäten stören, werden aber in der Regel durch einfache therapeutische Maßnahmen behandelt. • Schwer (Klasse 3): Symptome unterbrechen den normalen Tagesablauf und führen in der Regel zu einer systemischen medikamentösen Therapie oder einer anderen Behandlung; sie führen in der Regel zu Handlungsunfähigkeit. • Lebensbedrohlich (Klasse 4): Ereignisse, die den Studienteilnehmer einer unmittelbaren Todesgefahr aussetzen oder handlungsunfähig machen. • Tod (Klasse 5): Ereignisse, die zum Tode führen. <p><u>UE von besonderem Interesse</u> Im SAP vordefinierte Ereignisse von besonderem Interesse waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen an der Injektionsstelle: definiert durch Preferred Terms im MedDRA-Oberbegriff (high level term, HLT) "Reaktion an der Injektionsstelle". • Hypersensibilität: definiert durch relevante Preferred Terms im standardisierten MedDRA-Query (SMQ) für "Hypersensibilität". • Hyperphosphatämie: definiert durch Preferred Terms "Hyperphosphatämie" und "Blutphosphat erhöht". • Ektopische Mineralisierung: Da kein SMQ laut pU verfügbar ist, wurde das UE mit Hilfe einer MedDRA-Suche von „Mineralisierung“ definiert. • Gastrointestinale UE: definiert durch SMQ "Gastrointestinale unspezifische Entzündungen und dysfunktionelle Zustände". • Restless-Legs-Syndrom: definiert durch die Preferred Terms "Restless-Legs-Syndrom", "Restlessness", "Akathisia", "Sinnesstörungen", "Psychomotorische Hyperaktivität", "Gliederschmerzen", "Neuromuskuläre Schmerzen" und "Formation".
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Der Endpunkt wird als valide einschätzt.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab eingeschlossen.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Die pivotale Studie UX023-CL201 ist eine zweiarmige, randomisierte, offene Phase-II-Dosisfindungsstudie zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten (5 bis 12 Jahre) mit XLH. Der primäre Endpunkt ist „Veränderung des RSS-Gesamtwertes zwischen Baseline und Studienwoche 40“. Bewertungsrelevant ist nur der Behandlungsarm, in welchem Burosumab im Q2W-Intervall verabreicht wurde.

Die ebenfalls pivotale Studie UX023-CL205 ist eine offene, einarmige Phase-II-Studie mit Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren mit XLH, die therapienaiv sind oder zuvor eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben. Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Burosumab. Primärer Endpunkt ist die „Veränderung des Phosphatwertes im Serum zwischen Baseline und Studienwoche 40“.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung der Studie UX023-CL201 basierte auf folgenden Annahmen:

- Zweiseitiges Testen mit einem Signifikanzniveau von 5 %.
- Mittlere Veränderung des RSS-Gesamtwerts zwischen Baseline und Studienwoche 40 um 0,5 Punkte mit einer Standardabweichung (SD) von 0,5.
- Power von mindestens 90 %.

Diese Annahmen werden sowohl von der Studienpopulation von 36 Patienten vor der Studienexpansion als auch von der Gesamtpopulation (n= 50) (d. h. Patienten vor und nach der Studienexpansion) erfüllt. Eine Abbruchquote wurde in der Schätzung der Fallzahl nicht berücksichtigt.

Eine Fallzahlplanung fand in der Studie UX023-CL205 nicht statt. Laut SAP sollten ca. 10 Patienten rekrutiert werden, wobei nicht mehr als 7 Patienten eines Geschlechts eingeschlossen werden sollten.

Interimsanalysen

In Studie UX023-CL201 waren neben der primären Analyse zu Studienwoche 40 ebenfalls Auswertungen zu Studienwoche 16, 24, 64, 88 und 160 vorgesehen. Laut SAP 2.0 konnten weitere Zwischenanalysen zwischen Studienwoche 40 und 160 je nach Bedarf der Zulassungsbehörden durchgeführt werden.

Darüber hinaus fanden laut EPAR weitere, ungeplante, deskriptive Interimsanalysen statt [7]. Diese scheinen Einfluss auf die Durchführung der Studie genommen zu haben. Ergebnisse dieser Analysen wurden zudem veröffentlicht (s. Kapitel 3.2).

In der Studie UX023-CL205 waren Analysen von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten zu Studienwoche 40 und 64 geplant. Eine weitere Analyse von Sicherheitsendpunkten zu Studienwoche 24 wurde zur Unterstützung der Interaktion mit der Zulassungsbehörde vorgesehen.

Analysepopulationen

Intention-to-Treat (ITT)

Die ITT-Population umfasst in beiden Studien alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und bei denen mindestens eine Datenerhebung nach Verabreichung des Studienmedikaments erfolgt ist. Dies trifft in der Studie UX023-CL201 auf alle eingeschlossenen Patienten zu, sodass die ITT-Population im Q2W-Arm aus 26 Patienten besteht. Gleiche gilt für die Studie UX023-CL205: das ITT-Analyseset wird von allen 13 eingeschlossenen Patienten gebildet.

Sicherheitspopulation

Die Sicherheitspopulation umfasst in beiden Studien alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Im Q2W-Behandlungsarm der Studie UX023-CL201 trifft das auf alle 26 eingeschlossenen Patienten zu. Analog sind in Studie UX023-CL205 13 Patienten enthalten.

Statistische Analysen

Allgemeine Teststrategie der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205

Statistische Tests wurden zweiseitig auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) durchgeführt. Eine Adjustierung für multiples Test wurde nicht durchgeführt.

Für wiederholte Messungen wurden in beiden Studien GEE-Modelle (Generalized Estimating Equations) verwendet. In den Modellen konnten die jeweiligen Baselinewerte, Geschlecht und Alter als Kovariablen berücksichtigt werden.

Analyse des primären Endpunkts der Studie UX023-CL201 – RSS-Gesamtwert

Die Wirksamkeitsanalysen zur Bewertung der Veränderung gegenüber der Baseline des RSS-Gesamtwerts waren für die Studienwochen 40, 64 und für die Extensionsphase festgelegt. Die Nullhypothese, dass zu Studienwoche 40 gegenüber der Baseline-Erhebung des RSS-Gesamtwerts keine Veränderung eintritt, wurde mit einem Einstichproben-t-Test getestet. Für die primäre Analyse ab Studienwoche 64 wurde ein GEE-Modell verwendet. Das GEE-Modell beinhaltet

- „Veränderung des RSS-Gesamtwerts von Baseline“ als unabhängige Variable.
- „RSS-Gesamtwert zu Baseline“ als Kovariable.
- „Behandlungsgruppe“, „Studiensite“ und „Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studiensite“ als kategoriale unabhängige Variablen.

Analyse weiterer Endpunkte der Studie UX023-CL201

Veränderungen des klinischen Endpunkts 6-Minuten-Gehtest (6MWT) sowie der z-Scores der Stehhöhe wurden von Baseline zu Studienwoche 40 und zu Studienwoche 64 mittels GEE-Modell auf statistische Signifikanz getestet. Für die Studienwochen 40 und 64 werden nur Messungen zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in das Modell aufgenommen. Für die Analyse der Studienwoche 160 werden alle Messungen in das Modell aufgenommen.

Auswertungen für Stehhöhe in Perzentile, BOT-2 und Sicherheit erfolgten deskriptiv.

Analysen in der Studie UX023-CL205

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Serum-Phosphat. Die Auswertung erfolgt mit einem GEE-Modell. In der Studie UX023-CL205 werden nur die anthropometrischen Parameter als bewertungsrelevant eingeschätzt. Stehhöhe/Liegelänge in Perzentilen werden deskriptiv dargestellt. Für die z-Scores der Stehhöhe/Liegelänge wird wiederum ein GEE-Modell angewendet, welches Alter und Geschlecht als Kovariablen berücksichtigt.

Fehlende Werte und Imputation

Fehlende Daten wurden in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 grundsätzlich nicht imputiert. Für Analysen der Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurden nur Patienten mit einer Baseline-Erhebung und mindestens einer darauffolgenden Messung einbezogen.

Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für Wirksamkeitsendpunkte der Studie UX023-CL201 für die Subgruppen RSS-Gesamtwert $\geq 1,5$ oder $< 1,5$ durchgeführt. Darüber hinaus wurde a priori eine Subgruppenanalyse für 6MWT nach Prozentsatz des vorhergesagten 6MWT zu Baseline < 80 oder ≥ 80 % vorgesehen. Zudem waren zu Studienwoche 40 und 64 getrennte Analysen für die Gruppen „Patienten vor der Studienexpansion“ und „Gesamte Population“ vorgesehen.

Im Studienbericht der Studie UX023-CL201 sind zusätzliche Subgruppenanalysen enthalten, die nicht vorab im SAP 2.0 geplant waren. Dies betrifft die Wirksamkeitsendpunkte, welche nach den folgenden Faktoren aufgeschlüsselt analysiert wurden:

- Geschlecht
- Alter (5 bis < 9 Jahre vs. 9 bis 12 Jahre)
- PHEX-Mutation (positiv vs. nicht positiv für pathogene Mutation)
- RSS-Gesamtwert zu Baseline: 0–0,5; 1,0–1,5; 2,0–2,5 und ≥ 3 0.

Es wurden keine Subgruppenanalysen in der Studie UX023-CL205 geplant und durchgeführt.

Amendments der SAP

Der initiale SAP der Studie UX023-CL201 wurde am 1. September 2015 angefertigt, der finale SAP 2.0 ist auf den 26. April 2016 datiert.

Änderungen betreffen die folgenden Punkte:

- UE von besonderem Interesse wurden erst im SAP 2.0 benannt.
- Analysen mit GEE-Modellen waren ursprünglich auch für explorative Endpunkte vorgesehen; dies wurde auf den primären und die sekundären Endpunkte beschränkt.
- Die geplanten Subgruppenanalysen wurden im SAP 2.0 ergänzt.

Der initiale SAP der Studie UX023-CL205 wurde am 20. Dezember 2016 angefertigt. Es folgten keine Amendments.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Aus der Fachinformation [8] geht hervor, dass Burosumab alle zwei Wochen anzuwenden ist. Aus diesem Grund ist in der Studie UX023-CL201 lediglich der Verumarm bewertungsrelevant, in dem Burosumab zulassungskonform in einem zweiwöchentlichen Dosierungsschema (Q2W) verabreicht wurde. Der Verumarm, in dem Burosumab alle 4 Wochen (Q4W) injiziert wurde, wird in der Ergebnisdarstellung folglich nicht berücksichtigt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Studie UX023-CL201

Im für die Nutzenbewertung relevanten Q2W-Behandlungsarm der Studie UX023-CL201 befanden sich 26 Patienten, die die ITT- und Sicherheitspopulation bilden (Tabelle 10). Zu Studienwoche 64 erhielten noch alle Patienten das Studienmedikament. Jeweils 5 Patienten starteten die Therapie mit einer Dosis von 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg Körpergewicht. Insgesamt 16 Patienten erhielten als Startdosis 0,3 mg/kg, wobei 8 Patienten vor der Studienexpansion (d. h. mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung) und 8 Patienten nach der Studienexpansion (d. h. mit RSS Knie-Score $\geq 1,5$) in die Studie eingeschlossen wurden.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss der Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W n (%)
Eingeschlossen (ITT)	26 (100)
Patienten vor der Studienexpansion	18 (69)
Kohorte 1 (Startdosis: 0,1 mg/kg)	5 (19)
Kohorte 2 (Startdosis: 0,2 mg/kg)	5 (19)
Kohorte 3 (Startdosis: 0,3 mg/kg)	8 (31)
Patienten nach der Studienexpansion	8 (31)
Kohorte 3 (Startdosis: 0,3 mg/kg)	8 (31)
Studienwoche 64 abgeschlossen	26 (100)
Sicherheitspopulation	26 (100)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Q2W: alle 2 Wochen.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Angaben zu Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapien der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL201 sind in Tabelle 11 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie waren die Patienten durchschnittlich 8,7 Jahre alt (SD: 1,72). Das Geschlechterverhältnis ist mit 14 Mädchen und 12 Jungen nahezu ausgeglichen. Die Kinder befanden sich im Mittelwert in der 11. Perzentile (SD: 13,8) der alters- und geschlechtsadjustierten Stehhöhe; im Median hingegen weitaus niedriger in der 4. Perzentile. Der z-Score der Stehhöhe lag im Mittelwert und Median dafür jeweils bei -1,72.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen UX023-CL201

UX023-CL201	UX023-CL201 (N=26)
<i>Alter (Jahre)</i>	
Mittelwert (SD)	8,7 (1,72)
Median (min; max)	9,0 (5; 12)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	12 (46,2)
weiblich	14 (53,8)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>	
kaukasisch/weiß	23 (88,5)
andere	3 (11,5)
<i>Gewicht (kg)</i>	
Mittelwert (SD)	31,87 (7,92)
Median (min; max)	33,05 (17,6; 48,4)
<i>Stehhöhe (Perzentile für Alter und Geschlecht)</i>	
Mittelwert (SD)	11,13 (13,8)
Median (min; max)	4,28 (0,0; 47,7)
<i>Stehhöhe (z-Score)</i>	
Mittelwert (SD)	-1,72 (1,03)
Median (min; max)	-1,72 (-4,0; -0,1)
<i>RSS-Gesamtwert zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	1,92 (1,17)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 4,5)

UX023-CL201	UX023-CL201 (N=26)
<i>Nierenschallwert (Skala von 0–5), n (%)</i>	
0	17 (65,4)
1	6 (23,1)
2	3 (11,5)
<i>Serum-Phosphat zu Baseline (mg/dl)</i>	
Mittelwert (SD)	2,38 (0,41)
Median (min; max)	2,3 (2,0; 3,5)
<i>PHEX-Status, n (%)</i>	
negativ	1 (3,8)
pathogen	23 (88,5)
wahrscheinlich pathogen	1 (3,8)
unschlüssige Variante	1 (3,8)
Medizinische Anamnese	
<i>Patienten mit jeglichem Befund¹⁾²⁾, n (%)</i>	22 (84,6)
Infektionen und Befall	11 (42,3)
Muskel- und Bindegewebserkrankungen	9 (34,6)
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	8 (30,8)
Gastrointestinale Störungen	8 (30,8)
<i>Krankheitsspezifische Angaben³⁾, n (%)</i>	
Jegliche Gelenk- oder Knochenschmerzen	18 (69,2)
Jede Biegung der Gliedmaßen ⁴⁾	24 (92,3)
Ungewöhnlicher Gang	20 (76,9)
Geringe Körpergröße/verzögertes Wachstum	17 (65,4)
Zahnabszess	16 (61,5)
Biegung der oberen Beine	16 (61,5)
Biegung der unteren Beine	16 (61,5)
Sichelfuß	16 (61,5)
Vorthherapie	
<i>Patienten mit konventioneller Therapie⁵⁾ vor Studienbeginn, n (%)</i>	
ja	24 (92,3)
nein	2 (7,7)
<i>Dauer der konventionellen Therapie (Jahre)</i>	
n	24
Mittelwert (SD)	7,02 (2,14)
Median (min; max)	7,06 (5,37; 8,84)
<i>Alter bei Beginn der konventionellen Therapie (Jahre)</i>	
n	24
Mittelwert (SD)	2,21 (1,46)
Median (min; max)	2,15 (0,0; 5,7)

¹⁾ Keine Angabe zum Bezugszeitraum im Studienbericht.

²⁾ Dargestellt werden Systemorganklassen > 30 % (MedDRA-Version 18.1).

³⁾ Diagnose im Zusammenhang mit XLH. Dargestellt werden Angaben > 50 %

⁴⁾ Definiert als Patienten, bei denen jemals die Diagnose „Biegung der Unterarme“, „X-Beine“, „Biegung der oberen Beine“, „Biegung der unteren Beine“ oder „Sichelfuß“ gestellt wurde.

⁵⁾ Konventionelle Therapie umfasste: Alfacalcidol, Calcitriol, Calcidiol, Cholecalciferol, Ergocalciferol, K-Phos Neutral, Neutra-Phos(-K), Phos-Nak, Phosphoneurol, Phosphor, Polyfusor Phosphat, Vitamin D NOS, Natriumphosphat, zweibasiches Natriumphosphat.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PHEX: Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; SD: Standardabweichung; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie.

Begleitmedikation

Die Begleitmedikation in der Studie UX023-CL201 ist in Tabelle 12 dargestellt. Die häufigste Begleitmedikation stellten Arzneimittel für das respiratorische System (84,6 %) dar. Aus dieser Gruppe wurde kein Arzneimittel mehr als 30 % der Patienten verordnet. Zweithäufigste Begleitmedikation waren im Nervensystem aktive Arzneimittel (80,8 %), wobei am häufigsten Paracetamol verabreicht wurde (65,4 %).

Tabelle 12: Angaben zur Begleitmedikation ≥ 30 % der Studie UX023-CL201

Arzneimittelgruppe Arzneimittel ¹⁾	Burosumab n (%)
Respiratorisches System	22 (84,6)
Nervensystem Paracetamol	21 (80,8) 17 (65,4)
Verdauungstrakt und Stoffwechsel	18 (69,2)
Muskuloskelettales System Ibuprofen	18 (69,2) 18 (69,2)
Antibiotika zur systematischen Anwendung Amoxicillin	14 (53,8) 9 (34,6)
Dermatologika	8 (30,8)

¹⁾ Entsprechend der Kategorisierungen des WHODRUG 2015Q3.

Exposition mit Burosumab

Die Exposition mit dem Studienmedikament variierte zum einen aufgrund der unterschiedlichen Startdosen und andererseits aufgrund der individuellen Titration bis zum Erreichen des Serum-Phosphats im Zielbereich. Die meisten Patienten erreichten diesen Zielbereich nicht wie ursprünglich vorgesehen zu Studienwoche 16, sodass eine Titration über diesen Zeitpunkt hinaus gestattet wurde. Im Studienbericht wird berichtet, dass Dosisanpassungen für die meisten Patienten beider Studienarme bis Studienwoche 40 (44/52 [84 %]) abgeschlossen waren, wobei eine Aufteilung nach Behandlungsarmen nicht erfolgt. Die verabreichten Dosen des Studienmedikaments im Q2W-Arm sind in Tabelle 13 dargestellt. Durchschnittlich erhielten die Patienten zu Studienwoche 64 1,05 mg/kg (SD: 0,49) Burosumab.

Tabelle 13: Exposition zum Studienmedikament als verabreichte Dosen in der Studie UX023-CL201

Zeitpunkt	Gewichtsbasierte Dosis mg/kg
<i>Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,24 (0,08) 0,30 (0,1; 0,3)
<i>Studienwoche 16</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,73 (0,34) 0,70 (0,3; 1,5)
<i>Studienwoche 40</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,98 (0,45) 0,90 (0,4; 2,0)
<i>Studienwoche 64</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,05 (0,49) 0,90 (0,4; 2,0)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich die 36 Patienten, die vor der Studienexpansion eingeschlossen wurden, mindestens 88 Wochen in der Studie. Laut Studienbericht lagen Daten zu den Sicherheitsendpunkten für die meisten Patienten über Studienwoche 64 hinaus vor. Expositionszeiten sind nicht berichtet.

Studie UX023-CL205

In Studie UX023-CL205 wurden insgesamt 13 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Jahren rekrutiert, die die ITT- und Sicherheitspopulation bilden. Alle Patienten waren zum eingereichten Datenschnitt zu Studienwoche 40 noch unter Therapie mit Burosumab.

Charakterisierung der Studienpopulation

Bei Studieneintritt waren die Kinder durchschnittlich 2,94 Jahre alt (SD: 1,15) (Tabelle 14). Die Mehrheit der Studienteilnehmer ist männlich (69,2 %). Hinsichtlich Stehhöhe/Liegelänge bewegten sich die Patienten zu Baseline im Mittelwert in der 18. Perzentile (SD: 25,26); im Median hingegen in der 9. Perzentile. Die z-Scores liegen mit im Mittelwert -1,38 und im Median -1,37 nah beieinander.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation UX023-CL205

UX023-CL205	Burosumab (N=13)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,94 (1,15) 2,80 (1,2; 4,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	9 (69,2) 4 (30,8)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i> kaukasisch/weiß afro-amerikanisch	12 (92,3) 1 (7,7)
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	12,92 (1,82) 13,0 (9,2; 15,6)
<i>Liegelänge/Stehhöhe¹⁾ (Perzentile für Alter und Geschlecht)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	18,04 (25,26) 8,52 (0,01; 83,29)
<i>Liegelänge/Stehhöhe¹⁾ (z-Score)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-1,38 (1,19) -1,37 (-3,66; 0,97)
<i>RSS-Gesamtwert zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,92 (1,37) 3,0 (1,0; 6,5)
<i>Nierenultraschall-Wert (Skala von 0–5), n (%)</i> 0	13 (100)
<i>Serum-Phosphat zu Baseline (mg/dl)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,51 (0,28) 2,50 (2,0; 2,9)

UX023-CL205	Burosumab (N=13)
<i>PHEX-Status, n (%)</i>	
pathogen	11 (84,6)
wahrscheinlich pathogen	1 (7,7)
unschlüssige Variante	1 (7,7)
Medizinische Anamnese	
<i>Patienten mit jeglichem Befund^{2) 3)}, n (%)</i>	13 (100)
Muskel- und Bindegewebserkrankungen	12 (92,3)
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	11 (84,6)
Gastrointestinale Störungen	8 (61,5)
Untersuchungen	8 (61,5)
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (53,8)
Infektionen und Befall	7 (53,8)
Vorthherapie	
<i>Patienten mit konventioneller Therapie⁴⁾ vor Studienbeginn, n (%)</i>	
ja	13 (100)
<i>Dauer der konventionellen Therapie (Monate)</i>	
n	12
Mittelwert (SD)	16,67 (14,39)
Median (min; max)	12,91 (1,1; 40,3)
<i>Alter bei Beginn der konventionellen Therapie</i>	
n	12
Mittelwert (SD)	20,85 (18,17)
Median (min; max)	12,55 (1,4; 53,9)

¹⁾ Körpergröße als Liegelänge gemessen für Kinder < 2 Jahre alt oder Kinder, die nicht bereit waren, für die Messung zu stehen. Für alle anderen Studienteilnehmer wurde die Stehhöhe erhoben.

²⁾ Keine Angabe zum Bezugszeitraum im Studienbericht.

³⁾ Dargestellt werden Systemorganklassen > 50 % (MedDRA-Version 18.1).

⁴⁾ Konventionelle Therapie umfasste: Alfacalcidol, Calcitriol, Calcidiol, Cholecalciferol, Ergocalciferol, K-Phos Neutral, Neutra-Phos(-K), Phos-Nak, Phosphoneurol, Phosphat, Polyfusor Phosphat, Vitamin D NOS, Natriumphosphat, zweibasiches Natriumphosphat.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PHEX: Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; SD: Standardabweichung; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie.

Begleitmedikation

Aus Tabelle 15 geht hervor, dass die Mehrheit der Patienten (76,9 %) Ibuprofen als entzündungshemmendes/antirheumatisches Medikament als Begleitmedikation während der Studie erhielten. 61,5 % der Kinder wurden zudem im Studienverlauf mit einem systemischen Antibiotikum behandelt.

Tabelle 15: Angaben zur Begleitmedikation ≥ 30 % in der Studie UX023-CL205

Arzneimittelgruppe Arzneimittel ¹⁾	Burosumab n (%)
Entzündungshemmende und antirheumatische Medikamente Ibuprofen	10 (76,9) 10 (76,9)
Antibiotika zur systematischen Anwendung Amoxicillin	8 (61,5) 5 (38,5)
Analgetika Paracetamol	7 (53,8) 7 (53,8)
Antihistaminika zur systematischen Anwendung Loratadin	6 (46,2) 4 (30,8)
Vitamine	5 (38,5)
Husten- und Erkältungspräparate	4 (30,8)
Medikamente gegen Obstipation	4 (30,8)
Impfungen	4 (30,8)

¹⁾ Entsprechend der Kategorisierungen des WHO Drug Dictionary Enhanced September 2015.

Exposition mit Burosumab

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle 13 Patienten mindestens 21 Dosen (Studienwoche 40) des Studienmedikaments erhalten. Die maximale Exposition lag bei 4 Patienten mit 24 Dosen zu Studienwoche 46 vor. Expositionszeiten sind nicht berichtet. Bis Studienwoche 20 erfolgte die Verabreichung für alle Studienteilnehmer in der vorgesehenen Dosis von 0,8 mg/kg Q2W. Zehn Patienten erhielten Burosumab in diesem Schema bis Studienwoche 40. Drei Studienteilnehmer hatten eine Dosiserhöhung auf 1,2 mg/kg Q2W basierend auf den Kriterien des Protokolls. Durchschnittlich erhielten die Studienteilnehmer zu Studienwoche 40 Burosumab in einer Dosis von 0,89 mg/kg (SD: 0,18).

2.6.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. In der 64-wöchigen Beobachtungszeit der Studie UX023-CL201 und der 40-wöchigen Beobachtungszeit der Studie UX023-CL205 traten keine Todesfälle auf.

2.6.3 Morbidität

Primäre Studienendpunkte

Studie UX023-CL201

In der Studie UX023-CL201 wurde die Veränderung des RSS-Gesamtwerts von Baseline als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Als rein röntgenologischer Endpunkt wird dieser ergänzend dargestellt.

Tabelle 16: Veränderung des RSS-Gesamtwerts zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)
<i>RSS-Gesamtwert zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	1,92 (1,17)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 4,5)
<i>RSS-Gesamtwert zu Woche 64</i>	
Mittelwert (SD)	0,81 (0,60)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 2,0)
<i>Veränderung Woche 64 zu Baseline¹⁾</i>	
LS Mean (SE)	-1,0 (0,11)
95%-KI	-1,22; -0,79
p-Wert	<0,0001

¹⁾ Primäre Analyse (LS Mean) basierend auf einem GEE-Modell mit RSS-Veränderung zu Baseline als abhängige Variable, Studienvsiste, Behandlungsarm, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienvsiste als Faktoren und RSS bei Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Q2W: alle 2 Wochen; RSS: Rickets Severity Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Im Vergleich zu Baseline zeigte sich für den RSS-Gesamtwert zu Studienwoche 64 eine statistisch signifikante Reduktion im LS Mean um -1,0 (Standardfehler (SE): 0,11), sodass der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL201 erreicht wurde.

Studie UX023-CL205

Studie UX023-CL205 erhob als primären Endpunkt die Veränderung im Serum-Phosphat zu Baseline. Laut Studienbericht erreichten alle Patienten im 40-wöchigen Studienverlauf den Zielbereich von 3,2–6,1 mg/dl, wobei zum Datenschnitt zu Studienwoche 40 nicht alle Patienten Messwerte in diesem Bereich aufwiesen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Veränderung des Serum-Phosphats zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205

UX023-CL205	Burosumab (N=13)
<i>Serum-Phosphat zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	2,51 (0,28)
Median (min; max)	2,50 (2,0; 2,9)
<i>Serum-Phosphat zu Woche 40</i>	
Mittelwert (SD)	3,47 (0,49)
Median (min; max)	3,30 (3,0; 4,6)
<i>Veränderung Woche 40 zu Baseline¹⁾</i>	
LS Mean (SE)	0,96 (0,12)
95%-KI	0,73; 1,20
p-Wert	<0,0001

¹⁾ Primäre Analyse (LS Mean) basierend auf einem GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Zeit als kategorische Variable und adjustiert für Baseline-Messwert, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Anthropometrische Parameter: Körpergröße

Studie UX023-CL201

In Studie UX023-CL201 wurde die Veränderung der Stehhöhe während des 64-wöchigen Zeitraums als z-Score und Perzentile ermittelt. Im Vergleich zu Baseline erreichten die Patienten in Studienwoche 64 eine statistisch signifikante Veränderung des z-Scores um 0,19 im Least Square (LS) Mean (Tabelle 18). Die Patienten verbesserten sich im Studienverlauf im Mittelwert um 3,91 Perzentile (SD: 4,89) bzw. im Median um 2,38 Perzentile (min: -2,4; max: 15,0).

Tabelle 18: Veränderung der Stehhöhe zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)
Stehhöhe (z-Score)	
<i>z-Score zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	-1,72 (1,03)
Median (min; max)	-1,72 (-4,0; -0,1)
<i>z-Score zu Woche 64</i>	
Mittelwert (SD)	-1,54 (1,13)
Median (min; max)	-1,48 (-4,5; 0,1)
<i>Veränderung Woche 64 zu Baseline¹⁾</i>	
LS Mean (SE)	0,19 (0,05)
95%-KI	0,09; 0,29
p-Wert	0,0002
Stehhöhe (Perzentile für Alter und Geschlecht)	
<i>Perzentile zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	11,13 (13,8)
Median (min; max)	4,28 (0,0; 47,7)
<i>Perzentile zu Woche 64</i>	
Mittelwert (SD)	15,04 (17,44)
Median (min; max)	7,23 (0,0; 54,6)
<i>Veränderung Woche 64 zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	3,91 (4,89)
Median (min; max)	2,38 (-2,4; 15,0)

¹⁾ Primäre Analyse (LS Mean) basierend auf einem GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studienvisite, Behandlungsarm, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienvisite als Faktoren und Alter und Stehhöhe z-Score zu Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Q2W: alle 2 Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Studie UX023-CL205

Für die 13 Kinder der Studie UX023-CL205 zeigte sich in Studienwoche 40 hinsichtlich der Liegelänge/Stehhöhe in den z-Scores eine numerische Veränderung von -0,2 (SE: 0,13) im LS Mean zuungunsten der Studienmedikation (s. Tabelle 19). Der Unterschied zu Baseline war statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich der Wachstumsperzentilen veränderten sich die Patienten von der 18. in die 13. Perzentile, wobei kein Test auf statistische Signifikanz durchgeführt wurde.

Tabelle 19: Veränderung der Liegelänge/Stehhöhe zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205

UX023-CL205	Burosumab (N=13)
Liegelänge/Stehhöhe (z-Score)	
<i>z-Score zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	-1,38 (1,2)
Median (min; max)	-1,37 (-3,66; 0,97)
<i>z-Score zu Woche 40</i>	
Mittelwert (SD)	-1,65 (1,12)
Median (min; max)	-1,61 (-4,03; 0,31)
<i>Veränderung Woche 40 zu Baseline¹⁾</i>	
LS Mean (SE)	-0,20 (0,13)
95%-KI	-0,46; 0,06
p-Wert	0,1396
Liegelänge/Stehhöhe (Perzentile für Alter und Geschlecht)	
<i>Perzentile zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	18,04 (25,26)
Median (min; max)	8,52 (0,01; 83,29)
<i>Perzentile zu Woche 40</i>	
Mittelwert (SD)	12,76 (18,94)
Median (min; max)	5,36 (0,0; 62,07)
<i>Veränderung Woche 40 zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	-5,28 (20,17)
Median (min; max)	-0,28 (-70,42; 9,82)

¹⁾ Primäre Analyse (LS Mean) basierend auf einem GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studienvisite und Geschlecht als Faktoren und Alter, Stehhöhe z-Score bei Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Gefähigkeit: 6MWT

Ergebnisse aus der Erhebung des 6MWT in der Studie UX023-CL201 sind in Tabelle 20 dargestellt. Verglichen mit der zurückgelegten Laufstrecke zu Baseline konnten die Kinder zu Studienwoche 64 im LS Mean eine statistisch signifikante Veränderung zugunsten von Burosumab um 52,67 Meter (SE: 8,82) erreichen.

Tabelle 20: Veränderung der Laufstrecke im 6MWT zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)
<i>6MWT-Distanz zu Baseline (Meter)</i>	
Mittelwert (SD)	479,92 (84,80)
Median (min; max)	478,0 (280,0; 630,0)
<i>6MWT-Distanz zu Woche 64 (Meter)</i>	
Mittelwert (SD)	533,85 (58,7)
Median (min; max)	523,50 (381,0; 643,0)
<i>Veränderung Woche 64 zu Baseline (Meter)¹⁾</i>	
LS Mean (SE)	52,67 (8,82)
95%-KI	35,39; 69,95
p-Wert	<0,0001

¹⁾ Primäre Analyse (LS Mean) basierend auf einem GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studienvisite, Behandlungsarm, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienvisite als Faktoren und 6MWT bei Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Q2W: alle 2 Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

In der Studie UX023-CL205 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Grobmotorische Funktion: BOT-2

In der Studie UX023-CL201 wurde die Skala „Kraft und Gewandtheit“ des BOT-2 erhoben. Im deskriptiven Vergleich von Studienwoche 64 zu Baseline zeigte sich eine Veränderung vom durchschnittlichen Skalenwert von 43,9 (SD: 9,39) auf 48,3 (SD: 10,95) zugunsten der Studienmedikation. Ein Wert von 50 entspricht dem Durchschnittswert einer US-amerikanischen Referenzpopulation (s. Tabelle 7). Veränderungen zu Baseline waren numerisch größer für den Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ (Mittelwert (MW): 3,0; SD: 3,66) als für den Untertest „Kraft“ (MW: 0,9; SD: 1,94). Hier entspricht ein Wert von 15 dem Durchschnitt.

Für die Skala „Kraft und Gewandtheit“ ist die Veränderung in Form von Perzentilen in Tabelle 21 dargestellt. Angaben in Form von Perzentilen liegen für die Untertests nicht vor.

Tabelle 21: Veränderung der grobmotorischen Funktion mittels BOT-2 zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

UX023-CL201	Burosumab Q2W (N=26)
Skala „Kraft und Gewandtheit“, Angabe als Perzentile	
<i>Perzentile zu Baseline</i>	N=25
Mittelwert (SD)	33,4 (25,98)
Median (min; max)	27,0 (1; 79)
<i>Perzentile zu Woche 64</i>	N=25
Mittelwert (SD)	47,6 (27,72)
Median (min; max)	50,0 (2; 99)
<i>Veränderung Woche 64 zu Baseline</i>	N=25
Mittelwert (SD)	14,2 (12,0)
Median (min; max)	19,0 (-13; 35)

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition; Q2W: alle 2 Wochen; SD: Standardabweichung.

In der Studie UX023-CL205 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

2.6.4 Lebensqualität

In der Studie UX023-CL201 wurde Lebensqualität durch den SF-10 erhoben. Aufgrund des intransparenten Entwicklungsprozesses und der unzureichenden Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften des SF-10 werden die Ergebnisse der Fragebogenerhebung nicht dargestellt (s. Kapitel 2.5.3).

Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL205 nicht erhoben.

2.6.5 Sicherheit

Sicherheitsendpunkte der Studie UX023-CL201

Alle Patienten der Studie UX023-CL201 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase eingenommen. Zum Zeitpunkt des 64-wöchigen Datenschnitts befanden sich alle Patienten noch in Therapie. Die Exposition zum Studienmedikament unterscheidet sich zwischen den Studienteilnehmern jedoch aufgrund unterschiedlicher Startdosen und einer individuellen Dosistitration. Durchschnittlich erhielten die Patienten zu Studienwoche 64 1,05 mg/kg (SD: 0,49) Burosumab (s. Tabelle 13).

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe des Studienmedikaments gezählt (s. Tabelle 9).

Es ist anzumerken, dass einige im Folgenden dargestellten Systemorganklassen und Preferred Terms XLH-Symptome umfassen. Es ist daher insbesondere in der Systemorganklasse „Muskel- und Bindegewebserkrankungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidity“ enthalten sind (s. Kapitel 3.5).

Tabelle 22: Zusammenfassung der UE zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

Patienten mit mindestens einem ...	Burosumab Q2W (N=26) n (%)
UE	26 (100)
UE CTCAE-Grad \geq 3	1 (3,8)
SUE	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0
UE, das zum Tod führte	0

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Q2W: alle 2 Wochen; (S)UE: (schwerwiegend/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE (s. Tabelle 22) geht hervor, dass alle Patienten im Studienverlauf ein UE jeglichen Schweregrades entwickelten. Ein Patient war von einem UE mit CTCAE-Grad 3 im Preferred Term „Zahnabszess“ betroffen. Darüber hinaus wurden keine relevanten UE berichtet.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz \geq 30 %

Durch die hohe Inzidenz an UE in der pädiatrischen Population mit fast ausschließlich CTCAE-Grad \leq 2, werden im Folgenden UE mit einer Inzidenz \geq 30 % dargestellt.

Bei fast allen Kindern trat im Studienverlauf ein UE aus den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (s. Tabelle 23). Am häufigsten wurden Beschwerden aus dem Preferred Term „Kopfschmerzen“ berichtet.

Tabelle 23: UE mit Inzidenz ≥ 30 % zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Burosumab Q2W (N=26) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (92,3)
Nasopharyngitis	11 (42,3)
Infektion der oberen Atemwege	10 (38,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (88,5)
Erythem der Injektionsstelle	12 (46,2)
Reaktion an der Injektionsstelle	10 (38,5)
Pyrexie	9 (34,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (76,9)
Husten	17 (65,4)
Oropharyngeale Schmerzen	8 (30,8)
Gastrointestinale Störungen	18 (69,2)
Übelkeit	10 (38,5)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (69,2)
Kopfschmerzen	18 (69,2)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes²⁾	14 (53,8)
Schmerzen in den Extremitäten	10 (38,5)
Arthralgie	8 (30,8)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	12 (46,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (42,3)
Untersuchungen	9 (34,6)

¹⁾ MedDRA-Version 18.1.

²⁾ Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie „Morbidität“.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W: alle 2 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im SAP 2.0 vordefinierte Ereignisse von besonderem Interesse (s. Tabelle 9) waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypersensibilität, Hyperphosphatämie, ektopische Mineralisierung, gastrointestinale UE und das Restless-Legs-Syndrom. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: UE von besonderem Interesse zu Studienwoche 64 in der Studie UX023-CL201

UE von besonderem Interesse ¹⁾	Burosumab Q2W (N=26) n (%)
Reaktionen an der Injektionsstelle	19 (73,1)
Gastrointestinale UE	14 (53,8)
Hypersensibilität	10 (38,5)
Ektopische Mineralisierung	1 (3,9)

UE von besonderem Interesse¹⁾	Burosumab Q2W (N=26) n (%)
Hyperphosphatämie	1 (3,9) ²⁾
Restless-Legs-Syndrom	0

¹⁾ Definiert über HLT, SMQ und vom pU erstellte Kategorisierungen von Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 18.1.) (s. Tabelle 9).

²⁾ Abweichung zwischen Output der statistischen Analysen und Beschreibung im Studienbericht. Laut Beschreibung im Studienbericht traten keine Ereignisse von Hyperphosphatämie auf.

Abkürzungen: HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W: alle 2 Wochen; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Sicherheitsendpunkte der Studie UX023-CL205

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienwoche 40 erhielten alle 13 Patienten in der Studie UX023-CL205 weiterhin das Studienmedikament. Burosumab wurde für fast alle Patienten in der vorgesehenen Dosis von 0,8 mg/kg Q2W verabreicht. Bei drei Patienten fand eine Erhöhung der Dosis auf 1,2 mg/kg Q2W basierend auf den Kriterien des Protokolls statt, sodass die Studienteilnehmer zu Studienwoche 40 Burosumab durchschnittlich in einer Dosis von 0,89 mg/kg (SD: 0,18) erhielten.

Analog zur Studie UX023-CL201 fand die Erhebung der UE ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe des Studienmedikaments statt (s. Tabelle 9). Auch in dieser Studie können UE Symptome der zugrundeliegenden XLH-Erkrankung widerspiegeln, welche der Endpunktkategorie „Morbidität“ zuzuordnen wären (s. Kapitel 3.5).

Tabelle 25: Zusammenfassung der UE zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205

Patienten mit mindestens einem ...	Burosumab (N=13) n (%)
UE	13 (100)
UE CTCAE-Grad \geq 3	1 (7,7)
SUE	1 (7,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0
UE, das zum Tod führte	0

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Eine zusammenfassende Darstellung aufgetretener UE ist Tabelle 25 zu entnehmen. Alle Patienten der Studie UX023-CL205 entwickelten ein UE. Ein Patient erlitt eine Lebensmittelallergie mit CTCAE-Grad 3. Zudem wurde der Zahnabszess eines Patienten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eingestuft.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 30 %

Durch die hohe Inzidenz an UE in der pädiatrischen Population mit fast ausschließlich CTCAE-Grad ≤ 2 , werden auch für diese Studie im Folgenden UE mit einer Inzidenz ≥ 30 % dargestellt.

Bei fast allen Kindern trat im Studienverlauf ein UE aus den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf (s. Tabelle 26). Am häufigsten wurden Beschwerden mit dem Preferred Term „Husten“ berichtet.

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 30 % zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205

MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Burosumab (N=13) <i>n (%)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (92,3)
Infektion der oberen Atemwege	7 (53,8)
Streptokokken-Pharyngitis	4 (30,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (84,6)
Husten	10 (76,9)
Rhinorrhoe	5 (38,5)
Gastrointestinale Störungen	10 (76,9)
Übelkeit	6 (46,2)
Diarrhoe	4 (30,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (69,2)
Pyrexie	8 (61,5)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	6 (46,2)
Untersuchungen	5 (38,5)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes²⁾	4 (30,8)

¹⁾ MedDRA- Version 18.1.

²⁾ Enthält möglicherweise Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidity“.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Studie UX023-CL205 wurden die gleichen Ereignisse von besonderem Interesse definiert wie für die Studie UX023-CL201 (s. Tabelle 9). Obwohl vorab als UE von besonderem Interesse spezifiziert, finden sich im Studienbericht keine Angaben zu „Gastrointestinale UE“, die als SMQ erhoben wurden. Die berichteten Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: UE von besonderem Interesse zu Studienwoche 40 in der Studie UX023-CL205

UE von besonderem Interesse¹⁾	Burosumab (N=13) n (%)
Reaktionen an der Injektionsstelle	3 (23,1)
Gastrointestinale UE	n.b.
Hypersensibilität	4 (30,8) ²⁾
Ektopische Mineralisierung	0
Hyperphosphatämie	0
Restless-Legs-Syndrom	0

¹⁾ Definiert über HLT, SMQ und vom pU erstellte Kategorisierungen von Preferred Terms gemäß MedDRA-Version 18.1. (s. Tabelle 9).

²⁾ Abweichung zwischen Output der statistischen Analysen und Beschreibung im Studienbericht. Laut Output der statistischen Analysen traten 4 Ereignisse von Immunogenität auf, von denen ein Ereignis Hypersensibilität zugeordnet ist. Laut Beschreibung im Studienbericht traten 4 Ereignisse von Hypersensibilität auf.

Abkürzungen: HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

2.6.6 Subgruppen

Der pU legt für die Studie UX023-CL201 sowohl vorab geplante als auch ungeplante Subgruppenanalysen vor (s. Tabelle 1).

Der pU legt keine Ergebnisse zu Interaktionstests vor. Zudem führt die geringe Fallzahl zu keinen aussagekräftigen Ergebnissen, sodass mögliche Modifikationen des Behandlungseffektes durch die untersuchten Faktoren auf die Wirksamkeit von Burosumab nicht beurteilt werden können. Unter Beachtung dieser Einschränkungen zeigten sich in allen Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte qualitativ ähnliche Ergebnisse, d. h. gleiche Richtung wie in der primären Analyse. Die getrennten Auswertungen der Patienten vor der Studienexpansion liegen bis Studienwoche 40 vor. Zu diesem Auswertungszeitpunkt zeigten sich in dieser Population ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation.

In Studie UX023-CL205 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Burosumab

Gemäß Fachinformation ist Burosumab indiziert zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung [8]. Die Therapie sieht die subkutane Injektion des Antikörpers ca. alle 2 Wochen (Q2W) durch einen Arzt oder eine andere geschulte medizinische Fachkraft vor. Die empfohlene Anfangsdosis wird mit 0,4 mg/kg Körpergewicht, die Erhaltungstherapie mit 0,8 mg/kg angegeben. Eine zeitgleiche, konservative Behandlung mit Phosphat und aktivem Vitamin D ist kontraindiziert [8].

Die vorliegenden Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 rekrutieren Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren. Für die Zulassungspopulation der 13- bis 17-Jährigen liegen keine Daten vor.

In der Studie UX023-CL201 wurde ein Teil der Population nicht aufgrund eines röntgenologischen Nachweises einer Knochenerkrankung, sondern aufgrund eines RSS-Kniewerts $\geq 1,5$ eingeschlossen. Aufgrund der offenen Definition des röntgenologischen Nachweises der Knochenerkrankung scheint die Zulassungspopulation durch diese Studienpopulation dennoch abgedeckt zu sein.

Die EMA hat für Burosumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von XLH gewährt. Die Zulassung erfolgte unter „Besonderen Bedingungen“. Weitere Nachweise für die Wirksamkeit des Arzneimittels werden mit Abschluss der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 sowie der Phase-III-Studie UX023-CL301 erwartet [7]. Studie UX023-CL301 ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit von Burosumab, im Vergleich zu oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei pädiatrischen Patienten mit XLH und wird als eine spezifische Bedingung der Zulassung genannt. Ergebnisse dieser Studie und der Studie UX023-CL201 werden zu Juli 2019 erwartet. Die finalen Ergebnisse der Studie UX023-CL205 sollen zu Mai 2020 vorliegen [8].

3.2 Design und Methodik der Studien

Studie UX023-CL201

Es handelt sich bei der pivotalen Zulassungsstudie UX023-CL201 um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Dosisfindungsstudie im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen. In dieser Studie wird die Pharmakodynamik und Sicherheit von Burosumab in zwei Dosierungsschemen bei präpubertären XLH-Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren ($n=52$) untersucht. Relevant für die Nutzenbewertung ist lediglich der Behandlungsarm mit dem zulassungskonformen Dosierungsschema Q2W ($n=26$). Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline im RSS-Gesamtwert festgelegt. Die Studie ist auf insgesamt 160 Wochen geplant und noch nicht abgeschlossen. Eingereicht wurden Studienunterlagen mit Datenschnitt zu Studienwoche 64.

Die Studie rekrutierte XLH-erkrankte Mädchen und Jungen. Bis Amendment 3 wurden Patienten mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung eingeschlossen. Mit Amendment 3 wurden die Einschlusskriterien dahingehend geändert, dass anstelle eines röntgenologischen Nachweises einer Knochenerkrankung nun ein RSS-Kniewert $\geq 1,5$ ausreichend für eine Teilnahme an der Studie war. Im Studienprotokoll wird dies als Erweiterung bzw. Expansion der

Studienpopulation bezeichnet. Aufgrund der offenen Definition des röntgenologischen Nachweises der Knochenerkrankung und der radiologischen Natur des RSS wird nicht davon ausgegangen, dass relevante Unterschiede zwischen Patienten vor der Studienexpansion (n=18) und Patienten nach der Studienexpansion (n=8) bestehen. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Ergebnisse der getrennten Auswertung von Patienten vor der Studienexpansion und der gesamten Population, die bis Studienwoche 40 vorliegen. Unklar ist, warum vom pU nicht die getrennten Auswertungen bis Studienwoche 64 vorgelegt wurden, die a priori geplant waren.

Die Studienpopulation ist durch einen nahezu ausgeglichenen Anteil an Mädchen (n=14) und Jungen (n=12) gekennzeichnet. Durchschnittlich waren die Kinder zu Baseline 8,7 Jahre alt. Eine Darstellung der Studienpopulation in dieser multinationalen Studie nach Region fehlt. Hinsichtlich der alters- und geschlechtsadjustierten Perzentile der Stehhöhe zu Baseline zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Mittelwert und Median. Ursächlich hierfür kann der geringe Umfang der Stichprobe sein. Die Angabe der Stehhöhe als z-Score zeigt diesen Unterschied durch die Transformation der Werte nicht. Die Darstellung alters- und geschlechtsadjustierter Maßzahlen wird grundsätzlich begrüßt.

Der RSS-Gesamtwert zu Baseline bewegt sich für die Studienpopulation durchschnittlich bei 1,92, wobei ein Wert von 10 mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen ist. Die Erhebung des RSS wurde mit Amendment 3 ca. 8 Monate nach Einschluss des ersten Patienten eingeführt. Der pU beschreibt nicht den Prozess der nachträglichen Bestimmung des RSS-Gesamtwerts für Patienten, die vor Amendment 3 eingeschlossen wurden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies durch das Vorhandensein von Röntgenaufnahmen zu Baseline möglich war, die im Rahmen der Bestimmung des RGI-C notwendig waren.

Eine Therapie mit Burosumab wird laut Fachinformation [8] mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht begonnen. Die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,8 mg/kg alle zwei Wochen mit einer Höchstdosis von 90 mg. Zur Therapiesteuerung dient der altersbezogene Referenzbereich des Nüchtern-Serum-Phosphats, der als Ziel der Therapie erreicht werden soll. In Studie UX023-CL201 variierten die Anfangsdosen der Studienteilnehmer zwischen 0,1 und 0,3 mg/kg. Zu Studienwoche 64 erhielten die Patienten Burosumab durchschnittlich in einer Dosis von 1,05 mg/kg (SD: 0,49) bzw. im Median 0,90 mg/kg (min: 0,4; max: 2,0). Somit erhielt die Studienpopulation nicht vollumfänglich das in der Fachinformation [8] beschriebene Dosisschema. Daraus resultierende Konsequenzen hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Therapiesituation in Deutschland sind gerade mit Blick auf die individuelle Titration zur Erreichung des altersbezogenen Referenzbereichs für Serum-Phosphat nicht abschätzbar.

Die Fallzahlplanung und die statistische Analyse sind im SAP dargelegt. Es wurde keine Begründung der Fallzahlplanung zugrundeliegenden Annahmen identifiziert. Der pU berücksichtigt im GEE-Modell lediglich die Messzeitpunkte zu Studienwoche 64. Es fanden beispielsweise zur Stehhöhe ebenfalls Erhebungen zu Woche 16, 24, 40 und 56 statt. In der Nutzenbewertung wird der letzte verfügbare valide bzw. vollständige Datenschnitt abgebildet, welcher zu Studienwoche 64 stattfand. Es ist unklar, warum in der Analyse mittels GEE-Modell nicht alle verfügbaren Informationen in Form vorangegangener Messungen Berücksichtigung finden. Der pU plant dies lediglich in der abschließenden Analyse zu Studienwoche 160.

Die Auswertungen der Endpunkte erfolgten nicht nur zu den a priori festgelegten Zeitpunkten. Die EMA kritisiert im EPAR [7], dass eine Reihe an deskriptiven Interimsanalysen durchgeführt wurde, die anscheinend Einfluss auf die Durchführung der Studie hatten. Dies betrifft die Erhöhung der

Fallzahl, die Änderung von Einschlusskriterien und die Festlegung von Subgruppen. Dies spiegelt sich in der fünfmaligen Änderung des Studienprotokolls wider. Zudem scheinen Studienergebnisse verfrüht kommuniziert und in Form von Pressemitteilungen und Konferenzbeiträgen veröffentlicht worden zu sein [7]. Gerade mit Blick auf das offene, unkontrollierte Studiendesign erscheint dieses Vorgehen problematisch. Konsequenzen für die Nutzenbewertung sind nicht abschließend beurteilbar; insgesamt erhöht sich jedoch die Unsicherheit in der Einschätzung der Ergebnisse.

Die Aussagekraft der Studienergebnisse ist aufgrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns insgesamt sehr gering.

Studie UX023-CL205

Bei der Studie UX023-CL205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie mit XLH-Patienten zwischen 1 und 4 Jahren (n=13), die therapienaiv sind oder zuvor eine Standardtherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D erhalten haben. Untersucht werden Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von subkutan injiziertem Burosumab Q2W für insgesamt 64 Wochen. Durchgeführt wird die Studie in drei Studienzentren in den USA. Primärer Endpunkt ist die Veränderung im Serum-Phosphat zu Baseline. Im vorgelegten Studienbericht sind Ergebnisse der primären Analyse zu Studienwoche 40 dargestellt.

Es wurden mehr Jungen (n=9) als Mädchen (n=4) in die Studie rekrutiert. Obwohl damit mehr als 7 Patienten eines Geschlechts eingeschlossen wurden, wie vorab im SAP festgelegt, wurde insgesamt das Verhältnis von 70 % eingehalten. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich 2,94 Jahre alt. Wie auch in Studie UX023-CL201 zeigt sich in der alters- und geschlechtsadjustierten Perzentile der Liegelänge/Stehhöhe zu Baseline eine Abweichung zwischen Mittelwert und Median, nicht aber im z-Score. Die oben dargelegten Anmerkungen gelten analog.

Die Kinder starteten die Therapie mit einer Dosis von 0,8 mg/kg und steigerten sich bis Studienwoche 40 geringfügig auf durchschnittlich 0,89 mg/kg (SD: 0,18). Damit erhielten die Kinder nicht die in der Fachinformation empfohlene Anfangsdosis von 0,4 mg/kg, sondern bereits ab der ersten Einnahme die Erhaltungsdosis von 0,8 mg/kg des Studienmedikaments. Inwieweit diese Abweichung die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst, kann wiederum nicht beurteilt werden.

Die statistische Analyse ist im SAP dargelegt. Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt. Analog zur Studie UX023-CL201 fanden in der Studie UX023-CL205 ebenfalls Erhebungen der Stehhöhe vor Studienwoche 40 statt, welche nicht im GEE-Modell berücksichtigt wurden. Die Rationale für dieses Vorgehen ist nicht dargelegt.

Aufgrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns wird die Aussagekraft der Studienergebnisse auch hier als sehr gering bewertet.

Daten zu historischen Kontrollen: Studie UX023-CL002

Zum Vergleich der Behandlungseffekte von Burosumab bei Kindern legt der pU retrospektive Daten zu Rachitis-Schweregrad mittels RSS und RGI-C und zum Wachstum von XLH-Patienten im Alter von 5 bis 14 Jahren vor, die mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden. Diese Daten hat der pU im Rahmen der Beobachtungsstudie UX023-CL002 gewonnen. Laut Protokoll der Studie UX023-CL002 war kein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und der Interventionsstudie geplant. Die Gegenüberstellung der Wirksam-

keitsergebnisse erfolgte im Dossier und wird als naiver indirekter Vergleich gewertet.

Unsicherheiten bestehen hinsichtlich des Erhebungszeitpunkts der Daten: Durch das retrospektive Studiendesign ist nicht ersichtlich, ob sich Patienten in der Vergangenheit oder aktuell in Therapie in den rekrutierenden Studienzentren befanden. Auch wenn hinsichtlich der medikamentösen XLH-Therapie keine einschneidenden Neuerungen in den letzten Jahrzehnten erreicht wurden, sind dennoch Veränderungen hinsichtlich der Vorgehensweise in der Diagnostik (u. a. Bestimmung des PHEX-Mutationsstatus), in der Behandlung von Schmerzen und in der chirurgischen Korrektur von Knochenbiegungen zu erwarten.

In der Studie UX023-CL002 wurden zwei Analysepopulationen gebildet – das Full Analysis Set aus allen Patienten, die die Einschlusskriterien (XLH-Diagnose und Vorliegen von Röntgenbildern zu zwei Zeitpunkten) erfüllten (n=52), und das Radiographic Analysis Set aus Patienten, für die zusätzlich Röntgenbildpaare der Knie und Handgelenke im Abstand von 1 bis 2 Jahren zur Verfügung standen (n=35). Die Röntgenbildpaare stammen ausschließlich von Kindern aus einem der beiden teilnehmenden Studienzentren und wurden im Rahmen der Teilnahme an einer anderen Studie erhoben, zu der jedoch keine weiteren Informationen eingereicht wurden. Insgesamt trugen die 35 Kinder des Radiographic Analysis Sets 60 Röntgenbildpaare von Handgelenken und Knien bei.

Als Grundlage der Gegenüberstellung der Studienergebnisse wählt der pU das Radiographic Analysis Set, wobei die Auswertung auf den 60 verfügbaren Röntgenbildpaaren erfolgt. Wenn ein Kind sowohl Röntgenbildpaare von Knien und Handgelenken hatte, gingen diese Aufnahmen getrennt in die Analysen ein. Somit gingen einige Patienten mehrfach in die Darstellung ein. Der Argumentation des pU, dass dieses Vorgehen durch die verblindete Auswertungen der Röntgenbilder adäquat sei, kann nicht gefolgt werden. Miteinander korrelierte, verbundene Daten sind nicht zur Darstellung als Individualdaten geeignet. Zudem fehlen für das Full Analysis Set relevante Baseline-Charakteristika, sodass eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht hinreichend gezeigt werden konnte.

Aus diesen Gründen wurden Daten des historischen Vergleichs in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zu Rachitissymptomatik, Laborparametern, Wachstumsgeschwindigkeit, Körpergröße, Gehfähigkeit, Grobmotorischer Funktion und PRO (POSNA-PODCI) ein. Der Endpunkt Rachitissymptomatik wurde mittels bildgebender Methoden erhoben und stellt damit keine für den Patienten unmittelbar wahrnehmbare Symptomatik dar. Der pU hat keine Nachweise einer Patientenrelevanz vorgelegt. Für Wachstumsgeschwindigkeit und die erhobenen Laborparameter liegen keine Nachweise zur Validität als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte vor. Deshalb werden sie als nicht bewertungsrelevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der Einschränkungen in der Operationalisierung und den psychometrischen Eigenschaften sind die Ergebnisse der PRO-Erhebung mittels POSNA-PODCI in der Nutzenbewertung nicht dargestellt (s. Tabelle 7).

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung von Sicherheitsendpunkten erfasst. In der Studie UX023-CL201 und Studie UX023-CL205 traten keine Todesfälle auf.

Anthropometrische Parameter: Körpergröße

Für die Population der 5- bis 12-Jährigen konnte in der Studie UX023-CL201 eine signifikante Veränderung in der Stehhöhe basierend auf dem z-Score von Baseline zu Studienwoche 64 gezeigt werden. Der z-Score erhöhte sich zu Studienwoche 64 um 0,19, sodass sich die Stehhöhe der Kinder im Durchschnitt der Referenzpopulation annäherte. Die klinische Relevanz dieser Veränderung ist unklar. Numerisch verbesserten sich die Kinder im Mittelwert um 3,9 bzw. im Median um 2,4 Wachstumspercentile. In Studie UX023-CL205 zeigte sich hingegen für die 1- bis 4-Jährigen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Studiengröße ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse sehr limitiert. Ebenso lassen vorgelegte Subgruppenanalysen (u. a. hinsichtlich Alter und Geschlecht) basierend auf der verfügbaren Datengrundlage keine belastbaren Aussagen zu.

Gefähigkeit: 6MWT

Gefähigkeit wurde in Studie UX023-CL201 mittels 6MWT erhoben. Gegenüber Baseline zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Laufstrecke um 52,7 Meter. Ob die höhere Gehstrecke auf das zunehmende Alter zurückzuführen sein könnte, wenn auch nur in Teilen, ist unklar. Darüber hinaus fehlen klinische Relevanzschwellen für XLH-Patienten, durch die eine Interpretation der Ergebnisse möglich wäre. Die Relevanz der Veränderung muss daher auch in Hinblick auf die Patientenpopulation kritisch abgewogen werden, die zu Baseline durchschnittlich eine Laufstrecke von 480 Metern zurücklegen konnte.

Aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Studiengröße ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse sehr limitiert.

In Studie UX023-CL205 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Grobmotorische Funktion: BOT-2

Die deskriptive Auswertung des BOT-2 in der Studie UX023-CL201 ergab eine numerische Veränderung zugunsten der Studienmedikation in der Skala „Kraft und Gewandtheit“. Berichtet werden die Ergebnisse im Verhältnis zu einer US-amerikanischen Referenzpopulation. Hinsichtlich der Eignung dieser Population können keine Aussagen getroffen werden, da Rekrutierung und Zusammensetzung der Population vor allem in Bezug auf körperliche Beeinträchtigungen nicht berichtet wurden. Durch die Verwendung des gleichen Referenzstandards über alle Messzeitpunkte hinweg scheint eine Verzerrung unwahrscheinlich; jedoch ist die Auswahl dieser Referenzpopulation in der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Zudem bleibt die klinische Relevanz der gezeigten Veränderung aufgrund fehlender Relevanzschwellen unklar.

Offen bleibt, inwieweit relevante Erkenntnisse auch durch eine Erhebung der anderen Skalen des BOT-2 hätten generiert werden können. Der pU führt keine Rationale für die Auswahl der Skala „Kraft und Gewandtheit“ an. Aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Studiengröße ist die Aussagekraft der Ergebnisse sehr limitiert.

In Studie UX023-CL205 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit von Burosumab ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich.

3.4 Lebensqualität

Aufgrund von Einschränkungen in den psychometrischen Eigenschaften sind die Ergebnisse der Erhebung des SF-10 in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (s. Tabelle 8). In der Kategorie der Lebensqualität liegen daher keine validen Ergebnisse vor.

3.5 Sicherheit

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 12 Wochen nach der letzten Dosis erhoben und deskriptiv zusammengefasst. Zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts befanden sich alle Patienten noch unter Therapie mit Burosumab.

Innerhalb der Beobachtungszeit von 64 Wochen trat bei allen Patienten der Studie UX023-CL201 mindestens ein UE auf, wovon ein UE mit CTCAE-Grad 3 eingestuft wurde. Kein UE wurde als SUE dokumentiert. Auch alle Patienten der Studie UX023-CL205 erlitten bis zum Datenschnitt zu Studienwoche 40 mindestens ein UE, wobei jeweils ein UE als CTCAE-Grad 3 und als SUE eingeordnet wurden. In beiden Studien führte bei keinem Patienten ein UE zum Abbruch der Studienmedikation.

Häufige UE ($\geq 30\%$) jedweden CTCAE-Grades waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Streptokokken-Pharyngitis, Erythem sowie Reaktion an der Injektionsstelle, Pyrexie, Husten, Rhinorrhoe, Oropharyngeale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Arthralgie.

In beiden Studien wurden UE der Systemorganklasse „Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes“ berichtet. Ereignisse dieser Kategorie sind jedoch auch typische Symptome der hier betrachteten Grunderkrankung, welche der Endpunktkategorie „Morbidität“ zuzuordnen wären. Es ist allerdings nicht möglich, einzelne Symptome wie Schmerzen in den Extremitäten aus den betreffenden Systemorganklassen zu separieren.

Vom pU wurden infusionsbedingte Reaktionen, gastrointestinale UE, Hypersensibilität, ektopische Mineralisierung, Hyperphosphatämie und Restless-Legs-Syndrom als UE von besonderem Interesse definiert. Die Auswahl wurde nicht begründet. Infusionsbedingte Reaktionen sind bei 73,1 % der Patienten in Studie UX023-CL201 und bei 23,1 % der Patienten in Studie UX023-CL205 beobachtet worden. Gastrointestinale UE wiesen 53,8 % der Patienten in Studie UX023-CL201 auf; in Studie UX023-CL205 findet sich hierzu keine Angabe. Bei 38,5 % der Patienten aus Studie UX023-CL201 und 30,8 % der Patienten aus Studie UX023-CL205 wurde Hypersensibilität dokumentiert. Ektopische Mineralisierung wurde in Studie UX023-CL201 bei einem Patienten festgestellt. Darüber hinaus traten keine UE von besonderem Interesse auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es ist unklar, inwiefern muskuloskeletale UE auch Symptome der Grunderkrankung widerspiegeln. Positiv hervorzuheben ist der Erfassungszeitraum der UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung und bis 12 Wochen nach der letzten Medikamenteneinnahme.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und des limitierten Stichprobenumfangs ist eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von Burosumab nicht möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Burosumab muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Burosumab ist zugelassen für die Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH mit röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung. Die Nutzenbewertung von Burosumab basiert auf den zulassungsbegründenden Studien UX023-CL201, mit Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren, und UX023-CL205, mit Patienten im Alter von 1 bis 4 Jahren. Es handelt sich bei diesen Studien um unkontrollierte Dosisfindungsstudien der Phase II. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens gering.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zu Studie UX023-CL201 anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie UX023-CL002 wurde aufgrund a) Unklarheiten hinsichtlich der Erhebung der Daten, b) der nicht angemessenen Darstellung des Vergleichs und c) des fehlenden Nachweises der Vergleichbarkeit mit der Population als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205

Endpunkt	UX023-CL201 (N=26) ¹⁾	UX023-CL205 (N=13) ²⁾
Morbidität		
Veränderung der Stehhöhe ³⁾ (z-Score) LS Mean (SE) ⁴⁾ 95%-KI p-Wert	0,19 (0,05) 0,09; 0,29 0,0002	-0,20 (0,13) -0,46; 0,06 0,1396
Veränderung der 6MWT-Distanz (Meter) LS Mean (SE) ⁵⁾ 95%-KI p-Wert	52,67 (8,82) 35,39; 69,95 <0,0001	n.e.
Veränderung der Skala „Kraft und Gewandtheit“ des BOT-2 (Perzentile) ⁶⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max)	(N=25) 14,2 (12,0) 19,0 (-13; 35)	n.e.
Sicherheit, n (%)		
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (3,8)	1 (7,7)
SUE	0	1 (7,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0
UE von besonderem Interesse		
Reaktionen an der Injektionsstelle	19 (73,1)	3 (23,1)
Gastrointestinale UE	14 (53,8)	n.b.
Hypersensibilität	10 (38,5)	4 (30,8)
Ektopische Mineralisierung	1 (3,9)	0
Hyperphosphatämie	1 (3,9)	0
Restless-Legs-Syndrom	0	0

¹⁾ Datenschnitt zu Studienwoche 64.

²⁾ Datenschnitt zu Studienwoche 40.

³⁾ In Studie UX023-CL205 wurde bei Kindern < 2 Jahren bzw. Kindern, die nicht bereit waren für die Messung zu stehen, die Liegelänge erhoben.

- ⁴⁾ Studie UX023-CL201: GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studiervisite, Behandlungsarm, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studiervisite als Faktoren und Alter und Stehhöhe z-Score zu Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.
Studie UX023-CL205: GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studiervisite und Geschlecht als Faktoren und Alter, Stehhöhe z-Score bei Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.
- ⁵⁾ GEE-Modell mit Veränderung von Baseline als abhängige Variable, Studiervisite, Behandlungsarm, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studiervisite als Faktoren und 6MWT bei Baseline als Kovariable, mit austauschbarer Kovarianzstruktur.
- ⁶⁾ Auswertung erfolgte deskriptiv.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n.b.: nicht berichtet; n.e.: nicht erhoben; Q2W: alle 2 Wochen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **ATS statement:** guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
2. **Bohannon RW, Crouch R.** Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017;23(2):377-381.
3. **Bruininks R, Bruininks B.** Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2): BOT-2 manual. London: Peason; 2005.
4. **Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ.** The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *J Pediatr Orthop* 1998;18(5):561-571.
5. **Deitz JC, Kartin D, Kopp K.** Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* 2007;27(4):87-102.
6. **Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al.** Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 2015;62(9):811-816.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Crysvita: European public assessment report EMEA/H/C/004275/0000 [online]. 14.12.2017. London (GBR): EMA; 2017. [Zugriff: 08.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Crysvita: Product Information EMEA/H/C/004275; Anhang I-IV [online]. 19.02.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 08.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf.
9. **Francis F, Strom TM, Hennig S, Boddrich A, Lorenz B, Brandau O, et al.** Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Genome Res* 1997;7(6):573-585.
10. **Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al.** Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395-399.
11. **Haffner D, Waldegger S.** Disorders of phosphorus metabolism. In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Pediatric kidney disease*. Heidelberg: Springer; 2016. S. 953-972.
12. **Jan De Beur SM, Levine MA.** Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(6):2467-2473.
13. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
14. **Kyowa Kirin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Burosumab (Crysvita); Modul 4 A; X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH) [unveröffentlicht]. 2018.
15. **Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al.** Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3(1):R13-30.

16. **Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G.** Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(2):221-226.
17. **Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R.** Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):125-136.
18. **Saris-Baglana RN, DeRosa MA, Raczek AE, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Ware JE.** The SF-10 Health Survey for Children: A user's guide. Lincoln: Quality Metric; 2007.
19. **Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG.** Clinically Meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J* 2013;24(3):21-29.
20. **Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG.** Triangulating clinically Meaningful change in the Six-minute Walk Test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012;23(3):5-15.
21. **Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC.** Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000;46(3):132-139.
22. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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); KRN23 (UX023-CL205); Clinical study report: week 40 (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2017.
23. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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); KRN23 (UX023-CL201); Clinical study report - 64 weeks analysis [unveröffentlicht]. 2017.
24. **Ultragenyx Pharmaceutical.** A retrospective longitudinal study of skeletal outcomes in children with X-linked hypophosphatemia (XLH); UX023-CL002; Clinical study interim report [unveröffentlicht]. 2016.