

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita[®])

Kyowa Kirin GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Morbidität</i> (UX023-CL301, Kinder mit XLH).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie <i>Lebensqualität</i> (UX023-CL301, Kinder mit XLH)	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie <i>Sicherheit</i> (UX023-CL301, Kinder mit XLH)	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Morbidität</i> (UX023-CL303, Erwachsene mit XLH).....	19
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie <i>Sicherheit</i> (UX023-CL303, Erwachsene mit XLH).....	22
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃	aktives Vitamin D
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz Test
AK	Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
B-P	Behandlungsdifferenz Baseline zu Post-Baseline
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H'g	Hedges'g
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LLN	<i>Lower limit of normal</i>
PGI-I	<i>Patient Global Impression of Improvement</i>
PHS	<i>Physical Health Summary Score</i>
PODCI	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>engl.: Patient Reported Outcome</i>)
PROMIS	<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PSS	<i>Psychosocial Summary Score</i>
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>engl.: randomized controlled trial</i>)
RGI-C	<i>Radiographic Global Impression of Change</i>
RR	Relatives Risiko (<i>engl.: Risk Ratio</i>)
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
SF-10	<i>Short form 10</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung (<i>engl.: Treatment emergent adverse event</i>)
UE	unerwünschtes Ereignis
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis</i>
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kyowa Kirin GmbH
Anschrift:	Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kyowa Kirin Holdings B.V.
Anschrift:	Bloemlaan 2 2132NP Hoofddorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Burosumab
Handelsname:	Crysvita®
Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (ATC)-Code:	M05BX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38635
Pharmazentralnummer (PZN)	13654878 13654855 13654861
ICD-10-GM-Code	E83.3
Alpha-ID	I125310^a
a: es liegen noch weitere Alpha-ID für den ICD-10-GM-Code E83.3 vor.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. ^b	Kinder (1 – 17 Jahre) 19.02.2018	A
	Erwachsene (≥ 18 Jahre) 30.09.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Formulierung des Anwendungsgebiets für Kinder mit XLH wurde im Rahmen der Indikationserweiterung für Erwachsene mit XLH (30.09.2020) sprachlich angepasst.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	<i>Vom G-BA festgelegte zVT^c</i> eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D
B	Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^e	<i>Vom G-BA festgelegte zVT^c</i> eine Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D
		<i>Von der Kyowa Kirin GmbH bestimmte zVT^d</i> <i>Best supportive care</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.
d: Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3B Abschnitt 3.1.2 zu finden.
e: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen“ zuzuordnen sind.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A: Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)

Im Beratungsgespräch am 08.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-176) hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kindern festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab zur Behandlung von XLH bei Kindern (1 – 17 Jahre) ist: *eine Phosphatsubstitution*.“

Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich mit aktivem Vitamin D (Calcitriol, alternativ Alfacalcidol) behandelt wird, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Die zVT wurde in einem weiteren Beratungsgespräch am 11.03.2020 bestätigt (Vorgangsnummer 2020-B-003).

Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre)

Im Beratungsgespräch am 11.03.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-003) hat der G-BA folgende zVT für Burosumab zur Behandlung von Erwachsenen mit XLH festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Burosumab zur Behandlung von XLH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) ist: *eine Phosphatsubstitution*.“

Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich mit aktivem Vitamin D (Calcitriol, alternativ Alfacalcidol) behandelt wird, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden.

Die Kyowa Kirin GmbH ist der Auffassung, dass in dem Anwendungsgebiet *Erwachsene mit XLH* zwei Teilpopulationen mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf die bis zur Zulassung von Burosumab einzige vorhandene Therapieoption, eine Substitution mit oralem Phosphat, vorliegen:

1. Teilpopulation

Erwachsene mit XLH, die innerhalb **eines Jahres** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**.

2. Teilpopulation

Erwachsene mit XLH, die innerhalb **eines Jahres nicht** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**.

Trotz langjähriger Phosphatsubstitution wird bei fast allen Erwachsenen mit XLH das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (*lower limit of normal* (LLN): $\geq 2,5$ mg/dl), nicht erreicht. Aufgrund des bestehenden chronischen Phosphatverlusts treten schwerwiegende Folgeerkrankungen wie Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Pseudofrakturen, Enthesopathien und Spinalkanalstenosen auf, die mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen im Alltag einhergehen. Des Weiteren kann die Phosphatsubstitution zu schweren Nebenwirkungen wie z. B. zu Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis und sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus führen. Aufgrund dessen wird die Therapie häufig im Erwachsenenalter abgebrochen.

Das unzureichende Ansprechen wird auch anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 ersichtlich. Trotz jahrelanger Phosphatsubstitution weisen alle Studienteilnehmer Folgeerkrankungen der XLH auf. Zudem benötigten bereits zwei Drittel der XLH-Patienten im Kindes- und Jugendalter orthopädische Eingriffe, um die stark ausgeprägten Skelettdeformationen zu beheben. Bereits 35 % der 18 – 29-Jährigen leiden frühzeitig unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arthrose, wobei die Gesamtrate in der deutschen Gesamtbevölkerung lediglich 1,7 % beträgt. Bei den 30 – 39-Jährigen sind es sogar 74 %, in der Gesamtbevölkerung dagegen nur 6,7 %.

Auch wenn die Phosphatsubstitution bei Kindern mit XLH das Ausmaß der Rachitis und den Grad der Skelettdeformationen lindert, verhindert diese nicht das Auftreten der schwerwiegenden Folgeerscheinungen und die Progression der Erkrankung im Erwachsenenalter. Folglich unterscheidet sich die Therapiesituation zwischen Kindern und Erwachsenen mit XLH, sodass der bei den Kindern mit XLH beobachtete positive Effekt der Phosphatgabe nicht auf Erwachsene übertragbar ist.

Da nahezu alle Erwachsenen mit XLH somit offensichtlich nicht auf eine Phosphattherapie ansprechen, sind sie der 2. Teilpopulation zuzuordnen, für die die vom G-BA bestimmte zVT gemäß § 6 Absatz 2 und 3 der Verfahrensordnung (VerfO) keine geeignete Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet darstellt. Da bis auf Burosumab keine weitere den Pathomechanismus adressierende Therapieoption zur Verfügung steht, wurden diese XLH-Patienten bisher anschließend neben teils schweren Operationen rein symptomatisch behandelt. Bei diesen Operationen handelt es sich z. B. um Umstellungsosteotomien oder Gelenkersatzoperationen, die aufgrund der ausgeprägten Skelettdeformationen und dem frühzeitigen Verschleiß der Gelenke notwendig sind, sowie um die Behandlung von (Pseudo-)Frakturen. Zusätzlich erfolgt eine symptomatische Therapie mit dem Ziel, die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die Muskelschwäche und die Fatigue zu mildern.

Aufgrund der aufgeführten Gründe stellt nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH für erwachsene XLH-Patienten lediglich „*best supportive care*“ die alleinige zVT dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Hintergrund

Bei Burosumab (Crysvita®) handelt es sich gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der *Orphan-Drug-Status* wird Arzneimitteln verliehen, die zur Behandlung einer seltenen chronischen oder lebensbedrohlichen Erkrankung eingesetzt werden, für die keine zufriedenstellende Therapie existiert.

Aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten wurde die Kyowa Kirin GmbH aufgefordert, ein Dossier für die Einleitung eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs.1 Satz 12 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr.2 VerfO mit vollständigen Nachweisen nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 2 SGB V vorzulegen. Für die erneute Bewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze werden erneut die Studiendaten der Studie UX023-CL301 (Kinder mit XLH) und UX023-CL303 (Erwachsene mit XLH) im Dossier dargestellt, die bereits in den Nutzenbewertungsverfahren 2018-04-15-D-349, 2019-10-01-D-492 und 2020-11-01-D-588 vom G-BA bewertet wurden.

Anwendungsgebiet A: Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab bei Kindern mit XLH wurde die 64-wöchige Phase-III-Studie UX023-CL301 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase III, in welcher Burosumab mit einer aktiven Kontrolle aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D verglichen wird.

Mortalität

Bei der XLH handelt es sich um eine genetisch bedingte schwere chronische Erkrankung, die aber grundsätzlich nicht potenziell tödlich verläuft. Zudem ist kein direkter Einfluss von Burosumab auf die Mortalität bekannt. Übereinstimmend hiermit wurde während der gesamten Studiendauer kein Todesfall festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Die Tabelle 1-7 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Morbidität* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe vs. aktive Kontrolle) zu Woche 40 und Woche 64.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität* (UX023-CL301, Kinder mit XLH)

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 40	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 64
Rachitissymptomatik		
<i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score</i>		
LsMean ^a [95% KI]	1,14 [0,83; 1,45]	1,02 [0,72; 1,33]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Hedges' g ^b [95% KI]	H'g = 1,846 [1,246; 2,446]	H'g = 1,600 [1,023; 2,178]
<i>Rickets Severity Score (RSS)</i>		
LsMean ^a [95% KI]	-1,34 [-1,74; -0,94]	-1,21 [-1,59; -0,83]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Hedges' g ^b [95% KI]	H'g = -1,399 [-1,964; -0,833]	H'g = -1,119 [-1,710; -0,529]
Körpergröße		
<i>Stehhöhe/Liegelänge [Z-Score]</i>		
LsMean ^a [95% KI]	0,12 [0,01; 0,24]	0,14 [0,00; 0,29]
p-Wert	0,0408	0,0490
Hedges' g ^b [95% KI]	H'g = 0,537 [0,021; 1,053]	H'g = 0,490 [-0,025; 1,005]
<i>Sitzhöhe (cm)</i>		
LsMean ^a [95% KI]	-0,79 [-1,98; 0,39]	0,08 [-1,58; 1,75]
p-Wert	0,1901	0,9213
Hedges' g ^b [95% KI]	-	-
Gehfähigkeit^c		
<i>6-Minuten-Gehdistanz Test^c (6MWT) [in Meter]</i>		
LsMean ^a [95% KI]	38,30 [-2,38; 78,98]	45,55 [2,09; 89,02]
p-Wert	0,0650	0,0399
Hedges' g ^b [95% KI]	-	H'g = 0,679 [-0,038; 1,396]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 40	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 64
<i>6-Minuten-Gehdistanz Test^c (6MWT) Gesamtrate [Prozentsatz]</i>		
LsMean ^a	6,19	7,27
[95% KI]	[-0,68; 13,06]	[0,01; 14,52]
p-Wert	0,0775	0,0496
Hedges' g ^b [95% KI]	-	H'g = 0,703 [-0,015; 1,422]
Serumphosphat		
<i>Serumphosphat-Konzentration [mg/dl]</i>		
LsMean ^a	0,77	0,74
[95% KI]	[0,60; 0,94]	[0,58; 0,91]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Hedges' g ^b [95% KI]	H'g = 2,047 [1,427; 2,667]	H'g = 1,981 [1,368; 2,595]
Schmerzerhebung		
<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Pain Interference Domain Score</i>		
LsMean ^a	-4,91	-2,26
[95% KI]	[-9,19; -0,63]	[-6,61; 2,09]
p-Wert	0,0245	0,3091
Hedges' g ^b [95% KI]	H'g = -0,697 [-1,390; -0,008]	-
<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Physical Function Mobility Domain Score</i>		
LsMean ^a	2,68	1,90
[95% KI]	[-0,53; 5,88]	[-1,80; 5,59]
p-Wert	0,1014	0,3145
Hedges' g ^b [95% KI]	-	-
<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Domain Score</i>		
LsMean ^a	-3,20	-1,08
[95% KI]	[-7,79; 1,39]	[-6,21; 4,06]
p-Wert	0,1724	0,6810
Hedges' g ^b [95% KI]	-	-
<i>Face Pain Scale – Revised (FPS-R)</i>		
LsMean ^a	-0,00	0,05
[95% KI]	[-0,80; 0,79]	[-0,58; 0,68]
p-Wert	0,9905	0,8786
Hedges' g ^b [95% KI]	-	-
<p>(B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 40 bzw. 64) der Burosumab-Gruppe mit der aktiven Kontrollgruppe (orales Phosphat und aktives Vitamin D); [95%-KI]: 95 %-Konfidenzintervall</p> <p>a: LsMean: statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Modul 4A in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1</p> <p>b: Hedges' g-Berechnung erfolgt nur, falls $p < 0,05$</p> <p>c: Die korrigierte Analyse des 6MWT wurde dargestellt, da zwei Patienten einen unvollständigen Datensatz aufwiesen (zu Baseline und zu Woche 40). Eine detaillierte Beschreibung erfolgt im Modul 4A in den Abschnitten 4.2.5.4 und 4.3.1.3.1.3.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergibt sich für die Kategorie *Morbidität*, insbesondere bei den betrachteten Endpunkten *Rachitissymptomatik (RGI-C und RSS)* und *Serumphosphat-Konzentration* eine klinisch relevante und statistisch signifikante deutliche Überlegenheit der Burosumab-Behandlung verglichen mit der Substitutionstherapie zu beiden Zeitpunkten. Ferner sind auch eine statistisch signifikant verbesserte *Gehfähigkeit* und ein *verbessertes Wachstum* unter der Burosumab-Behandlung bei Kindern mit XLH zu beobachten. Diese Ergebnisse stützen die bereits vorhandenen Erkenntnisse aus dem Vergleich der Phase-II-Studien (UX023-CL201, UX023-CL205) mit der retrospektiven Langzeitstudie UX023-CL002, die für das erste Nutzenbewertungsverfahren (2018-04-15-D-349) herangezogen wurden. Sie zeigen eindrucksvoll den Vorteil der Burosumab-Behandlung gegenüber der Substitutionstherapie.

Lebensqualität

Die Tabelle 1-8 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Lebensqualität* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe vs. aktive Kontrolle) zu Woche 40 und Woche 64.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Lebensqualität* (UX023-CL301, Kinder mit XLH)

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 40	UX023-CL301 Behandlungsdifferenz (B-P) aktive Kontrolle vs. Burosumab Woche 64
Lebensqualität		
<i>Short Form (SF)-10 Health Survey Physical Health Score (PHS-10)</i>		
LsMean ^a	4,35	5,51
[95% KI]	[-1,15; 9,85]	[-0,17; 11,18]
p-Wert	0,1213	0,0571
Hedges'g ^b [95% KI]	-	-
<i>Short Form (SF)-10 Health Survey Psychosocial Summary Score (PSS-10)</i>		
LsMean ^a	2,24	-0,44
[95% KI]	[-1,86; 6,35]	[-4,59; 3,70]
p-Wert	0,2841	0,8337
Hedges'g ^b [95% KI]	-	-
(B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 40 bzw. 64) der Burosumab-Gruppe mit der aktiven Kontrollgruppe (orales Phosphat und aktives Vitamin D); [95 %-KI]: 95 %-Konfidenzintervall		
a: LsMean: Statistische Methode für den jeweiligen Endpunkt siehe Modul 4A in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1		
b: Hedges'g-Berechnung erfolgt nur, falls p < 0,05		

Die Erhebung der *Lebensqualität* erfolgte durch Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Funktionen mithilfe des für Kinder validierten SF-10-Fragebogens. Die aktive Kontrollgruppe zeigte keine Verbesserung der *Körperfunktion (PHS-10)* und der *psychosozialen Domäne (PSS-10)*. Unter der Burosumab-Behandlung ist dagegen eine Verbesserung der Körperfunktion zu Woche 40 und Woche 64 gegeben. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede deuten diese Ergebnisse auf eine deutliche Verbesserung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichteten körperlichen Gesundheit der Kinder in der Burosumab-Gruppe hin. Dieser Trend wird durch die Ergebnisse des *PROMIS Pain Interference* sowie *Physical Function Mobility* und durch die Ergebnisse des *6MWT* gestützt. Die Ergebnisse der psychosozialen Domäne zeigen keine relevante Beeinträchtigung der XLH-Patienten im Vergleich mit der US-Bevölkerung.

Sicherheit

Die Tabelle 1-9 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe vs. aktive Kontrolle) zu Woche 40 und Woche 64.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit* (UX023-CL301, Kinder mit XLH)

UX023-CL301 <i>Safety</i> -Population	Burosumab (N = 29) vs. aktive Kontrolle (32) Woche 40	Burosumab (N = 29) vs. aktive Kontrolle (32) Woche 64
Gesamtrate		
<i>Jegliche TEAE</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	28 (96,6) vs. 26 (81,3)	29 (100,0) vs. 27 (84,4)
RR ^{a,c}	1,188	1,185
[95% KI]	[0,922; 1,423]	[1,021; 1,376]
p-Wert	0,1064	0,0538
<i>Schwerwiegende TEAE</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	3 (10,3) vs. 1 (3,1)	3 (10,3) vs. 3 (9,4)
RR ^{a,c}	3,310	1,115
[95% KI]	[0,364; 30,076]	[0,207; 6,018]
p-Wert	0,3385	1,0000
<i>Schwere TEAE Grad 3 – 4</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	4 (13,8) vs. 2 (6,3)	4 (13,8) vs. 3 (9,4)
RR ^{a,c}	2,207	1,547
[95% KI]	[0,436; 11,166]	[0,316; 7,582]
p-Wert	0,4107	0,6988
<i>Therapieabbruch durch TEAE</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
RR ^{a,c}	-	-
[95% KI]	-	-
p-Wert	-	-
<i>Tod durch TEAE</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
RR ^{a,c}	-	-
[95% KI]	-	-
p-Wert	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UX023-CL301 <i>Safety</i> -Population	Burosumab (N = 29) vs. aktive Kontrolle (32) Woche 40	Burosumab (N = 29) vs. aktive Kontrolle (32) Woche 64
TEAE von besonderem Interesse		
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	12 (41,4) vs. 0 (0)	15 (51,7) vs. 0 (0)
RR ^{a,c}	27,5	34,1
[95% KI]	[1,70; 444,66]	[2,132; 545,51]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
<i>Hypersensitivität</i>		
Burosumab (n (%)) vs. aktive Kontrolle ^b (n (%))	9 (31,0) vs. 2 (6,3)	11 (37,9) vs. 6 (18,8)
RR ^{a,c}	4,966	2,023
[95% KI]	[1,168; 21,114]	[0,857; 4,773]
p-Wert	0,0183	0,1522
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; <i>TEAE</i>: <i>Treatment emergent adverse event</i> (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; RR: <i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko)</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Burosumab an und ein RR > 1 einen Vorteil für die aktive Kontrolle.</p> <p>a: RR: Eine detaillierte Beschreibung des statistischen Modells ist im Modul 4A in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.7 zu finden.</p> <p>b: Aktive Kontrolle: Orales Phosphat und aktives Vitamin D</p> <p>c: Treten keine Ereignisse auf, wird ein Korrekturwert von 0,5 zu den Zellen der Vierfeldertafel hinzugefügt.</p>		

Insgesamt erweist sich Burosumab als wirksames, sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung der XLH bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung. Während der Studie verstarb kein Kind oder wurde aufgrund von *unerwünschten Ereignissen nach Beginn der Behandlung (TEAE)* aus der Studie ausgeschlossen. Die häufigsten *TEAE* waren entweder typisch bei einer Manifestation der XLH, typisch für eine pädiatrische Population oder zu erwartende Ereignisse an der Injektionsstelle. Die meisten *TEAE* waren mild oder moderat, mit Ausnahme der *schweren TEAE*, die bei sieben Patienten auftraten ($n_{\text{Burosumab}} = 4$; $n_{\text{aktive Kontrolle}} = 3$). Keines der *schweren TEAE* wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament assoziiert angesehen, mit Ausnahme eines Ereignisses mit Arthralgie Grad 3 (Burosumab-Gruppe). Aus diesen Ereignissen resultierten keine Änderungen der Verabreichung der Studienmedikation.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre)

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH wurde die Studie UX023-CL303 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III. Für das Ableiten des Zusatznutzens wurde ausschließlich die doppelblinde Phase (24 Wochen) der Studie berücksichtigt.

Mortalität

Bei der XLH handelt es sich um eine genetisch bedingte schwere chronische Erkrankung, die aber grundsätzlich nicht potenziell tödlich verläuft. Zudem ist kein direkter Einfluss von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Burosumab auf die Mortalität bekannt. Übereinstimmend hiermit wurde während der gesamten Studiendauer kein Todesfall festgestellt.

Morbidität

Die Tabelle 1-10 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Morbidität* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) zu Woche 24.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität* (UX023-CL303, Erwachsene mit XLH)

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL303 Burosumab (N = 68) vs. Placebo (N = 66) Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24
Serumphosphat	
<i>Serumphosphat (mg/dl)</i>	
LsMean ^a	0,40
[95% KI]	[0,28; 0,51]
p-Wert	< 0,0001
Hedges`g ^b [95% KI]	H`g = 0,922 [0,566; 1,278]
<i>Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	63 (92,6) vs. 5 (7,6)
RR ^a	12,229
[95% KI]	[5,252; 28,479]
p-Wert	< 0,0001
Gehfähigkeit	
<i>6MWT – Messung in Meter^c</i>	
LsMean ^a	19,83
[95% KI]	[4,19; 35,47]
p-Wert	0,0129
Hedges`g ^b [95% KI]	H`g = 0,424 [0,075; 0,773]
<i>6MWT Gesamtrate – Prozentsatz^c</i>	
LsMean ^a	3,19
[95% KI]	[0,96; 5,41]
p-Wert	0,0050
Hedges`g ^b [95% KI]	H`g = 0,460 [0,110; 0,809]
Steifheit und Physische Funktion	
<i>WOMAC Steifheit</i>	
LsMean ^a	-8,31
[95% KI]	[-14,68, -1,94]
p-Wert	0,0106
Hedges`g ^b [95% KI]	H`g = -0,420 [-0,765; -0,075]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL303 Burosumab (N = 68) vs. Placebo (N = 66) Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24
<i>WOMAC Steifheit ≥ 15 nu</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	21 (30,9) vs. 10 (15,2)
RR ^a	2,038
[95% KI]	[1,040; 3,994]
p-Wert	0,0403
<i>WOMAC Physische Funktion</i>	
LsMean ^a	-4,90
[95% KI]	[-9,76, -0,05]
p-Wert	0,0478
Hedges`g ^b [95% KI]	H`g = -0,389 [-0,735; -0,043]
<i>WOMAC Physische Funktion ≥ 15 nu</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	14 (20,6) vs. 11 (16,7)
RR ^a	1,235
[95% KI]	[0,605; 2,521]
p-Wert	0,6591
Schmerzerhebung	
<i>BPI Schlimmster Schmerz</i>	
LsMean ^a	-0,46
[95% KI]	[-1,00; 0,08]
p-Wert	0,0919
Hedges`g ^b [95% KI]	-
<i>BPI Schlimmster Schmerz ≥ 15 %</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	29 (42,6) vs. 23 (34,8)
RR ^a	1,224
[95% KI]	[0,796; 1,881]
p-Wert	0,3800
<i>BPI Schlimmster Schmerz ≥ 30 %</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	17 (25,0) vs. 12 (18,2)
RR ^a	1,375
[95% KI]	[0,713; 2,652]
p-Wert	0,4036
<i>BPI Schmerzintensität</i>	
LsMean ^a	-0,43
[95% KI]	[-0,93; 0,07]
p-Wert	0,0940
Hedges`g ^b [95% KI]	-
<i>BPI Schmerzinterferenz</i>	
LsMean ^a	-0,13
[95% KI]	[-0,70; 0,44]
p-Wert	0,6527
Hedges`g ^b [95% KI]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	UX023-CL303 Burosumab (N = 68) vs. Placebo (N = 66) Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24
Fatigue	
<i>BFI Schlimmste Fatigue</i>	
LsMean ^a [95% KI] p-Wert Hedges`g ^b [95% KI]	-0,20 [0,40; -0,80] 0,5102 -
<i>BFI Globale Fatigue</i>	
LsMean ^a [95% KI] p-Wert Hedges`g ^b [95% KI]	0,13 [0,70, -0,44] 0,6572 -
Erfassung von Therapieeffekten	
<i>PGI-I</i>	
LsMean ^a [95% KI] p-Wert Hedges`g ^b [95% KI]	-0,29 [-0,74; 0,16] 0,2073 -
<p>(B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 24) der Burosumab-Gruppe mit Placebo, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, WOMAC: <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis</i>, BPI: <i>Brief Pain Inventory</i>, BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i>, PGI-I: <i>Patient Global Impression of Improvement</i>; [95% KI]:95%-Konfidenzintervall, RR: <i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko)</p> <p>Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für Burosumab an und ein RR < 1 einen Vorteil für Placebo.</p> <p>a: LsMean/RR: Eine detaillierte Beschreibung des statistischen Modells ist im Modul 4B in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3 zu finden.</p> <p>b: Hedges`g-Berechnung erfolgte nur falls p < 0,05.</p> <p>c: 6MWT: Aufgrund eines Kalkulationsfehlers durch das Studienzentrum zu Beginn der Studie, wurde zunächst ein fehlerhafter Baseline-Wert in die Datenbank eingetragen, der nach der Primäranalyse zu Woche 24 korrigiert wurde. Die korrigierte Analyse berücksichtigt ausschließlich die tatsächlich zurückgelegte Distanz des Studienteilnehmers nach der Korrektur des Kalkulationsfehlers. Diese korrigierte Analyse wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2020-11-01-D-588 vom G-BA anerkannt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>	

Zusammenfassend zeigt sich für die Endpunktkategorie *Morbidität* eine bisher nicht erreichte klinisch relevante und signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Burosumab bei der Behandlung der Erwachsenen mit XLH. Bereits innerhalb kurzer Zeit (12 Wochen) wird unter Burosumab das *primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN: $\geq 2,5$ mg/dl)* erlangt und langfristig aufrechterhalten (24 Wochen). Zusätzlich wird die *Mobilität* von erwachsenen XLH-Patienten signifikant gesteigert und das Ausmaß an *Steifheit* sowie die Einschränkung der *physischen Funktion* signifikant reduziert. Durch die jahrelang bestehende Dysfunktion des Phosphathaushaltes weisen erwachsene XLH-Patienten außerdem ausgeprägte Skelettdeformationen auf, die mit starken Knochen- und Gelenkschmerzen verbunden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dennoch kann durch Burosumab bereits nach 24 Wochen eine deutliche jedoch nicht statistisch signifikante Linderung der XLH-assoziierten *Schmerzen* erreicht werden.

Sicherheit

Die Tabelle 1-11 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunktkategorie *Sicherheit* und zeigt den Vergleich der Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) zu Woche 24.

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit* (UX023-CL303, Erwachsene mit XLH)

UX023-CL303 <i>Safety</i> -Population	Burosumab (N = 68) vs. Placebo (66) Woche 24
Gesamtrate	
<i>Jegliche TEAE</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	64 (94,1) vs. 61 (92,4)
RR ^{a,b}	1,018
[95% KI]	[0,930; 1,115]
p-Wert	0,7425
<i>Schwerwiegende TEAE</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	2 (2,9) vs. 1 (1,5)
RR ^{a,b}	1,941
[95% KI]	[0,180; 20,900]
p-Wert	1,000
<i>Schwere TEAE Grad 3 – 4</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	8 (11,8) vs. 8 (12,1)
RR ^{a,b}	0,971
[95% KI]	[0,387; 2,435]
p-Wert	1,000
<i>Therapieabbruch durch TEAE</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)
RR ^{a,b}	-
[95% KI]	-
p-Wert	-
<i>Tod durch TEAE</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)
RR ^{a,b}	-
[95% KI]	-
p-Wert	-
TEAE von besonderem Interesse	
<i>Reaktionen an der Einstichstelle</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	8 (11,8) vs. 8 (12,1)
RR ^{a,b}	0,971
[95% KI]	[0,387, 2,435]
p-Wert	1,0000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UX023-CL303 <i>Safety</i> -Population	Burosumab (N = 68) vs. Placebo (66) Woche 24
<i>Hypersensitivität</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	4 (5,9) vs. 4 (6,1)
RR ^{a,b}	0,971
[95% KI]	[0,253, 3,721]
p-Wert	1,0000
<i>Hyperphosphatämie</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	4 (5,9) vs. 0 (0)
RR ^{a,b}	8,739
[95% KI]	[0,479, 159,198]
p-Wert	0,1195
<i>Restless-Legs-Syndrom</i>	
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	8 (11,8) vs. 6 (9,1)
RR ^{a,b}	1,294
[95% KI]	[0,475, 3,528]
p-Wert	0,7791
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; TEAE: <i>Treatment emergent adverse event</i> (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; RR: <i>Risk Ratio</i> (relatives Risiko)</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Burosumab an und ein RR > 1 einen Vorteil für Placebo.</p> <p>a: RR: Eine detaillierte Beschreibung des statistischen Modells ist im Modul 4B in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.7 zu finden.</p> <p>b: Treten keine Ereignisse auf, wird ein Korrekturwert von 0,5 zu den Zellen der Vierfeldertafel hinzugefügt.</p>	

Zusammenfassend zeigt sich für die Endpunktkategorie *Sicherheit* die gute Verträglichkeit und langfristige Sicherheit von Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Die meisten TEAE waren mild oder moderat und traten nahezu gleich häufig in den Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe und Placebo-Gruppe) auf. Es waren keine Therapieabbrüche oder Todesfälle während der doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) zu verzeichnen. Eine Hyperphosphatämie, die aufgrund des Wirkmechanismus von Burosumab zu erwarten ist, trat nur bei 4 von 68 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe auf und ließ sich durch eine Dosisanpassung beheben.

Einen weiteren bedeutenden Vorteil der Burosumab-Therapie stellt zudem die Tatsache dar, dass schwere therapieassoziierte Folgeerkrankungen (Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis, sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus), die üblicherweise unter einer Phosphatsubstitution zu beobachten sind, nicht auftreten.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	ja
B	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^c	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen“ zuzuordnen sind.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)

Für die erneute Bewertung von Burosumab nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro werden die Studiendaten (Woche 40 und Woche 64) der Phase-III-Zulassungsstudie UX023-CL301 herangezogen. Diese bestätigen eindrucksvoll die Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Burosumab (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349). Bei der Studie UX023-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III mit einer Evidenzstufe Ib (RCT). Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene liegt während der gesamten 64-wöchigen Phase der Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung. Die in diesem Dossier dargestellten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab sind daher als Beleg einzustufen.

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Die Studie UX023-CL301 zeigt erstmals die signifikante und klinisch relevante deutliche Überlegenheit der Burosumab-Behandlung gegenüber der aktiven Kontrolle mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei der „Heilung“ der *Rachitissymptomatik* zu beiden Zeitpunkten anhand der *RGI-C- und RSS-Scores* auf. Diese Ergebnisse stützen die bereits

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorhandenen Erkenntnisse aus dem Vergleich der einarmigen Phase-II-Studien mit der retrospektiven Vergleichsstudie, die für das erste Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Auch die statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Burosumab bei der Verbesserung der *Gehfähigkeit* und des *Wachstums* bekräftigen die bisherigen Ergebnisse in der Annahme einer höheren Wirksamkeit verglichen zur aktiven Kontrolle. Insbesondere durch die *Serumphosphat-Konzentration* ist es möglich den beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur Substitutionstherapie zu veranschaulichen. Hier zeigt sich ein schneller Anstieg mit einer anschließend konstanten *Serumphosphat-Konzentration* im Normbereich durch die Burosumab-Behandlung gegenüber einem geringfügigen Anstieg durch die Phosphatsubstitution in der aktiven Kontrolle, welche zu keiner Zeit einen Normwert erzielt. Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass Burosumab als erste kausale Therapie im Gegensatz zur Substitutionstherapie direkt in den pathophysiologischen Defekt der XLH eingreift, das *Serumphosphat* normalisiert und dadurch die *Rachitissymptomatik*, das *Wachstum*, die *Gehfähigkeit* sowie die *Mobilität* verbessert und *Schmerzen* reduziert.

Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Funktionen mithilfe des für Kinder validierten SF-10-Fragebogens. Die aktive Kontrollgruppe zeigte keine Verbesserung der *Körperfunktion* und der *psychosozialen Domäne*. Unter der Burosumab-Behandlung ist dagegen eine Verbesserung der *Körperfunktion* zu Woche 40 und Woche 64 gegeben. Die psychosoziale Domäne weist dagegen nur eine geringfügige Verbesserung unter der Burosumab-Behandlung auf. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede in den Behandlungsgruppen ist eine deutliche Tendenz zugunsten der Burosumab-Behandlung sichtbar, was die Ergebnisse der Studie UX023-CL201 bestätigt. Ferner decken sich diese Ergebnisse mit den Morbiditätsendpunkten *PROMIS* und *6MWT* und deuten darauf hin, dass die Burosumab-Behandlung einen höheren Grad an Verbesserungen der *Morbidität* und der damit einhergehenden Verbesserung der *Lebensqualität* erzielt.

Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

Die Studiendaten der Studie UX023-CL301 belegen die gute Verträglichkeit von Burosumab bei Kindern mit XLH. Die meisten *TEAE* waren mild oder moderat, schwere oder schwerwiegende *TEAE* traten nur bei wenigen Studienteilnehmern auf. Hyperphosphatämien waren während der gesamten Studiendauer nicht zu verzeichnen. Nephrokalzinosen oder auch ein Hyperparathyreoidismus, die zu den typischen therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer langjährigen Phosphatgabe zählen, waren nicht zu beobachten. Zudem führte kein *TEAE* zum Tod oder vorzeitigen Therapieabbruch der Studienteilnehmer. Insgesamt ist eine Behandlung mit Burosumab somit durch ein gutes Sicherheitsprofil gekennzeichnet.

Abschließende Bewertung

Die hier dargestellte Studie UX023-CL301 mit der Evidenzstufe 1b bestätigt eindrucksvoll die Ergebnisse der Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Burosumab. Aufgrund der raschen Wiederherstellung der Mineral- und Vitamin-Dysregulation und der damit verbundenen Normalisierung des Knochenstoffwechsels kommt es unter der Burosumab-Therapie zu einer „Heilung“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rachitis und zur Rückbildung skelettaler Veränderungen, die zu einer Reduktion der Knochen- und Gelenkschmerzen führen. Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung führt zu einem deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität. Die ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich zudem auch auf die Zusammensetzung der Körpermasse aus, fördert die Bildung von Muskelmasse und steigert die Mobilität der Kinder mit XLH. Die häufig bei einer Phosphatsubstitution beobachteten schweren Folgeerkrankungen, wie z. B. ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, treten bei der Behandlung mit Burosumab nicht auf. Der Wechsel von der Phosphatsubstitution auf die Burosumab-Therapie führt sogar nachweislich zu einer Abnahme der renalen Calcium-Ausscheidung und hat dadurch das Potenzial, langfristig die Entstehung von Nephrokalzinosen zu verhindern. Eine Behandlung mit Burosumab sollte aufgrund dieser vielfältigen Vorteile so früh wie möglich initiiert werden.

Burosumab ist mittlerweile seit mehr als drei Jahren in Deutschland auf dem Markt und hat sich im Versorgungsalltag etabliert.

Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, das sich anhand der drei Studien UX023-CL301, UX023-CL201 und UX023-CL205 zeigt, liegt für Burosumab zur Behandlung der XLH bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung nach § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV somit ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre)

Für die erneute Nutzenbewertung von Burosumab nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wird die Studie UX023-CL303 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III. Sowohl den Studienteilnehmern, dem Studienpersonal als auch dem Prüfarzt war die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen, doppelblinden Phase der Studie nicht bekannt.

Aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn wurden sowohl für den primären Wirksamkeitsendpunkt (*Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert*) als auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Steifheit, WOMAC Physische Funktion, Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz*) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Diese bestätigten die Ergebnisse der Primäranalysen, sodass weiterhin von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden kann. Somit liegt sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene während der gesamten doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund dessen sind die in diesem Dossier dargestellten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab als Hinweis einzustufen.

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Die Studie UX023-CL303 belegt die Wirksamkeit von Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Erstmals steht eine Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismus eingreift und innerhalb kurzer Zeit (12 Wochen) die *Serumphosphat-Homöostase* von erwachsenen XLH-Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wiederherstellt und langfristig aufrechterhält. Unter einer Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D war dies trotz einer langjährigen Verabreichung nicht möglich. Zum einen beruht dies darauf, dass die Gabe von Phosphat den renalen Phosphatverlust bei der XLH zusätzlich erhöht, andererseits sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Phosphat hohe Dosen notwendig, die jedoch zu schweren Nebenwirkungen führen und daher nicht dauerhaft verabreicht werden können.

Die beobachtete *Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration* unter Burosumab wirkt sich direkt auf die Folgeerkrankungen der XLH und die damit assoziierten Konsequenzen aus. Insbesondere führt die Behandlung mit Burosumab zu einer *signifikanten Abnahme der Steifheit und Einschränkung der physischen Funktion* und ermöglicht trotz der zuvor über Jahre bestehenden Dysfunktion des Phosphathaushaltes eine *signifikante Steigerung der Gehfähigkeit* bei den erwachsenen XLH-Patienten. Des Weiteren wird eine deutliche jedoch nicht statistisch signifikante *Abnahme der Knochen- und Gelenkschmerzen* erzielt, die durch die schwerwiegenden XLH-bedingten Deformationen der Extremitäten hervorgerufen werden. Somit zeigt sich für die Endpunktkategorie *Morbidität* eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

Anhand der Gesamtraten der *TEAE* zeigt sich für Burosumab ein gutes Sicherheitsprofil. Therapieabbrüche oder Todesfälle waren nicht zu verzeichnen. Besonders hervorzuheben ist zudem, dass die schweren Nebenwirkungen wie Nephrokalzinose, Nephrolithiasis oder sekundärer bzw. tertiärer Hyperparathyreoidismus, die häufig unter einer Phosphatsubstitution auftreten, unter der Burosumab-Therapie nicht zu beobachten sind. Somit erweist sich Burosumab als ein sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel zur Behandlung der XLH bei Erwachsenen.

Abschließende Bewertung

Für Erwachsene mit XLH, für die eine Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D nicht ausreicht, fehlte vor der Zulassung von Burosumab eine wirksame Behandlungsoption, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Die verminderte Mobilität, die stark ausgeprägten Schmerzen sowie die häufig teils schweren Operationen, die aufgrund der Skelettdeformationen und dem frühzeitigen Verschleiß der Gelenke notwendig sind, konfrontieren XLH-Patienten mit einer verminderten Lebensqualität.

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die langanhaltend eine Normalisierung des Phosphathaushaltes bei erwachsenen XLH-Patienten erzielt. Die Verbesserung des Phosphathaushaltes hat direkte Auswirkungen auf die Steifheit sowie die Erschöpfung und führt zu einer Linderung der stark ausgeprägten Knochen- und Gelenkschmerzen. Infolgedessen werden die Mobilität und körperliche Aktivität der XLH-Patienten signifikant gesteigert. Gemessen an den Markern knochenspezifische Alkalische Phosphatase, C-terminales Telopeptid des Typ 1 Kollagens und Prokollagen Typ 1 N-terminales Telopeptid, stimuliert Burosumab zudem die Knochenremodellierung und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbessert die Knochenqualität. Der Anteil an noch nicht mineralisierter Grundsubstanz (Osteoidvolumen) des Knochengewebes nimmt signifikant ab, wodurch nicht nur das Ausmaß der Osteomalazie, sondern auch die Heilungschancen von Pseudofrakturen verbessert werden.

Langzeitdaten der Studie UX023-CL303 (über 48 und 96 Wochen) belegen, dass diese positiven Effekte auch dauerhaft unter der Burosumab-Therapie aufrechterhalten werden. XLH-Patienten, die nach 24 Wochen aus ethischen Gründen von der Placebo-Gruppe in die Burosumab-Gruppe wechselten, zeigten eine sofortige und anhaltende Verbesserung (über 72 Wochen) krankheitsrelevanter Parameter analog zu den XLH-Patienten, die bereits in der 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase der Studie eine Burosumab-Behandlung erhielten. So werden in der Studie UX023-CL303 über den gesamten Zeitraum von zwei Jahren physiologische Serumphosphat-Konzentrationen erreicht, was zu einem langfristigen Rückgang von Knochen- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Steifheit führt.

Statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert bei den patientenberichteten Endpunkten (PRO) und der ambulanten Funktion wurden bereits früh beobachtet und hielten bis zu Woche 96 unter der Behandlung mit Burosumab an, wobei eine signifikante Abnahme von Schmerzen, Steifheit und Müdigkeit zu beobachten waren. Bei dem Endpunkt *WOMAC Steifheit* zeigte sich unter der Behandlung mit Burosumab bereits zu Woche 24 eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Hervorzuheben ist zudem, dass unter einer Burosumab-Behandlung auch zu Woche 48 und Woche 96 signifikante Verbesserungen zu verzeichnen waren. Die bis zu Woche 96 beobachteten Verbesserungen der PRO unterstreichen den potenziellen Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Burosumab. Trotz der zahlreichen Folgeerkrankungen und körperlichen Beeinträchtigungen werden klinisch bedeutsame Symptome gelindert.

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass die rasche und anhaltende Verbesserung der Serumphosphat-Homöostase durch die Behandlung mit Burosumab mit einer nachhaltigen Verringerung der erheblichen Krankheitslast einhergeht, die sich im Laufe des Lebens bei den Erwachsenen mit XLH zusammen mit muskuloskelettalen Schmerzen angesammelt hat.

Durch die langanhaltende Wirksamkeit hat Burosumab somit das Potenzial, das weitere Fortschreiten der XLH-Erkrankung aufzuhalten und reversible Manifestationen zu modifizieren.

Eine weitere unabhängige Studie, die BurGER-Studie (NCT04695860, einarmige, interventionelle Studie bei Erwachsenen mit XLH), wird derzeit an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Ziel der Studie ist es, nicht nur die Wirksamkeit von Burosumab auf physiologische Parameter (primärer Endpunkt: Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration) zu untersuchen, sondern auch die Auswirkungen auf die Mobilität und Aktivität im Alltag und der Lebensqualität von XLH-Patienten (≥ 18 Jahre) im deutschen Versorgungskontext. Die Daten der ersten Zwischenanalyse zu Woche 22 bestätigen die bereits bekannte gute Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH. Dies unterstreicht das Engagement von Kyowa Kirin GmbH weiter zu forschen, um den Betroffenen zu helfen und Fortschritte in der Patientenversorgung zu erzielen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau zeigt sich aufgrund der raschen Normalisierung des Phosphathaushaltes und der damit verbundenen signifikanten Verbesserung der Symptome der XLH-Erkrankung (Steifheit und Einschränkungen der physischen Funktion) und signifikanten Verbesserung der Gehfähigkeit und dem guten Sicherheitsprofil gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insgesamt ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Wirkstoff Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zugelassenes Anwendungsgebiet

„CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.“

Anwendungsgebiet A: Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)

Das Anwendungsgebiet A umfasst ausschließlich Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit einer X-chromosomalen Hypophosphatämie. Ernährungsbedingte oder durch andere Erkrankungen verursachte Hypophosphatämien (z. B. Dialysepatienten) entsprechen nicht dem hier betrachteten und zugelassenen Anwendungsgebiet.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre)

Das Anwendungsgebiet B umfasst ausschließlich Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer X-chromosomalen Hypophosphatämie. Es ist hierbei zu beachten, dass innerhalb des Anwendungsgebiets zwischen zwei Teilpopulationen differenziert werden kann, die sich hinsichtlich des Ansprechens auf eine Phosphatsubstitution unterscheiden.

1. Teilpopulation

Erwachsene, die innerhalb *eines Jahres* auf eine Phosphatsubstitution *ansprechen*

2. Teilpopulation

Erwachsene, die innerhalb *eines Jahres nicht* auf eine Phosphatsubstitution *ansprechen*

Die Kriterien für ein Ansprechen sind:

- Primäres Therapieziel: Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von $\geq 2,5$ mg/dl (LLN)
- Verbesserung von klinischen Symptomen: Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteomalazie, Steifheit, Knochendeformationen, Mineralisierung der Zähne,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

osteartikuläre Symptome, Heilen von (Pseudo-)Frakturen, schnellere Erholung von orthopädischen Eingriffen

Als Zeitraum werden laut Literatur 12 Monate als ausreichend angesehen, um ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen zu bestimmen. Werden die Therapieziele der XLH innerhalb von 12 Monaten nicht erreicht, wird aufgrund der schweren Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution empfohlen, die Therapie abubrechen. Zusätzlich zu teils schweren Operationen wie z. B. Umstellungsosteotomien oder Gelenkersatzoperationen erfolgt eine rein symptomatische Schmerztherapie.

Anhand der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 wird das unzureichende Ansprechen auf die Substitutionstherapie deutlich. 91,8 % der Studienpopulation wurden bereits mit oralem Phosphat für mindestens ein Jahr therapiert. Dennoch weisen alle Studienteilnehmer Folgeerkrankungen der XLH auf. Hierzu zählen Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), nicht-aktive Frakturen (59,0 %) und Pseudofrakturen (34,3 %).

Die bestehende Dysfunktion des Phosphatstoffwechsels zeigt sich durch die verringerte Serumphosphat-Konzentration, die zu Studienbeginn mit durchschnittlich 1,9 mg/dl deutlich unter dem Normbereich (LLN: $\geq 2,5$ mg/dl) lag.

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass nahezu alle behandlungsbedürftigen Erwachsenen mit XLH der zweiten Teilpopulation zuzuordnen sind, die nicht auf eine Phosphatgabe ansprechen. Diese stellen im vorliegenden Dossier die Zielpopulation dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)

Bis zur Zulassung von Burosumab gab es keine Therapie, die zielgerichtet die zugrundeliegende Pathophysiologie der erhöhten FGF23-vermittelten Hypophosphatämie behandelte. Aufgrund fehlender Therapiealternativen versuchte man daher, den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu beheben. Das dazu verwendete Dosierungsschema mit 5 – 6 Einzeldosen Phosphat pro Tag ist sehr belastend und verursacht Übelkeit, Brechreiz und Durchfall. Um das Risiko der Ausbildung von schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen zu senken (wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus), wird eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution empfohlen. Durch die Behandlung mit hochdosiertem Vitamin D können die Kinder das Krankheitsbild der „Idiopathischen infantilen Hyperkalzämie“ entwickeln, das mit einer schweren Hyperkalzämie mit Hemmung des Parathormons, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratation, Fieberschüben und Nephrokalzinose einhergeht. Die eingeschränkte Nierenfunktion bei der Nephrokalzinose kann eine verringerte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und gelegentlich auch Nierensteine mit Schmerzen und Hämaturie zur Folge haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Kindern mit XLH treten häufig starke Skelettanomalien, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie eine verminderte Gelenkbeweglichkeit auf, die einen erheblichen Einfluss auf das tägliche Leben nehmen. Viele Patienten leiden unter funktionalen Einschränkungen im Alltag und Einschränkungen in der Gehfähigkeit. Die offensichtlichen Fehlbildungen und Gangauffälligkeiten führen häufig zu einer Stigmatisierung der XLH-Patienten.

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die langanhaltend die Mineral- und Vitamin-Dysregulation wiederherstellt und den Knochenstoffwechsel normalisiert. Es kommt zu einer „Heilung“ der Rachitis und zum Rückgang skelettaler Veränderungen wodurch die Knochen- und Gelenkschmerzen reduziert werden und die Gehfähigkeit gesteigert wird. Die für die XLH-Patienten spürbare Linderung der Erkrankung führt zu einem deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität.

Burosumab bietet somit die Möglichkeit, das Leben der Kinder mit XLH signifikant positiv zu beeinflussen, indem es den Krankheitsverlauf bereits im frühen Kindesalter eindämmt und die Entstehung von schwerwiegenden Folgeerkrankungen (z. B. Bein- und Gelenkdeformationen) verhindert, welche sich letztendlich irreversibel manifestieren können.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre)

Bis zur Zulassung von Burosumab fehlte eine wirksame Behandlungsoption für Erwachsene mit XLH, die direkt in den Pathomechanismus der FGF23-vermittelten XLH eingreift. Der historisch gewachsene Therapieansatz aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, wird nur für Kinder empfohlen und aufgrund des unzureichenden Ansprechens und der schwerwiegenden Folgekomplikationen häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Aufgrund fehlender Therapieoptionen wurden die erwachsenen XLH-Patienten daher anschließend rein symptomatisch mit einer Schmerztherapie sowie schweren Operationen behandelt. Bedingt durch die verminderte Mobilität, die stark ausgeprägten Schmerzen sowie die häufig teils schweren Operationen sind die XLH-Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag konfrontiert.

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die langanhaltend eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration bei Erwachsenen XLH-Patienten erzielt. Anders als bei der Substitutionstherapie werden dadurch nicht nur die Knochenremodellierung und die Knochenqualität verbessert, sondern auch die Muskelkraft, die körperliche Aktivität und Mobilität gesteigert, ohne jedoch zu den schwerwiegenden Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution zu führen.

Durch die langanhaltende Wirksamkeit hat Burosumab das Potenzial, das weitere Fortschreiten der XLH-Erkrankung bei Erwachsenen aufzuhalten und reversible Manifestationen zu modifizieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	200 – 546
B	Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^b	404 – 801

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen“ zuzuordnen sind.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	beträchtlich	200 – 546
B	Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die innerhalb <i>eines Jahres nicht</i> auf eine <i>Phosphatsubstitution</i> mit aktivem Vitamin D <i>ansprechen</i> ^b	Erwachsene mit XLH, die innerhalb <i>eines Jahres nicht</i> auf eine <i>Phosphatsubstitution</i> mit aktivem Vitamin D <i>ansprechen</i> ^b	beträchtlich	404 – 801

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „*Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen*“ zuzuordnen sind.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	83.655,46 € – 736.718,96 €
B	Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^b	326.316,12 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen“ zuzuordnen sind.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder mit XLH (1 – 17 Jahre)	Vom G-BA festgelegte zVT^b: Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D	<u>Phosphat</u> Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	80,01 € – 400,04 €
			<u>Aktives Vitamin D</u> Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	330,98 € – 1.244,91 €
			<i>Summe Phosphat + aktives Vitamin D</i>	410,99 € – 1.644,95 €
B	Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^b	Vom G-BA festgelegte zVT^b: Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D	<u>Phosphat</u> Patienten mit Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann	400,04 € – 640,06 €
			<u>Aktives Vitamin D</u> Patienten mit Rachitis und Osteomalazie, hypophosphatämisch, Vitamin-D-resistent	346,90 € – 1.040,69 €
			<i>Summe Phosphat + aktives Vitamin D</i>	746,94 € – 1.680,75 €
		Von der Kyowa Kirin GmbH bestimmte zVT^c: <i>Best supportive care</i>	Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen ^d	Patientenindividuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die Folgeerkrankungen der Phosphatsubstitution wie z. B. einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) erfolgt. Daraus ergibt sich eine Kombinationsbehandlung einer mehrmals täglichen oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D.

c: Von der Kyowa Kirin GmbH hergeleitete zVT. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3B Abschnitt 3.1.2 zu finden.

d: Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 belegen, dass nahezu alle Erwachsenen mit XLH der Teilpopulation „Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D ansprechen“ zuzuordnen sind.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte

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

Art der Anwendung

Burosumab soll in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel subkutan injiziert werden. Die Höchstmenge je Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Bei einer größeren Menge ist das Arzneimittel an verschiedenen Stellen zu injizieren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung wurde bei Patienten, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktivem Vitamin D behandelt wurden, beobachtet. Diese Arzneimittel müssen mindestens eine Woche vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt werden.

Hyperphosphatämie

Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normwerts anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -senkung erforderlich sein. Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

Serum-Parathormon

Aufgrund eines möglichen Anstiegs des Serum-Parathormons, gilt es, dies in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Die Behandlung sollte dann unterbrochen und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin D Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann. Bei der Kombination mit kalzिमimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.

Meldung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind an den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu melden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird Burosumab nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Burosumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Spezifische Fertilitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen

Burosumab kann einen geringen Einfluss (Schwindel) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, Burosumab abzusetzen und die biochemische Reaktion zu beobachten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung und Aufbewahrung

Die Durchstechflasche darf vor der Anwendung nicht geschüttelt werden. Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einwegspritzen und Injektionsnadeln angewendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Burosumab sollte im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C), nicht eingefroren und vor Licht geschützt gelagert werden.