Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 4 C

Tumorinduzierte Osteomalazie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Fabellenverzeichn	is	4
Abbildungsverzeic	chnis	10
Abkürzungsverzei	chnis	11
4 Modul 4 – al	lgemeine Informationen	13
4.1 Zusammen	fassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	-	31
4.2.1 Fragest	ellung	31
4.2.2 Kriterie	en für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informa	ationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Stu	ıdien des pharmazeutischen Unternehmers	37
	oliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Su	che in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
	che auf der Internetseite des G-BA	
4.2.3.5 Sel	lektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertt	ung der Aussagekraft der Nachweise	42
4.2.5 Informa	ationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Be	schreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
	ıdien	43
4.2.5.2 Ge	genüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	44
	eta-Analysen	
4.2.5.4 Sea	nsitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Su	bgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Inc	lirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse	zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	66
4.3.1 Ergebni	isse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
	nittel	66
4.3.1.1 Erg	gebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Ar	zneimittel	66
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	66
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	67
4.3.1.1.3	\mathcal{C}	
	Studienergebnisdatenbanken	
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
	Arzneimittel	71
4.3.1.2 Ch	arakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	
mi	t dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2	0 1	
4.3.1.3 Erg	gebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	75
4.3.1.3.1	<endpunkt xxx=""> – RCT</endpunkt>	75
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	80

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	82
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	82
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	86
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
Studien	88
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	88
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	95
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem	
zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere	
Untersuchungen	.109
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
und Ausmaß	.206
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	.220
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	.220

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	221
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	222
4.6 Referenzliste	223
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	227
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	237
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	243
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	244
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	263
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	295

Tabellenverzeichnis

Seit	te
Tabelle 4-1: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	5
Tabelle 4-2: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	7
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus UX023T-CL201 und KRN23-0021	8
Tabelle 4-4: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	3
Tabelle 4-5: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	5
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Patienten mit TIO	-5
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel6	7
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	0
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel7	2
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	'3
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <endpunkt xxx="">7</endpunkt>	8
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	'9
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	9
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen8	1

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <studie> und <effektmodifikator></effektmodifikator></studie>	81
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	83
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	84
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	84
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	86
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	87
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	90
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	91
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	108
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Serumphosphat – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Serumphosphat</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>Serumphosphat</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114

Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert</i> (≥ 0,81 mmol/l) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel116
Tabelle 4-44 Operationalisierung von <i>Phosphatrückresorption</i> – weitere Untersuchungen .118
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Phosphatrückresorption</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <i>Phosphatrückresorption</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Knochengesundheit – weitere Untersuchungen123
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Knochengesundheit</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>Knochengesundheit (Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>Knochengesundheit (Osteoiddicke (μm))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <i>Knochengesundheit (Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche (%))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Knochengesundheit (Mineralisierungsverzögerungszeit (Tage))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Knochengesundheit ((Pseudo-)Frakturen)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gehfähigkeit – weitere Untersuchungen131
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gehfähigkeit</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Gehfähigkeit (absolute Gehdistanz (m))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>Gehfähigkeit (relative Gehdistanz (%))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>Körperliche Leistungsfähigkeit</i> – weitere Untersuchungen
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Körperliche Leistungsfähigkeit</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die <i>Körperliche Leistungsfähigkeit (Anzahl Wiederholungen im STS)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel137
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Schmerzerhebung – weitere Untersuchungen140
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Schmerzerhebung</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Schmerzerhebung (BPI Schmerzintensität)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Schmerzerhebung (BPI Schmerzinterferenz)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.146
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz – Responder (%))</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.149
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen	.151
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Fatigue</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.152
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Fatigue (BFI Schlimmste Fatigue)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.152
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Fatigue (BFI Fatigueintensität)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.155
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <i>Fatigue (BFI Fatigueinterferenz)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.157
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <i>Fatigue (BFI Globale Fatigue)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.159
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> – weitere Untersuchungen	.163
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.165
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – PCS)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.165
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – PF)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.168
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – RP)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.170
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – BP)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.172
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – GH)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – MCS)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – VT)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – SF)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – RE)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – MH)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Sicherheit</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <i>Sicherheit – Gesamtraten unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.193
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <i>Sicherheit –TEAE nach SOC und PT</i> aus der Studie UX023T-CL201	.194
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <i>Sicherheit – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT</i> aus der Studie UX023T-CL201.	.197
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – Schwere TEAE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT aus der Studie UX023T-CL201	
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <i>Sicherheit –TEAE nach SOC und PT</i> aus der Studie KRN23-002	.199
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <i>Sicherheit – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT</i> aus der Studie KRN23-002	.201
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Sicherheit – Schwere TEAE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT aus der Studie KRN23-002	.201
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <i>Sicherheit –Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT</i> aus der Studie KRN23-002	.202
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.203
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der Ergebnisse aus UX023T-CL201 und KRN23-002	.207
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	.220
Tabelle 4-97: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in EMBASE	.228
Tabelle 4-98: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in MEDLINE	.229
Tabelle 4-99: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in Cochrane	.230
Tabelle 4-100: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in EMBASE	
Tabelle 4-101: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in MEDLINE	
Tabelle 4-102: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in Cochrane	
Tabelle 4-103: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in EMBASE	.234
Tabelle 4-104: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in MEDLINE	.235
Tabelle 4-105: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in Cochrane	

Tabelle 4-106: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>clinicaltrials.gov</i>	237
Tabelle 4-107: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>EU Clinical Trial Register</i> (EU-CTR)	238
Tabelle 4-108: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)	238
Tabelle 4-109: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>clinicaltrials.gov</i>	239
Tabelle 4-110: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>EU Clinical Trial Register</i> (EU-CTR)	239
Tabelle 4-111: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)	239
Tabelle 4-112: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in <i>clinicaltrials.gov</i>	241
Tabelle 4-113: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in <i>EU Clinical Trial Register</i> (EU-CTR)	241
Tabelle 4-114: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT ⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)	242
Tabelle 4-115: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien	
Tabelle 4-116: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov	244
Tabelle 4-117: Ausgeschlossene Studien EU-CTR	
Tabelle 4-118: Ausgeschlossene Studien ICTRP	247
Tabelle 4-119: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien	250
Tabelle 4-120: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov	250
Tabelle 4-121: Ausgeschlossene Studien EU-CTR	252
Tabelle 4-122: Ausgeschlossene Studien ICTRP	253
Tabelle 4-123: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien	256
Tabelle 4-124: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov	256
Tabelle 4-125: Ausgeschlossene Studien EU-CTR	259
Tabelle 4-126: Ausgeschlossene Studien ICTRP	260
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023T-CL201	264
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KRN23-002	281
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023T-CL201	296
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KRN23-002	

Abbildungsverzeichnis

Sei	ite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet9	92
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, im Anwendungsgebiet	94
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie UX023T-CL201	04
Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie KRN23-002	05
Abbildung 4-6: Mittelwerte für den Endpunkt Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz, BPI Schmerzintensität und BPI Schmerzinterferenz) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002	48
Abbildung 4-7: Mittelwerte für den Endpunkt Fatigue (<i>BFI Schlimmste Fatigue</i> , <i>BFI Fatigueintensität</i> , <i>BFI Fatigueinterferenz</i> und <i>BFI Globale Fatigue</i>) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002	61
Abbildung 4-8: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>SF-36v2 – PCS</i>) über den Verlauf der Studie UX023T-CL201	67
Abbildung 4-9: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>SF-36v2 – PF, SF-36v2 – RP, SF-36v2 – BP</i> und <i>SF-36v2 – GH</i>) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002	76
Abbildung 4-10: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>SF-36v2 – MCS</i>) über den Verlauf der Studie UX023T-CL201	79
Abbildung 4-11: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>SF-36v2 – VT, SF-36v2 – SF, SF-36v2 – RE</i> und <i>SF-36v2 – MH</i>) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002	88
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie UX023T-CL20128	
Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie KRN23-002	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BFI	Brief Fatigue Inventory
BL	Baseline
BPI	Brief Pain Inventory
BS	Bone surface (Knochenoberfläche)
BSC	Best supportive care
BV	Bone volume (Knochenvolumen)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Clinical Study Protocol (Klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	End of study (Studienende)
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized estimation equations
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LLN	Lower limit of normal (untere Grenze des Normbereichs)
LsMean	Least Squares Means (Mittelwert der kleinsten Quadrate)
MAR	Mineral apposition rate
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MID	Minimally important difference
MLt	Mineralisation lag time (Mineralisierungsverzögerungszeit)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement

MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
OS	Osteoid surface (Osteoidoberfläche)
O.Th	Osteoid thickness (Osteoiddicke)
OV	Osteoid volume (Osteoidvolumen)
PMT	Phosphaturischer mesenchymaler Tumor
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SF-36	Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung)
TIO	Tumorinduzierte Osteomalazie
TmP	Maximale tubuläre Phosphatrückresorption
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Hintergrund

Burosumab ist die erste spezifisch für die Behandlung der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO) zugelassene Therapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde Burosumab durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 16.04.2018 als Orphan Drug eingestuft. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen für Orphan Drugs nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Diese Sonderregelung entfällt, sobald der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenkasse zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro überschritten hat. Die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wurde für den Wirkstoff Burosumab in dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet XLH im Jahr 2021 überschritten. Aufgrund dessen sieht es die Verfahrensordnung des G-BA vor, dass für das neu zugelassene Anwendungsgebiet TIO, trotz der Seltenheit der Erkrankung, Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu erbringen sind.

Fragestellung

Die im vorliegende Nutzendossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren (PMT), die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen?

Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Des Weiteren geht der G-BA davon aus, dass zusätzlich mit aktivem Vitamin D behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet, stellt eine Phosphatsubstitution für die Kyowa Kirin GmbH eine unzureichende Therapie dar, deren Fortsetzen nicht einer adäquaten Umsetzung der zVT entspricht. Da keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption existiert, ist die Kyowa Kirin GmbH der Auffassung, dass lediglich eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch "best supportive care" die alleinige zVT darstellt. Als "best supportive care" (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Datenquellen

Bedingt durch das seltene Auftreten der TIO ist die verfügbare Evidenz stark limitiert. Es konnte weder über die bibliographische Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken

MEDLINE und EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, noch über die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und EU Clinical Trials Register (EUCTR) eine randomisierte, vergleichende Studie im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab werden daher die pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei TIO herangezogen, die weltweit die ersten prospektiven Studien im Anwendungsgebiet darstellen.

Bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab zur Behandlung von Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie. Die Studie UX023T-CL201 wurde an insgesamt acht Studienzentren in den USA durchgeführt, die Studie KRN23-002 dagegen an vier Studienzentren in Japan und an drei Studienzentren in Südkorea. Die Studie UX023T-CL201 dauerte maximal 300 Wochen, die Studie KRN23-002 maximal 144 Wochen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab herangezogen werden, orientieren sich an der definierten Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 und sind in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt. Im vorliegenden Dossier soll sowohl der medizinische Nutzen als auch der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden. Die Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigen dabei die Parameter Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign und Publikationstyp und sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert beschrieben.

Tabelle 4-1: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und Erwachsene.
E2	Intervention	Für RCT: Burosumab, Crysvita®, KRN23 Applikation gemäß Fachinformation Für weitere Untersuchungen:(1) Burosumab, Crysvita®, KRN23 Applikation gemäß Fachinformation

Einschlusskriterien		
		oder eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst ⁽²⁾
E3	Komparator	Für RCT: eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst ⁽²⁾ Für weitere Untersuchungen: Nicht zutreffend
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Schmerz, Fatigue, Knochengesundheit), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) Für weitere Untersuchungen: ⁽²⁾ Klinische Studien, interventionelle Studien
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

⁽¹⁾ Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden.

⁽²⁾ Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Wie in Modul 3 C Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet, stellt nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH, eine Phosphatsubstitution eine unzureichende Therapieoption dar und kann somit nicht Bestandteil der zVT sein. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde dennoch nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diesen historischen Therapieansatz verwenden und gleichzeitig die in der Tabelle aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Patienten mit anderen hypophosphatämischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. XLH)
A2	Intervention	Andere Wirkstoffe Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung von Burosumab
A3	Komparator	Für RCT: Andere Wirkstoffe Für weitere Untersuchungen: Nicht zutreffend
A4	Endpunkte	Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Surrogat-Parameter)
A5	Studiendesign	Für RCT: Keine randomisierte kontrollierte Studie Für weitere Untersuchungen: Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta- Analysen
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster Andere Sprache als Deutsch oder Englisch Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)

⁽¹⁾ Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden.

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

Für das in diesem Dossier relevante Anwendungsgebiet liegen mit den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zwei offene, einarmige Studien der Phase II mit dem Wirkstoff Burosumab vor. Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden gemäß der Modulvorlage die Studien mit Hilfe des CONSORT-Statements dargestellt und das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch anhand der Vorgaben in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und des offenen Studiendesigns erfolgte keine Einstufung des

Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2 und in Anhang 4-E dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind in Abschnitt 4.3.2.3 detailliert beschrieben. Abschließend werden die vorliegenden Ergebnisse zusammengefasst und bewertet. Zusätzlich wird der medizinische Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bestimmt.

Sowohl die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als auch die Synthese der Ergebnisse erfolgt auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten, den Studienprotokollen sowie den statistischen Analyseplänen der dargestellten Studien.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus UX023T-CL201 und KRN23-002

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Morbidität	Morbidität			
Serumphosphat				
Serumphosphat-Konzentration (mmol/l)				
n	10	9		
LS MWD (SE)	0,38 (0,065)	0,46 (0,039)		
[95% KI]	[0,25; 0,51]	[0,38; 0,54]		
p-Wert	< 0,001	< 0,001		
Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert $(\geq 0.81 \text{ mmol/l})$				
n	10	9		
n* (%)	6 (60)	7 (77,8)		
Phosphatrückresorption				
TmP/GFR (mg/dl)				
n	10	9(1)		
LS MWD (SE)	1,07 (0,29)	1,47 (0,181)		
[95% KI]	[0,51; 1,63]	[1,11; 1,82]		
p-Wert	< 0,001	< 0,001		

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Knochengesundheit			
Osteoidvolumen/Knochenvolumen OV/BV (%)(2,3)			
n	11		
LS MWD (SE)	-5,47 (2,872)	-	
[95% KI]	[-11,87; 0,93]	-	
p-Wert	0,0858	-	
Osteoiddicke O.Th. (µm) ^(1,2)			
n	11		
LS MWD (SE)	-5,12 (2,207)	-	
[95% KI]	[-10,04; -0,20]	-	
p-Wert	0,0428	-	
Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche OS/BS (%)(2	,3)		
n	11		
LS MWD (SE)	-0,18 (6,141)	-	
[95% KI]	[-13,86; 13,50]	-	
p-Wert	0,9770	-	
Mineralisierungsverzögerungszeit MLt (Tage) ^(2,3)			
n	11		
LS MWD (SE)	-565,20 (650,802)	-	
[95% KI]	[-2037,42; 907,02]	-	
p-Wert	0,4077	-	
(Pseudo-)Frakturen			
Geheilte Frakturen, n* (% BL)	89 (35,7)	68 (41,5)	
Partiell geheilte Frakturen, n* (% BL)	47 (18,9)	13 (7,9)	
Unveränderte Frakturen, n* (% BL)	98 (39,4)	10 (6,4)	
Verschlechterte Frakturen, n* (% BL)	9 (3,6)	2 (1,2)	
Nicht auswertbare Frakturen, n* (% BL)	6 (2,4)	-	
Nicht durchgeführt, n* (% BL)	0 (0)	-	
Neue Frakturen, n* (% BL)	3 (1,2)	0 (0)	

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Gehfähigkeit	<u>, </u>	
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Gehdistanz (m)		
n	8	12
LS MWD (SE)	25,5 (16,58)	55,7 (11,76)
[95% KI]	[-7,0; 58,0]	[32,7; 78,8]
p-Wert	0,1241	< 0,0001
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Prozentsatz (%)	·	
n	8	12
LS MWD (SE)	4,3 (2,67)	8,8 (1,71)
[95% KI]	[-1,0; 9,5]	[5,4; 12,1]
p-Wert	0,1112	< 0,0001
Körperliche Leistungsfähigkeit	·	
Sit-to-Stand-Test – Anzahl an Wiederholungen		
n	12	11
LS MWD (SE)	1,6 (0,50)	3,7 (1,01)
[95% KI]	[0,6; 2,6]	[1,8; 5,7]
p-Wert	0,0012	0,0002
Schmerzerhebung		
BPI Schlimmster Schmerz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,88 (0,629)	-0,10 (0,614)
[95% KI]	[-2,11; 0,35]	[-1,31; 1,10]
p-Wert	0,1626	0,8654
BPI Schmerzintensität		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,78 (0,659)	0,27 (0,554)
[95% KI]	[-2,07; 0,52]	[-0,82; 1,35]
p-Wert	0,2388	0,6268
BPI Schmerzinterferenz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,08 (0,577)	0,22 (0,557)
[95% KI]	[-2,21; 0,06]	[-0,88; 1,31]
p-Wert	0,0622	0,6977

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
BPI Schlimmster Schmerz – Responder (Abnahme ≥ 30 %) (%)		
n	10	10
n* (%)	5 (50,0)	3 (30)
[95% KI]	[23,66; 76,34]	[10,78; 60,32]
Fatigue		
BFI Schlimmste Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,97 (0,421)	-0,22 (0,575)
[95% KI]	[-1,80; -0,15]	[-1,35; 0,90]
p-Wert	0,0210	0,6985
BFI Fatigueintensität		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,63 (0,437)	-0,48 (0,461)
[95% KI]	[-2;48; -0,77]	[-1,38; 0,42]
p-Wert	0,0002	0,2984
BFI Fatigueinterferenz		,
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,25 (0,597)	0,22 (0,750)
[95% KI]	[-2,42; -0,08]	[-1,25; 1,69]
p-Wert	0,0365	0,7674
BFI Globale Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,35 (0,507)	-0,02 (0,604)
[95% KI]	[-2,34, -0,36]	[-1,20; 1,17]
p-Wert	0,0077	0,9786
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 – PCS ⁽²⁾		
n	10	_
LS MWD (SE)	3,82 (2,49)	_
[95% KI]	[-1,06; 8,69]	_
p-Wert	0,125	-

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
SF-36v2 – PF			
n	10	10	
LS MWD (SE)	3,02 (2,04)	4,20 (4,735)	
[95% KI]	[-0,99; 7,02]	[-5,08; 13,48]	
p-Wert	0,140	0,3753	
SF-36v2 – RP			
n	10	11	
LS MWD (SE)	5,03 (2,80)	4,86 (5,784)	
[95% KI]	[-0,47; 10,52]	[-6,48; 16,20]	
p-Wert	0,073	0,4010	
SF-36v2 – BP			
n	10	10	
LS MWD (SE)	4,92 (2,81)	4,70 (2,307)	
[95% KI]	[-0,58; 10,43]	[0,17; 9,22]	
p-Wert	0,080	0,0418	
SF-36v2 – GH			
n	10	10	
LS MWD (SE)	-1,60 (2,94)	0,35 (2,287)	
[95% KI]	[-7,36; 4,15]	[-4,13; 4,83]	
p-Wert	0,585	0,8777	
SF-36v2 – MCS ⁽²⁾			
n	10	-	
LS MWD (SE)	0,55 (2,95)	-	
[95% KI]	[-5,23; 6,34]	-	
p-Wert	0,851	-	
SF-36v2 – VT			
n	10	10	
LS MWD (SE)	2,78 (2,85)	-0,45 (1,937)	
[95% KI]	[-2,81; 8,36]	[-4,25; 3,34]	
p-Wert	0,330	0,8150	

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
SF-36v2 – SF	•	
n	10	10
LS MWD (SE)	2,84 (2,62)	14,12 (3,135)
[95% KI]	[-2,29; 7,96]	[7,97; 20,26]
p-Wert	0,278	< 0,0001
SF-36v2 – RE		
n	10	10
LS MWD (SE)	3,51 (3,47)	1,07 (5,481)
[95% KI]	[-3,30; 10,31]	[-9,67; 11,81]
p-Wert	0,312	0,8453
SF-36v2 – MH	<u> </u>	
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,24 (2,23)	2,04 (2,036)
[95% KI]	[-5,61; 3,14]	[-1,95; 6,03]
p-Wert	0,580	0,3158
Sicherheit		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, n* (%)		
Jegliche TEAE	14 (100)	12 (92)
Schwerwiegende TEAE	8 (57)	6 (46)
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3)	8 (57)	6 (46)
Nicht-schwere TEAE (CTCAE ≤ 2)	6 (43)	6 (46)
TEAE, die zum Tod führten	2 (14)	0 (0)
Therapieabbrüche aufgrund von TEAE	0 (0)	1 (8)
TEAE von besonderem Interesse, n* (%)		
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (29)	2 (15)
Hypersensibilität	4 (29)	5 (38)
Hyperphosphatämie	2 (14)	1 (7)
Ektopische Mineralisierung	4 (29)	2 (15)
Restless-Legs-Syndrom	3 (21)	- (-) ⁽²⁾
Funktionsstörung der Nebenschilddrüse	- (-) ⁽⁴⁾	0 (0)

[95% KI]: 95%-iges-Konfidenzintervall; BFI: Brief Fatigue Inventory; BL: Baseline; BP: Körperliche Schmerzen; BPI: Brief Pain Inventory; GH: Allgemeiner Gesundheitszustand; LsMean: Least Squares Means; MH: Mentaler Gesundheitszustand; MWD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mentaler Komponentenscore; N: Anzahl an TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; n*: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie bzw. Anzahl der Ereignisse in der Kategorie; PCS: Körperlicher Komponentenscore; PF: Körperliche Funktionsfähigkeit; RE: Emotionale Rollenfunktion; RF: Körperliche Rollenfunktion; SF: Soziale

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

Endpunktkategorie	UX023T-CL201	KRN23-002
Endpunkt	N = 14	N = 13
1		

Funktionsfähigkeit; SF-36: *Short Form Health Survey;* TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); VT: Vitalität; %: Anteil von N

Dargestellt ist jeweils der Zeitpunkt der Studie, an dem der Endpunkt letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

- ⁽¹⁾ Zum dargestellten Zeitpunkt wurde der Endpunkt in der Studie KRN23-002 bei < 70 % der Studienteilnehmer erhoben. Die Darstellung erfolgt ergänzend.
- (2) Endpunkt wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.
- (3) Dargestellt ist die Erhebung zu Woche 48.
- (4) Endpunkt wurde in der Studie UX023T-CL201 nicht erhoben.

Morbidität

Serumphosphat

Das primäre Therapieziel der TIO stellt die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (Lower limit of normal, LLN: ≥ 0,81 mmol/l) dar, die durch eine Substitution mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bisher nicht erreicht werden konnte. Dies zeigen auch die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002: Trotz einer jahrelangen Phosphatsubstitution lag in beiden Studien zu Baseline bei der Mehrzahl der TIO-Patienten eine ausgeprägte Hypophosphatämie vor (mittlere Serumphosphat-Konzentration TIO-Patienten aus Studie UX023T-CL201: 0,517 mmol/l bzw. KRN23-002: 0,542 mmol/l). Der bestehende Phosphatverlust führt letztendlich zur Ausbildung einer ausgeprägten Osteomalazie und geht mit einer schweren Symptomatik einher. Die Knochengesundheit der Patienten ist stark beeinträchtigt und begünstigt damit die Ausbildung von (Pseudo-Frakturen) und Skelettdeformationen. Zu den weiteren unspezifischen Symptomen zählen Knochenschmerzen, Fatigue und Muskelschmerzen. Gemeinsam führt dies zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und einer reduzierten Lebensqualität.

Die Ergebnisse der Langzeitstudien UX023T-CL201 und KRN23-002 übereinstimmend, dass mit Burosumab erstmalig eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, die langfristig die Serumphosphat-Konzentration der TIO-Patienten im gewünschten Zielbereich normalisiert. Sowohl in der Studie UX023T-CL201 als auch in der Studie KRN23-002 führte eine Burosumab-Behandlung zu durchschnittlichen Serumphosphat-Konzentration im avisierten Normbereich. Die adjustierte mittlere Änderung der Serumphosphat-Konzentration war in beiden Studien mit p < 0,001 statistisch signifikant. Unterstrichen wird die Wirksamkeit der Burosumab-Behandlung auch durch die Responderanalysen: So erreichten am Ende des Dosiszyklus, d. h. zum Zeitpunkt an dem die Serumphosphat-Konzentration den Tiefstwert aufweist, immer noch mehr als die Hälfte der TIO-Patienten den avisierten Normbereich.

Phosphatrückresorption

Darüber hinaus zeigt sich, dass Burosumab den ursächlichen Phosphatverlust über die Nieren unterbindet und die Phosphatrückresorption der Patienten normalisiert. Analog zu dem

beobachteten Anstieg in der Serumphosphat-Konzentration war auch eine Zunahme der Phosphatrückresorption zu verzeichnen. So verdoppelte sich der Ausgangswert in der Studie UX023T-CL201 von 1,12 mg/dl auf 2,24 mg/dl, in der Studie KRN23-002 konnte sogar eine durchschnittliche mittlere Phosphatrückresorption im avisierten Normbereich erreicht werden (2,68 mg/dl). Die adjustierte mittlere Änderung der Phosphatrückresorption war in beiden Studien mit p < 0,001 statistisch signifikant.

Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D steht mit Burosumab somit erstmalig eine wirksame und zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den Pathomechanismus der TIO-Erkrankung eingreift, die Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli wiederherstellt und folglich eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration bewirkt.

Knochengesundheit

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer belegen die überaus schlechte Knochengesundheit der TIO-Patienten. Hierbei ist neben der unzureichenden Mineralisierung der Knochen auch das Vorliegen unzähliger (Pseudo-)Frakturen auffällig. Bereits nach einer 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab konnte bei einem Großteil der TIO-Patienten eine Verbesserung der Knochenmineralisierung festgestellt werden. Dies korrelierte mit einer Heilung der vorhandenen (Pseudo-)Frakturen und dem deutlich reduzierten Risiko der Neubildung von (Pseudo-)Frakturen. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse einen bisher nicht erreichten positiven Einfluss auf die Knochengesundheit der TIO-Patienten.

Gehfähigkeit und körperliche Leistungsfähigkeit

Die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration und die dadurch verbesserte Knochengesundheit hat unmittelbaren Einfluss auf die Gehfähigkeit und die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten. In beiden Studien konnten die Patienten nach einer 48-wöchigen Burosumab-Behandlung ihre durchschnittlich zurückgelegte Gehdistanz im 6MWT deutlich verbessern. Die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit zeigte sich durch eine deutliche Steigerung der Anzahl ausgeführter Wiederholungen im *Sit-to-Stand-*Test. Den TIO-Patienten der Studie KRN23-002 gelangen nach 48-wöchiger Burosumab-Behandlung sogar so viele Wiederholungen wie von gesunden Erwachsenen in vergleichbarem Alter zu erwarten sind.

Schmerz

Die Schmerzsymptomatik der TIO-Patienten wurde mit Hilfe des *Brief Pain Inventory* (BPI) erhoben. In beiden Studien zeigte sich für die TIO-Patienten zu Baseline eine moderate Schmerzsymptomatik, die sich in der Studie UX023T-CL201 im Laufe der Burosumab-Behandlung verbesserte. Analog dazu konnte auch in der Studie KRN23-002 ein Trend zu einer Abnahme der Schmerzen beobachtet werden. Die geringere Schmerzsymptomatik zeigte sich darüber hinaus in den durchgeführten Responderanalysen. Während in der Studie KRN23-002 drei Patienten eine klinisch relevante Abnahme (≥ 30 %) im Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* aufwiesen, war dies in der Studie UX023T-CL201 sogar bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Fall.

Fatigue

Auch für die Fatiguesymptomatik zeigte die Burosumab-Behandlung über die Dauer der Studie positive Effekte. In der Studie UX023T-CL201 wurden zum letzten dargestellten Erhebungszeitpunkt in allen erhobenen Domänen des *Brief Fatigue Inventory* (BFI) signifikante Verbesserungen erzielt. In der Studie KRN23-002 war ebenfalls eine Abnahme der Fatigue zu verzeichnen, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der dargestellten ausgeprägten Symptomatik sind TIO-Patienten in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Das spiegelt sich in den Charakteristika der Studienteilnehmer wider: Alle Studienteilnehmer wiesen zu Baseline im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung eine deutlich niedrigere Lebensqualität auf.

Sowohl in der Studie UX023T-CL201 als auch in der Studie KRN23-002 konnte in der Gesamtschau in den physischen und psychischen Scores eine Verbesserung und damit eine Zunahme der Lebensqualität beobachtet werden. Die erhobenen psychischen Scores lagen im Verlauf der Studie UX023T-CL201 dabei sogar zum größten Teil innerhalb des Normbereichs der allgemeinen US-Bevölkerung.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die erhobenen Daten zu den unerwünschten Ereignissen aus den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 belegen die Sicherheit von Burosumab bei der Langzeitbehandlung der TIO.

Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse nach Beginn der Behandlung (*treatment emergent adverse event*, TEAE) wurde als leicht bis moderat eingestuft. Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) traten in der Studie UX023T-CL201 bei 57 % der Studienteilnehmer auf, in der Studie KRN23-002 bei 46 %. Das häufigste berichtete schwere TEAE war dem SOC "Neubildung" zuzuordnen; das häufigste PT in diesem Zusammenhang war "Progression einer Neubildung" bei insgesamt drei TIO-Patienten. Im Verlauf der Studie traten zwei TEAE auf, die zum Tod führten. Hierbei handelte es sich in einem Fall um einen Herzstillstand, in dem anderen Fall um Multiorganversagen infolge eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Keines der schweren TEAE bzw. TEAE mit Todesfolge stand demnach im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. Die gute Verträglichkeit von Burosumab wird durch die Tatsache unterstrichen, dass lediglich ein Studienteilnehmer die Studien aufgrund eines TEAE vorzeitig abbrach. Auch dieses TEAE stand nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab.

Die präspezifizierten TEAE von besonderem Interesse traten nur bei wenigen Studienteilnehmern auf und waren jeweils von mildem bis moderaten Schweregrad. Hyperphosphatämien waren bei insgesamt drei Studienteilnehmern (UX023T-CL201 und KRN23-002) zu beobachten, ließen sich jedoch durch eine Dosisreduktion leicht beheben. Ektopische Mineralisierungen, die zu den bekannten therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution zählen, traten während des Beobachtungszeitraums bei vier Studienteilnehmern der Studie UX023T-CL201 auf. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei drei der

vier Studienteilnehmer bereits vor Studienbeginn eine Nephrolithiasis bzw. Hyperkalzämie vorlag. Die ektopischen Mineralisierungen bildeten sich bei drei der vier Patienten ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück. In der Studie KRN23-002 war das am häufigsten beobachtete TEAE von besonderem Interesse eine Hypersensibilität (38 % der TIO-Patienten), das charakteristisch für ein Proteintherapeutikum ist und zu dem erwarteten Nebenwirkungsprofil einer Burosumab-Behandlung zählt. Ektopische Mineralisierungen traten bei zwei Studienteilnehmern der Studie KRN23-002 auf und bildeten sich ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück.

Die Langzeitbehandlung mit Burosumab zeichnet sich somit nicht nur durch eine gute Wirksamkeit, sondern auch durch eine gute Verträglichkeit aus.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens ist anhand der vorliegenden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Dennoch liegen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Burosumab vor, die sich wie folgt begründen lassen.

Für TIO-Patienten im Anwendungsgebiet besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf

Die TIO ist eine sehr seltene und schwere Multisystemerkrankung, die durch Tumore ausgelöst wird, die vermehrt den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) sezernieren [1]. FGF23 ist einer der wichtigsten Regulatoren der Serumphosphat-Homöostase und eine Überproduktion von FGF23 hat im Wesentlichen zwei fatale Folgen: Zum einen vermindert sich die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-2a und NaPi-2c), was eine Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption zur Folge hat. Auf lange Sicht führt dies zu einem persistierenden Phosphatverlust über die Nieren und damit zu einer chronischen Hypophosphatämie. Zum anderen entwickelt sich aufgrund der überhöhten FGF23-Konzentration ein Mangel an aktivem Vitamin D, wodurch die Mineralisierung des Knochens zusätzlich negativ beeinträchtigt wird. Durch den anhaltenden Phosphatverlust über die Nieren leiden TIO-Patienten unter schwerwiegenden Krankheitssymptomen vielen Stoffwechselwegen Folgeerkrankungen, da Phosphat bei eine wichtige Schlüsselfunktion einnimmt [1-4]. Zu einer der wichtigsten klinischen Manifestation zählt die namensgebende Osteomalazie, die mit starken Knochenschmerzen und der Ausbildung von (Pseudo-)Frakturen einhergeht. Darüber hinaus kommt es durch den fortwährenden Phosphatverlust zu unspezifischen Symptomen wie Muskelschwäche und -schmerzen, Fatigue, einer damit verbundenen Abnahme der Mobilität und letztlich durch die entstehenden Einschränkungen im Alltag zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität [4-6]. Da es sich bei der TIO um eine erworbene Erkrankung handelt, verschlechtert sich der Gesundheitszustand der TIO-Patienten oft plötzlich, was zu einer zusätzlichen Belastung führt.

Die bisher einzige kurative Behandlung der TIO ist die vollständige Resektion des ursächlichen Tumors. Schon wenige Tage nach der Resektion kann eine Normalisierung der FGF23- und Serumphosphat-Konzentration erreicht und folglich auch eine Verbesserung der klinischen

Symptome erzielt werden [4]. Auch wenn bei dem Großteil der TIO-Patienten dadurch die Hypophosphatämie behoben werden kann, gibt es immer wieder Fälle, in denen der zugrundeliegende Tumor nicht lokalisierbar oder nicht vollständig resezierbar ist. Für diese TIO-Patienten steht bis zum heutigen Tag keine wirksame Therapie zur Verfügung. Mangels fehlender Therapieoptionen erfolgt in diesen Fällen eine orale Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D, um dem persistierenden Phosphatverlust und dem Entstehen von Folgeerkrankungen entgegenzuwirken. Ziel hierbei ist eine Serumphosphates. Konzentrationen im unteren Normbereich (LLN): $\geq 0.81 \text{ mmol/l}$) zu erreichen [4]. Aufgrund mehrerer Limitationen der oralen Substitution mit Phosphat schlägt dieses Ziel jedoch bei der Mehrzahl der Patienten fehl. Die orale Substitution von Phosphat adressiert nicht den zugrundeliegenden Pathomechanismus der TIO. Das substituierte Phosphat unterliegt auf demselben Wege dem chronischen Phosphatverlust über die Nieren als Folge der Überexpression von FGF23 durch den Tumor. Weiterhin ist anzuführen, dass die orale Gabe von Phosphat die Expression von FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren begünstigt. Der chronische Phosphatverlust und auch die überschüssige biologische Aktivität von FGF23 bleiben daher bestehen [7, 8]. Außerdem treten während der Phosphatsubstitution schwerwiegende therapieassoziierte insbesondere der sekundäre/tertiäre Folgeerkrankungen auf. von denen Hyperparathyreoidismus, die Hyperkalzurie und die Nephrokalzinose zu erwähnen sind, die ein engmaschiges Monitoring des Patienten erforderlich machen [9]. Dadurch, dass oral aufgenommenes Phosphat im Dünndarm resorbiert und in wenigen Stunden mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine mehrmals tägliche Einnahme erforderlich. Häufig treten gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Die benötigte Therapietreue wird dadurch weiter erschwert und führt nicht selten zu einer schlechten Compliance des Patienten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass TIO-Patienten sowohl an der physischen als auch an der psychischen Symptomatik ihrer Erkrankung leiden. Es kommt aufgrund der chronischen Hypophosphatämie zu Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Fatigue. Diese physischen Symptome ziehen erhebliche Beeinträchtigungen der Mobilität und starke Einschränkungen im alltäglichen Leben nach sich. Zusätzlich führen die fehlenden Therapiemöglichkeiten und die unzureichende Wirkung der oralen Phosphatsubstitution zu erhöhter psychischer Belastung. Insgesamt resultiert dies in einer hohen Krankheitslast, die mit einer stark verschlechterten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Für TIO-Patienten, deren Tumore nicht kurativ resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, herrscht daher ein hoher therapeutischer Bedarf. Unterstrichen wird der hohe therapeutische Bedarf durch die Initiierung von mehreren europäischen *Compassionate-Use*-Programmen vor der Zulassung von Burosumab. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist, dass die Patienten an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führt und mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Auch die Einstufung von Burosumab als *Orphan Drug* durch das COMP bestätigt das Fehlen einer therapeutischen Alternative.

Die im Dossier aufgeführten Studien sind die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet Der Abwesenheit von zielgerichteten Pharmakotherapien oder anderer Therapieoptionen geschuldet, existieren bis zum heutigen Tag weder Leitlinien noch einheitliche Therapieempfehlungen zur Behandlung der TIO. Die Behandlung beschränkt sich mangels alternativer Therapieoptionen auf eine Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz hat sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet, die Wirksamkeit wurde jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Die Durchführung einer solchen Behandlung erfolgt daher ohne belastbare Evidenz und stellt aufgrund der aufgeführten Limitationen eine unzureichende Therapie dar. Demgegenüber stehen mit den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 erstmals prospektive Studien im Anwendungsgebiet TIO zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab belegen. Mit der Zulassung durch die EMA wurde zudem der medizinische Nutzen von Burosumab zur Behandlung von Patienten mit TIO, deren Tumore nicht kurativ resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, bestätigt. Die vorliegenden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 stellen daher die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet TIO dar.

Burosumab deckt den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlung für TIO-Patienten zur Verfügung. Im Gegensatz zu einer Phosphatsubstitution, durch die lediglich versucht wird, den renalen Phosphatverlust zu kompensieren, greift Burosumab direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung ein. Im Blutkreislauf des Patienten bindet Burosumab an FGF23 und hemmt dessen biologische Aktivität, wodurch die übermäßige Ausscheidung von Phosphat über die Nieren verhindert wird [10]. Über die Zeit kommt es dadurch zu einer langfristigen Wiederherstellung der Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli. Anders als eine Phosphatsubstitution kann die Burosumab-Behandlung daher die Serumphosphat-Homöostase der TIO-Patienten normalisieren. Die Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase wirkt sich unmittelbar auf die gesamte TIO-Patienten aus: Durch die **Symptomatik** der einsetzende Stimulierung Knochenmineralisierung tritt langfristig eine Regenerierung des Knochens ein und die Knochengesundheit der TIO-Patienten verbessert sich. Vorhandene (Pseudo-)Frakturen heilen und die Neuentstehung von (Pseudo-)Frakturen wird verhindert. Dies geht unmittelbar mit einer Linderung von Knochen- und Gelenkschmerzen einher. Infolgedessen wird die Mobilität der TIO-Patienten gesteigert, die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben gefördert und die Lebensqualität erhöht [5, 11]

Mit Burosumab steht somit ein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der die Pathophysiologie der TIO direkt adressiert und langfristig die erhebliche Krankheitslast reduziert. Es kommt zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten TIO-Symptomatik, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann. Weiterhin ist hervorzuheben, dass Burosumab sehr gut verträglich ist und gegenüber einer Phosphatsubstitution ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil aufweist. Der patientenrelevante therapeutische Nutzen von Burosumab ist somit erstmalig in prospektiven Studien belegt.

Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf, ergibt sich aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung von Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Die im vorliegende Nutzendossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und Erwachsenen?

Die **Patientenpopulation** umfasst Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und Erwachsene.

Die für die Nutzenbewertung relevante **Intervention** ist Burosumab gemäß Fachinformation, ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch FGF23 bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. Durch das direkte Eingreifen in den molekularen Pathomechanismus der TIO stellt Burosumab den ersten Wirkstoff dar, der

die Phosphatrückresorption in den Nieren normalisiert und dadurch das Potenzial hat, die Serumphosphat-Homöostase langfristig wiederherzustellen.

Als **zVT** hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2021-B-115 im Anwendungsgebiet *eine Phosphatsubstitution* festgelegt [12]. 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. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet, stellt eine Phosphatsubstitution für die Kyowa Kirin GmbH eine unzureichende Therapie dar, deren Fortsetzen nicht einer adäquaten Umsetzung der zVT entspricht. Da keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption existiert, ist die Kyowa Kirin GmbH der Auffassung, dass lediglich *eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch "best supportive care"* die alleinige zVT darstellt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet von TIO betrachtet. Diese umfassen die Morbidität, die Lebensqualität und die Sicherheit. Da es sich bei der TIO um eine chronische, aber im Allgemeinen nicht um eine tödliche Erkrankung handelt, wird die Mortalität in den zulassungsbegründenden Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben und deshalb nicht gesondert dargestellt.

Für die Nutzenbewertung werden zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit **Studien** herangezogen, die die bestverfügbare Evidenz und ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen. Bestenfalls werden hierzu randomisierte, kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet TIO mit einer Mindestlaufzeit von 24 Wochen herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien UX023T-CL201 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02304367 [13]) und KRN23-002 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02722798 [14]).

Um die vorhandene Evidenz von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig abzubilden, wird zusätzlich eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 und sind in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt. Im vorliegenden Dossier soll sowohl der medizinische Nutzen als auch der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. Bei den Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS = Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design) berücksichtigt werden, die anschließend detailliert beschrieben werden:

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

Tabelle 4-4: Übersicht der Einschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und Erwachsene.
E2	Intervention	Für RCT: Burosumab, Crysvita®, KRN23 Applikation gemäß Fachinformation Für weitere Untersuchungen: Burosumab, Crysvita®, KRN23 Applikation gemäß Fachinformation oder eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen

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

Einschlusskriterien		
		wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst ⁽²⁾
E3	Komparator	<u>Für RCT:</u>
		eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst ⁽²⁾
		<u>Für weitere Untersuchungen:</u> ⁽¹⁾
		Nicht zutreffend
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Schmerz, Fatigue, Knochengesundheit), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)
		Für weitere Untersuchungen: (2) Klinische Studien, interventionelle Studien
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

⁽¹⁾ Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden.

⁽²⁾ Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Wie in Modul 3 C Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet, stellt nach Auffassung der Kyowa Kirin GmbH, eine Phosphatsubstitution eine unzureichende Therapieoption dar und kann somit nicht Bestandteil der zVT sein. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde dennoch nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diesen historischen Therapieansatz verwenden und gleichzeitig die in der Tabelle aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Patienten mit anderen hypophosphatämischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. XLH)
A2	Intervention	Andere Wirkstoffe Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung von Burosumab
A3	Komparator	Für RCT: Andere Wirkstoffe Für weitere Untersuchungen: Nicht zutreffend
A4	Endpunkte	Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Surrogat-Parameter)
A5	Studiendesign	Für RCT: Keine randomisierte kontrollierte Studie Für weitere Untersuchungen: Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta- Analysen
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster Andere Sprache als Deutsch oder Englisch Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)

⁽¹⁾ Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden.

Patientenpopulation

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollten lediglich Studien berücksichtigt werden, die Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und Erwachsene, einschließen.

Intervention

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab bei TIO werden nur Studien herangezogen, in denen Burosumab als Intervention angewendet wird.

Die Dosierung von Burosumab erfolgt in Abhängigkeit vom Alter der TIO-Patienten. Für Kinder (1 – 12 Jahre) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Burosumab 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG), für Jugendliche (13 – 17 Jahre) und Erwachsene (≥ 18 Jahre) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,3 mg/kg KG. Es ist zu beachten, dass die zu applizierenden Dosen auf die nächsten 10 mg auf- bzw. abgerundet werden. Im weiteren Verlauf der Therapie erfolgt die Dosierung patientenindividuell gemäß Fachinformation und orientiert sich an den gemessenen Serumphosphat-Konzentrationen. Die Maximaldosis beträgt für Kinder (1 – 12 Jahre) 90 mg, für Jugendliche (13 – 17 Jahre) und Erwachsene (≥ 18 Jahre) 180 mg. Bei Kindern und Jugendlichen wird Burosumab alle zwei Wochen subkutan injiziert. Erwachsene erhalten die subkutane Injektion dagegen alle vier Wochen.

Komparator

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die vorhandene Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stark limitiert. Es konnten keine Cochrane Reviews, systematische Reviews, Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen zur Behandlung der TIO identifiziert werden. Der G-BA beruft sich für die Bestimmung eines geeigneten Komparators im Wesentlichen auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Während die GPOH und die DGHO im Anwendungsgebiet eine optimale supportive Behandlung (BSC) als Standardtherapie definierte, lautet die vom G-BA festgelegte zVT:

eine Phosphatsubstitution [12].

Der G-BA geht weiterhin davon aus, dass bei den Patienten zusätzlich aktives Vitamin D substituiert wird, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Die Kyowa Kirin GmbH hat in Modul 3 C Abschnitt 3.1.2 ausführlich dargelegt, dass die Phosphatsubstitution eine unzureichende Behandlung für TIO-Patienten darstellt und mit schweren therapieassoziierten Folgeerkrankungen verbunden ist. Unter Berücksichtigung der Kriterien zur Herleitung der zVT nach der VerfO des G-BA, kann daher nach Auffassung von der Kyowa Kirin GmbH lediglich:

"eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch "best supportive care" zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst"

als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen werden.

Endpunkte

Um in der Indikation TIO das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab zu bestimmen, werden krankheitsspezifische patientenrelevante Endpunkte analysiert. Diese beinhalten sowohl die Morbidität als auch die Sicherheit. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte für TIO ist in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. Dort wird ebenfalls die Relevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte detailliert begründet. Da es sich bei der TIO um eine schwerwiegende chronische Erkrankung handelt, die aber nicht potenziell tödlich verläuft, wird

die Mortalität durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben und deshalb nicht gesondert dargestellt.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung von Burosumab sollten vorrangig RCTs herangezogen werden, die einen direkten Vergleich mit der zVT

"eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch "best supportive care" zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst"

ermöglichen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird zur Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Burosumab bei der Behandlung der TIO zusätzlich nach einarmigen Studien im Anwendungsgebiet gesucht, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz abzubilden.

Studiendauer

In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Mindestlaufzeit der Studie von 24 Wochen vorausgesetzt, um das Ansprechen bei einer chronischen Erkrankung zu evaluieren [15-17]. Darüber hinaus zeigen Fallberichte von Patienten mit XLH oder ernährungsbedingter Osteomalazie, beide pathophysiologisch vergleichbar mit der TIO, dass eine Heilung der Osteomalazie sowie eine Verbesserung der Krankheits-assoziierten Symptome wie z. B. Schmerz 12 – 24 Wochen nach Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase eintritt [18, 19]. Aufgrund dessen wird eine Mindestlaufzeit der Studie von 24 Wochen als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit von Burosumab auf die Erkrankung TIO zu untersuchen.

Publikationstyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab werden ausschließlich Studien eingeschlossen, für die eine Vollpublikation oder ein Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache vorliegen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive "in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche erfolgte am 07.07.2022 und am 01.08.2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials". Für jede der Datenbanken wird eine adaptierte Suchstrategie verwendet, die in Anhang 4-A dargestellt ist. Es wurden jegliche Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab in Kombination mit Freitexten und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen.

Die Suchstrategie für die Suche nach RCTs wurde um den Wong-Filter für RCTs ergänzt [20]. Um die Evidenz bei dieser seltenen Erkrankung vollständig darzustellen, wurde zusätzlich zu der Suche nach RCTs auch nach einarmigen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-Informationssystem (AMIS, informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer durchgeführt Suche Unternehmen) werden. Die in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Ziel ist es hierbei, alle klinischen Studien, die sich für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab in der Indikation TIO eignen, zu identifizieren und beinhaltet sowohl alle abgeschlossenen als auch abgebrochene und laufende Studien.

Die Suche wurde in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Plattform* (ICTRP) durchgeführt.

Zusätzlich wurde im *Clinical Data* Suchportal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Für die Suche im *Clinical Data* Suchportal der EMA wurde als Suchbegriff das Schlagwort "UX023T-CL201" und "KRN23-002" verwendet, für die Suche im Arzneimittel-Informationssystem AMIce hingegen der Wirkstoffname sowie die entsprechenden Synonyme.

Die detaillierte Suchstrategie für jedes Studienregister ist im Anhang 4-B dargestellt. Die Suche wurde am 07.07.2022 durchführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Des Weiteren erfolgte eine Recherche auf der Internetseite des G-BA mit dem Schlagwort "Burosumab", um weitere Studien zu identifizieren, die den Kriterien in Abschnitt 4.2.2 entsprechen. Die Suche wurde am 07.07.2022 durchführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien wurde in einem ersten Schritt anhand der Titel und Abstracts aller Publikationen bzw. Registereinträge durchgeführt, die bei der systematischen Recherche identifiziert wurden. Die Bewertung erfolgte durch zwei Personen, die unabhängig voneinander die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien als Maßstab anlegten. Identifizierte Einträge, die bereits nach der Durchsicht von Titel und Abstract eindeutig nicht diesen Kriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Für die noch vorhandenen Einträge wurde in einem zweiten Schritt der Volltext gesichtet und entsprechend der Kriterien aus dem Studienpool die Studien ein- oder ausgeschlossen.

Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden diskutiert und durch das Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Für das in diesem Dossier relevante Anwendungsgebiet liegen zwei offene, einarmige Studien der Phase II mit dem Wirkstoff Burosumab vor [13, 14]. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und des offenen Studiendesigns erfolgte keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR), dem Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*, CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*, SAP).

Grundsätzlich unterliegen die Ergebnisse unkontrollierter Studien einer höheren Gefahr der Verzerrung. Dennoch können aus einarmigen Studien Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden, sofern die Qualität der Studie, die Art des erhobenen Endpunkts oder das Ausmaß des beobachteten Effekts dies zulässt. Eine entsprechende Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1.

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

Bei den Zulassungsstudien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um einarmige Studien der Phase II [13, 14]. Für diesen Studientyp sind weder das CONSORT-Statement, noch das TREND- oder STROBE-Statement konzipiert. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement sind an das CONSORT-Statement angelehnt und beinhalten statt der Items zur Randomisierung weitere Items zur Charakterisierung der Kontrollgruppe. Damit sind sie zur Charakterisierung von einarmigen Studien nicht besser geeignet als das CONSORT-Statement als solches. Für die Darstellung der einarmigen Studien im vorliegenden Dossier wird daher das CONSORT-Statement (Items 2b – 14) verwendet. Nichtzutreffende Items werden entsprechend kommentiert (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der in Abschnitt 4.2.5.1 genannten einarmigen Zulassungsstudien UX023T-201 und KRN23-002 der Phase II. Da in beiden Studien im Wesentlichen dieselben Patientencharakteristika und dieselben patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden, werden diese jeweils für beide Studien zusammen dargestellt. Sofern es bei der Erhebung oder der Operationalisierung der Endpunkte bedeutende Unterschiede zwischen den Studien gab, werden diese entsprechend kenntlich gemacht und für beide Studien separat dargestellt.

Allgemeine Patientencharakteristika

- Alter
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Geschlecht
- Ethnie

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Auftreten erster TIO-Symptome
- Generelle TIO-Symptomatik
- Zeitpunkt der TIO-Diagnose
- Tumorlokalisation
- Vorangegangene (tumorbezogene) Operationen
- Biochemische und radiografische Daten
- Vorangegangene Medikation
- Aktuelle Medikation
- *PHEX*-Mutation

Patientenrelevante Endpunkte

Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Patienten mit TIO

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiel für Erhebung/Messinstrument		
Mortalität			
Im Rahmen der Sicherheit erhoben	•		
Morbidität			
Serumphosphat	Serumphosphat-Konzentration [mmol/l] Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0.81 mmol/l) [%]		

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiel für Erhebung/Messinstrument	
Phosphatrückresorption	Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption	
	TmP/GFR (mg/dl)	
Knochengesundheit	Histomorphometrische Knochenanalyse	
	Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%)	
	Osteoiddicke (µm)	
	Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche (%)	
	Mineralisierungsverzögerungszeit (in Tagen)	
	(Pseudo-)Frakturen	
Gehfähigkeit	Six-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehdistanz Test, 6MWT)	
	Absolute Gehdistanz (Gesamtgehdistanz in Metern)	
	Relative Gehdistanz (zurückgelegte Strecke ausgedrückt als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten)	
TT. 11.1 T. 1	,	
Körperliche Leistungsfähigkeit	Sit-to-Stand-Test (STS)	
	Anzahl an Wiederholungen	
Schmerzerhebung	Brief Pain Inventory (BPI)	
	BPI Worst Pain (BPI Schlimmster Schmerz)	
	BPI Pain Severity (BPI Schmerzintensität)	
	BPI Pain Interference (BPI Schmerzinterferenz)	
Fatigue	Brief Fatigue Inventory (BFI)	
	BFI Worst Fatigue (BFI Schlimmste Fatigue)	
	BFI Fatigue Severity (BFI Fatigueintensität)	
	BFI Fatigue Interference (BFI Fatigueinterferenz)	
	BFI Globale Fatigue Score (BFI Globale Fatigue)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Short Form Health Survey (SF-36v2)	
	Physical Component Summary (Körperlicher Komponentenscore, PCS)	
	Physical Function (Körperliche Funktionsfähigkeit, PF)	
	Role-Physical (Körperliche Rollenfunktion, RF)	
	Bodily Pain (Körperliche Schmerzen, BP)	
	General Health (Allgemeiner Gesundheitszustand, GH)	
	Mental Component Score (Psychischer Komponentenscore, MCS)	
	Vitality (Vitalität, VT)	
	Social Function (Soziale Funktionsfähigkeit, SF)	
	Role-Emotional (Emotionale Rollenfunktion, RE)	
	Mental Health (Mentaler Gesundheitszustand, MH)	

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiel für Erhebung/Messinstrument
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad 3 oder höher: Grad 3: Unterbrechung von täglichen Aktivitäten des Patienten (Therapie/Behandlung erforderlich) Grad 4: Sterberisiko Grad 5: Tod	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte und die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der in diesem Dossier nicht separat dargestellt wird. Grund dafür ist die Tatsache, dass die TIO zwar eine sehr schwere und chronische Multisystemerkrankung ist, die zu lebenslangen Folgeerkrankungen führen kann, jedoch in den allermeisten Fällen nicht tödlich verläuft, da es sich bei den zugrundeliegenden Neoplasien überwiegend um benigne Tumore handelt. Auch die Gabe von Burosumab erhöht die Sterblichkeitsrate nicht. Daher erfolgt die Erhebung der Mortalität anhand des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen.

Morbidität

Serumphosphat

Die TIO ist eine sehr seltene und schwere Multisystemerkrankung, die durch PMT ausgelöst wird, die vermehrt FGF23 sezernieren [1]. FGF23 gilt als einer der wichtigsten Regulatoren der Serumphosphat-Homöostase im menschlichen Körper. Zum einen bindet FGF23 in den proximalen Tubuli der Niere an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, vermindert die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-2a und NaPi-2c) und führt damit zu einer Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption. Zum anderen inhibiert FGF23 die Synthese von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ und fördert dessen Katabolismus. Der Mangel an aktivem Vitamin D seinerseits zieht eine unzureichende Phosphat- und Kalzium-Resorption im Dünndarm nach sich. Die Folgen der ausgeprägten Hypophosphatämie und dem Mangel an aktivem Vitamin D sind schwer und resultieren in einer ausgeprägten Osteomalazie, einer verminderten Mineralisierung des Knochens und einer Beeinträchtigung Knochenstoffwechsels. Die TIO-Patienten leiden folglich unter Skelettdeformationen,

Knochenschmerzen, (Pseudo-)Frakturen, Fatigue und Muskelschmerzen [1, 2, 4]. Es existiert bisher keine Therapieoption für TIO-Patienten, die den zugrundeliegenden Pathomechanismus der Erkrankung adressiert und die Serumphosphat-Konzentration langfristig auf einem physiologischen Level stabilisieren kann.

Die Vermeidung des renalen Verlusts von Phosphat und die damit assoziierte Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration führt langfristig zu einer verbesserten Knochenmineralisierung und reduziert das Ausmaß der Osteomalazie. Das Risiko von neuauftretenden (Pseudo-)Frakturen wird vermindert und bestehende Frakturen können besser heilen. Damit verbunden ist eine Abnahme der starken Knochen- und Gelenkschmerzen und der weiteren Symptome der chronischen Hypophosphatämie wie z. B. der ausgeprägten Fatigue und den einschränkenden Muskelschmerzen. Die niedrige Serumphosphat-Konzentration kann somit unmittelbar vom Patienten wahrgenommen werden und stellt daher bei der Erkrankung TIO gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen validen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Messung der Serumphosphat-Konzentration (mmol/l) erfolgte in der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) der Studie UX023T-CL201 zum Screening, zu Baseline und zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48. In der anschließenden Extensionsphase erfolgten die Messungen alle zwölf Wochen beginnend ab Woche 60. In der Studie KRN23-002 erfolgten die Messungen in der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) zum Screening, zu Baseline und zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46 und 48, sowie in der Extensionsphase zu Woche 56, 64, 72, 80, 88, 96, 104, 112, 120, 128, 136 und 144. Durch die engmaschigen Erhebungszeitpunkte in beiden Studien, konnten die Serumphosphat-Konzentrationen sowohl in der Mitte als auch am Ende eines Dosisintervalls bestimmt werden.

Dosisfindungsstudien zu Burosumab bei XLH-Patienten zeigten, dass der höchste Wert (c_{max}) der Serumphosphat-Konzentration und damit auch der angestrebte Zielbereich von ≥ 0,81 mmol/l, in Abhängigkeit von der Dosis 8 − 15 Tage nach einer Injektion mit Burosumab erlangt wird [21]. Anschließend ist eine leichte Abnahme der Serumphosphat-Konzentration zu verzeichnen, die bis zum Tag 50 ohne eine weitere Applikation von Burosumab wieder auf den Ausgangswert sinkt. Im Gegensatz zu der Messung am Ende des Dosiszyklus ermöglicht die Messung in der Mitte des Dosiszyklus die sensitivere Analyse des Effekts von Burosumab auf die Serumphosphat-Konzentration, da die Serumphosphat-Konzentration zu diesem Zeitpunkt maximal ist. Die Serumphosphat-Konzentration zur Mitte des Dosiszyklus stellt somit die validere Messung dar. Die Entnahme der Blutproben erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht und vor der Applikation von Burosumab. Die Validität dieses patientenrelevanten Endpunkts ist damit zu jeder Zeit gegeben.

Phosphatrückresorption

Das zentrale Element der TIO ist der Phosphatverlust über die Nieren. Induziert wird dieser chronische Phosphatverlust durch die unzureichende Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli und durch die gesteigerte Ausscheidung von Phosphat über den Urin. Ursächlich dafür ist die erhöhte Konzentration an FGF23 und die damit einhergehende

verminderte Expression des NaPi-2a/NaPi-2c-Kotransportersystems. Der historische Therapieansatz, die Substitution mit oralem Phosphat, vermag diese verminderte Rückresorption nicht zu mindern. Vielmehr stimuliert die Einnahme von oralem Phosphat die Sekretion von FGF23 und verstärkt dadurch den renalen Phosphatverlust zusätzlich [22]. Burosumab hemmt die biologische Aktivität von FGF23 und greift damit direkt in die Pathophysiologie der TIO ein. Durch diesen neuartigen Wirkmechanismus wird der renale Phosphatverlust unterbunden und die Serumphosphat-Konzentration der TIO-Patienten auf einem physiologischen Level stabilisiert. Da eine ausreichende Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration, wie bereits zuvor beschrieben, direkt mit einer Verbesserung der Symptomatik einhergeht, stellt die Verbesserung der tubulären Phosphatrückresorption gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Um die Phosphatrückresorption und den Phosphatstoffwechsel im Allgemeinen zu beurteilen, wird gängiger Weise die renale Phosphatschwelle verwendet. Diese ist definiert als der Quotient aus der maximalen tubulären Phosphatrückresorption (TmP) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (TmP/GFR (mg/dl)) und beschreibt jene Maximalkonzentration an Phosphat im Glomerulumfiltrat, unterhalb derer das gesamte filtrierte Phosphat in den Nierentubuli resorbiert wird. Zur Bestimmung der TmP/GFR wird sowohl eine Blutprobe als auch ein 2-Stunden-Sammelurin benötigt. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte eine Stunde nach Beginn der Sammlung des Urins. Beides erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht und vor der Applikation von Burosumab.

Die Bestimmung des TmP/GFR erfolgte in der Behandlungsphase (Woche 0-48) der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zum Screening, zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48. In der anschließenden Extensionsphase erfolgten die Messungen alle 24 Wochen, beginnend mit Woche 72.

Knochengesundheit

Wie in Modul 3 C Abschnitt 3.2.1 ausführlich dargestellt, kommt es infolge der Überproduktion von FGF23 durch den zugrundeliegenden Tumor zu einer ausgeprägten Hypophosphatämie und einem Mangel an aktivem Vitamin D, die letztendlich in einer verminderten Mineralisierung des Knochens und einer Beeinträchtigung Knochenstoffwechsels resultieren [1-4]. Es kommt zur Ausprägung der namensgebenden Osteomalazie, bei der die Knochenremodellierung beeinträchtigt ist und die neugebildete Knochenmatrix (Osteoid) nur ungenügend mineralisiert. Durch die derartige Erweichung verlieren die Knochen an nötiger Stabilität, wodurch die Biegsamkeit der Knochen und das Risiko von Knochendeformierungen und Frakturen erhöht wird. Daher rührt auch die Hauptsymptomatik der TIO-Patienten, die nahezu ausnahmslos alle unter starken Knochenschmerzen leiden und dadurch erhebliche Einschränkungen im Alltag erleben.

Um die Schwere der Osteomalazie und den Therapieeffekt von Burosumab beurteilen zu können, wurden verschiedene histomorphometrische Messungen im Rahmen der Studien durchgeführt: Bei TIO-Patienten, die einer Knochenbiopsie zustimmten, wurde der Anteil des Osteoidvolumens am Knochenvolumen (OV/BV in %), die Osteoiddicke (O.Th in µm) und der

Anteil der Osteoidoberfläche an der Knochenoberfläche (OS/BS in %) bestimmt. Zusätzlich wurde die Mineralisierungsverzögerungszeit (MLt in Tagen) ermittelt, die das Zeitintervall zwischen der Formierung des Osteoids und der anschließenden Mineralisierung beschreibt. Darüber hinaus wurden röntgenologische Methoden verwendet, um vorhandene Frakturen und Pseudofrakturen der TIO-Patienten zu detektieren, sowie deren Neuauftreten, Verlauf und der Therapie mit Burosumab zu dokumentieren. histomorphometrischen Parameter als auch die Anzahl und die Heilung von (Pseudo-)Frakturen lassen direkt auf die Schwere der Osteomalazie und die Knochengesundheit der TIO-Patienten schließen [23]. Eine Verbesserung in den verschiedenen Parametern der Knochengesundheit ist mit einer Abnahme der Knochenschmerzen, einer verbesserten Knochenheilung und einem niedrigeren Frakturrisiko verbunden, welche jeweils direkt von den TIO-Patienten wahrgenommen werden und gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV unmittelbar patientenrelevant sind.

Die Knochenbiopsie wurde unter örtlicher Anästhesie aus dem Beckenkamm entnommen und in beiden Studien zu Baseline und zu Woche 48 durchgeführt. Die Analyse der Biopsien erfolgte jeweils zentral von geschultem Personal, das ansonsten für andere Analysen der Studie, wie z. B. die Serumphosphat-Konzentrationen der Patienten verblindet war. Auf die Biopsie zu Baseline konnte verzichtet werden, sofern die TIO-Patienten sich zur Feststellung des Schweregrads der Osteomalazie in den letzten 12 Monaten einer Knochenbiopsie unterzogen hatten, ihr Gesundheitszustand sich seitdem nicht wesentlich verschlechtert hatte und die entnommene Biopsie im Rahmen der Studie für die Testung verfügbar war.

Die röntgenologischen Untersuchungen wurden zum Screening, zu Baseline und während der Behandlungsphase alle 12 Wochen durchgeführt (Baseline, Woche 12, 24, 36 und 48). In der anschließenden Extensionsphase erfolgten die Untersuchungen alle 24 Wochen. Zum Screening wurden sowohl Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, des Brustkorbs, der Hände und der Handgelenke, der Ober- und Unterarme, der Ober- und Unterschenkel und der Füße erstellt. Weiterhin wurden Röntgenaufnahmen von Arealen angefertigt, in denen der Studienteilnehmer Schmerz verspürte und die mit der Osteomalazie in Verbindung gebracht werden konnten. Sofern bei den TIO-Patienten in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn Frakturen festgestellt wurden, wurden die davon betroffenen Areale ebenfalls geröntgt. Nach dem Screening wurden nur Röntgenaufnahmen der Areale angefertigt, in denen während des Screenings eine (Pseudo-)Fraktur detektiert wurde oder in Arealen, die gemäß der Ergebnisse einer 99mTc-Skelettszintigraphie von Osteomalazie-bedingten (Pseudo-)Frakturen betroffen waren. Die 99mTc-Skelettszintigraphie wurde in beiden Studien zu Baseline, Woche 24, 48, 96, und 144 durchgeführt. Sowohl die Beurteilung, als auch die Auswertung der Ergebnisse der Röntgenaufnahmen und der 99mTc-Skelettszintigraphie der TIO-Patienten wurden von unabhängigem und geschultem Personal eines Zentrums beurteilt, das für die restlichen Daten der TIO-Patienten und der Studie verblindet waren. Dadurch wird die Validität dieses patientenrelevanten Endpunkts als gegeben angesehen.

Gehfähigkeit

Mit dem Erweichen der Knochen durch den anhaltenden Phosphat- und Vitamin D-Mangel gehen zum einen die bereits genannten Knochenschmerzen und (Pseudo-)Frakturen einher, zum anderen führt die chronische Hypophosphatämie zu starken Muskelschmerzen und einer ausgeprägten Fatigue. Zusammen führt diese Symptomatik bei TIO-Patienten zu einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit im Alltag. Darunter leidet in besonderem Umfang die Gehfähigkeit der TIO-Patienten. Viele TIO-Patienten sind dementsprechend auf eine Gehhilfe oder sogar einen Rollstuhl angewiesen. Nicht selten sind TIO-Patienten durch ihre anhaltenden Knochenschmerzen in einem bettlägerigen Zustand. Eine Verbesserung der Gehfähigkeit unter der Burosumab-Therapie stellt somit gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV bei TIO einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Messung der motorischen Funktion und damit der Gehfähigkeit ist sehr komplex, da sich diese aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Fachexperten von der *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* und dem *Outcome Measures in Rheumatology and Clinical Trials* haben deshalb ein Konsensusstatement entwickelt, das eine Zusammenstellung von Tests beinhaltet, die die motorische Funktion von TIO-Patienten mit Arthrose in klinischen Studien am besten abbildet [24]. Diese ausgewählten Tests ermöglichen es, den Behandlungserfolg konsistent und zuverlässig zu messen. Zu diesen validierten Tests gehört der 6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT), der in den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 durchgeführt wurde.

Beim 6MWT geht der Patient für sechs Minuten eine vorher abgemessene Strecke kontinuierlich ab und die in der vorgegebenen Zeit zurückgelegte Strecke wird im Anschluss gemessen. Um die Validität des Tests zu gewährleisten, wurde der Test von geschultem Personal nach den Richtlinien der *American Thoracic Society (ATS)* durchgeführt [25]. Neben der tatsächlichen Gesamtgehdistanz, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt wurde, wurde auch die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten ermittelt (relativer Wert, normiert auf Alter, Geschlecht und Größe). Die Normierung basiert auf einem gesunden Patientenkollektiv aus 88 Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren [26]. Der 6MWT wurde in beiden Studien zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt.

Körperliche Leistungsfähigkeit

Neben der allgemeinen Gehfähigkeit ist durch die chronische Hypophosphatämie und den damit assoziierten Muskelschmerzen sowie der ausgeprägten Fatigue die gesamte körperliche Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt. So kann verschiedenen Quellen entnommen werden, dass bereits alltägliche Aufgaben im Haushalt und bei der Arbeit durch die schwere Symptomatik negativ beeinträchtigt sind und eine deutliche Abnahme der Lebensqualität der TIO-Patienten nach sich ziehen [5, 6]. Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter der Burosumab-Therapie stellt somit gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV bei TIO einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Das Konsensusstatement der *OARSI* und dem *Outcome Measures in Rheumatology and Clinical Trial* zur Erhebung der motorischen Funktion von Patienten mit Arthrose empfiehlt neben dem 6MWT auch den *Sit-to-Stand-*Test (STS) als geeignete Methode zur Feststellung der körperlichen Leistungsfähigkeit [24]. Hierbei wird die Anzahl an Wiederholungen gemessen, die der Patient innerhalb von 30 Sekunden aus einem Stuhl mit gerader Rücken- und ohne Armlehnen aufstehen kann. Bei der üblichen Durchführung des STS umfasst eine vollständige Wiederholung das Aufstehen und das anschließende Hinsetzen. Das Aufstehen erfolgt mit schulterbreit positionierten Füßen und auf der Brust verschränkten Armen aus einem ungefähr 43 cm hohen Stuhl, bis die Hüfte und die Knie vollständig gestreckt sind. Das anschließende Hinsetzen ist abgeschlossen, sobald das Gesäß vollständig auf dem Stuhl ruht. Die Anzahl an vollständigen Wiederholungen wird notiert. Sofern der Patient innerhalb der 30 Sekunden nicht einmal vollständig aufstehen kann, werden null Wiederholungen notiert [24]. Zur Standardisierung der Technik und Vermeidung der Variabilität wurde der Test unter Aufsicht und Anleitung von geschultem Personal absolviert. In beiden Studien wurde der STS zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt.

Schmerzerhebung: Brief Pain Inventory

Bedingt durch die Osteomalazie und den damit einhergehenden Knochendeformationen und (Pseudo-)Frakturen, stellen starke chronische Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen eine der Hauptbeschwerden von TIO-Patienten dar und führen zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben und mindern die Lebensqualität nachhaltig. Das Erreichen einer merkbaren Schmerzreduktion ist daher ein weiteres Ziel der Burosumab-Behandlung bei TIO-Patienten. Mit Hilfe eines dafür entwickelten, standardisierten Fragebogens, wie des BPI, können Veränderungen der Schmerzen unter der Burosumab-Therapie dokumentiert und direkte Auswirkungen auf das Wohlbefinden der TIO-Patienten dargestellt werden. Es handelt sich somit gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Die in den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 verwendete Kurzform des BPI ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Schmerz des Patienten in den letzten 24 Stunden abfragt. Ursprünglich für die Evaluation des Schmerzes von Krebspatienten entwickelt, ist der Fragebogen in der Zwischenzeit auch für nicht-tumorbedingte Schmerzen wie z. B. bei Arthrose oder Rückenschmerzen etabliert und validiert [27]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung der XLH, die pathophysiologische Ähnlichkeiten zur TIO aufweist, wurde die Validität des BPI-Fragebogens durch den G-BA bestätigt [28]. Darüber konnte die Validität des Fragebogens spezifisch für TIO-Patienten nachgewiesen werden [29]. Die Eignung zur Darstellung der Schmerzen bei TIO-Patienten ist daher gegeben.

In dem Fragebogen wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0 = kein Schmerz bis 10 = Schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann) ermittelt (Frage 3 - 6: BPI Schlimmster Schmerz, BPI Durchschnittlicher Schmerz, BPI Geringster Schmerz und BPI Derzeitiger Schmerz). Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert (9A - 9G). Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die

Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten, Arbeit und Beziehungen zu anderen).

Klinische Relevanzschwellen des BPI wurden bereits in klinischen Studien anhand von großen Kohorten validiert, sind jedoch auf Patienten mit chronischen Schmerzen verursacht durch Neuropathien, Herpes Zoster Neuralgien, Fibromyalgien und Arthrose beschränkt. Für TIO liegt keine spezifische Validierung vor. Der kleinste relevante Unterschied (*minimally important difference*, MID), der von einem Patienten wahrgenommen werden kann, ist eine Abnahme des Scores BPI Schlimmster Schmerz um mindestens 15 %. Dieser Wert entspricht auch den Anforderungen des Methodenpapiers 6.1 des IQWiG und wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung von Burosumab im Anwendungsgebiet XLH anerkannt [28, 30]. Aufgrund der pathophysiologischen Ähnlichkeit zur XLH und den gleichermaßen stark ausgeprägten chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen, kann diese MID auch auf TIO-Patienten übertragen werden. Eine Abnahme des Scores BPI Schlimmster Schmerz um 30 % stellt für den Patienten eine bedeutsame Abnahme des chronischen Schmerzes dar.

In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 wurde der BPI Schlimmste Schmerz anhand der Frage 3, die BPI Schmerzintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 3 – 6 und die BPI Schmerzinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 9A – 9G ermittelt. Die Erhebung des BPI erfolgte in beiden Studien während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory

Neben den Deformationen der Knochen und den damit verbunden Knochenschmerzen, leiden die TIO-Patienten unter einer abnehmenden Muskelkraft und anhaltenden Schwäche, was zur Ausbildung einer schweren Fatigue führt. In einer Studie zum Krankheitsbild der TIO aus dem Jahr 2001 gaben alle 39 TIO-Patienten an unter Fatigue zu leiden [31]. Auch in der Studie UX023T-CL201 berichteten mehr als 70 % der Studienteilnehmer vor Beginn der Studie eine starke Fatigue zu empfinden [32]. Dies führt zu einer massiven Abnahme der Lebensqualität und schränkt die Teilnahme der TIO-Patienten an einem normalen Alltag stark ein. Eine Verbesserung der Fatigue durch eine Behandlung mit Burosumab kann von den TIO-Patienten wahrgenommen und stellt gemäß unmittelbar § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der BFI ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die erlebte Fatigue in den letzten 24 Stunden abfragt. In insgesamt neun Items, die alle über eine Skala von 0 – 10 verfügen, wird sowohl die Schwere der Fatigue als auch der Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben abgefragt. Die ersten drei Items dienen zur Beurteilung der Schwere der Fatigue, wobei die Frage 3 (BFI Schlimmste Fatigue) separat ausgewertet wird. Die restlichen sechs Items (Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Arbeit, Beziehungen zu anderen und Lebensfreude) werden zur Beurteilung der Fatigueinterferenz herangezogen. Der BFI-Fragebogen wurde ursprünglich für die Bewertung der Fatigue infolge einer Krebserkrankung bzw. Krebstherapie

konzipiert [33], findet aber auch Anwendung bei Patienten mit Arthrose [34] oder rheumatoider Arthritis [35]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Burosumab zur Behandlung der XLH, einer schweren chronischen Multisystemerkrankung mit einer zur TIO vergleichbaren Pathophysiologie, wurde die Validität des Fragebogens durch den G-BA bestätigt [28]. Mittlerweile konnte zudem die Validität des Fragebogens für alle relevanten Dimensionen spezifisch bei TIO-Patienten nachgewiesen werden [29]. Auch für den BFI liegen MID aus klinischen Studien vor. Für die BFI Schlimmste Fatigue beträgt die MID eine Abnahme um ≥ 2 Punkte [36], für die Fatigueinterferenz eine Abnahme um ≥ 1,25 Punkte [37] und für die Globale Fatigue eine Abnahme von ≥ 20 % [36].

In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 wurde die BFI Schlimmste Fatigue anhand der Frage 3, die BFI Fatigueintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 1 – 3 und die BFI Fatigueinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 4A – 4F ermittelt. Die Erhebung des BFI erfolgte in beiden Studien während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Short Form Health Survey (SF-36v2)

Bedingt durch die beschriebenen Symptome wie Muskelschwäche und -schmerzen, Fatigue, Knochenschmerzen, eine Abnahme der Körpergröße, Skelettdeformationen und eine beeinträchtigte Mobilität, erfahren TIO-Patienten eine deutliche Reduzierung ihrer Lebensqualität [4-6]. Eine Verbesserung der Lebensqualität infolge einer Burosumab-Behandlung, sei es durch eine Verringerung der Schmerzen oder durch eine Verringerung der körperlichen Einschränkungen wie z. B. hinsichtlich der Mobilität, stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann mit Hilfe verschiedener Fragebögen erfasst werden, von denen in den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 die zweite Version des *Short Form Health Survey* (SF-36v2) angewendet wurde, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität der letzten vier Wochen abfragt. Der SF-36v2 ist ein international weitverbreiteter, generischer, patientenberichteter Fragebogen, um die Lebensqualität von der Allgemeinbevölkerung, aber auch von Patienten mit chronischen Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis festzustellen [38, 39]. Die Validität des Fragebogens wurde zudem auch für TIO-Patienten bestätigt [29].

Der SF-36v2 besteht aus insgesamt acht Domänen, die sich aus vier körperlichen Items (Körperliche Funktionsfähigkeit (PF), Körperliche Rollenfunktion (RF), Körperliche Schmerzen (BP) und Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)) und vier psychischen Items (Vitalität (VT), Soziale Funktionsfähigkeit (SF), Emotionale Rollenfunktion (RE) und Mentaler Gesundheitszustand (MH)) zusammensetzen. Zusätzlich werden die körperlichen und psychischen Items in je einer Summenskala zusammengefasst (Körperlicher Komponentenscore (PCS) und Psychischer Komponentenscore (MCS)). Gemäß des Studienprotokolls wurde zur Bestimmung der MID der einzelnen Items ein Verteilungsmodel

mit einer US-Stichprobe der Allgemeinbevölkerung verwendet. Die MID bezieht sich auf eine Verbesserung des Scores um die angegebene Anzahl an Punkten im Vergleich zu Baseline:

- PF \geq 3,5 Punkte
- RF \geq 3,2 Punkte
- BP \geq 4,5 Punkte
- GH \geq 5,7 Punkte
- $VT \ge 5.5$ Punkte
- SF \geq 5,0 Punkte
- RE \geq 3,8 Punkte
- MH \geq 5,5 Punkte
- PCS \geq 3,1 Punkte
- MCS \geq 3,8 Punkte

Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte in beiden Studien während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.

Sicherheit

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden im vorliegenden Nutzendossier UE und schwerwiegende UE sowohl als Gesamtraten als auch unterteilt nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) bzw. Bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT) dargestellt. Da durch den Endpunkt Sicherheit eine Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, v18.1) ab dem Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis einschließlich 12 Tage nach der letzten Gabe der Prüfsubstanz aufgezeichnet. In die Auswertung wurden jedoch nur UE eingeschlossen, die nach der erstmaligen Verabreichung der Prüfsubstanz (Burosumab) auftraten (treatment emergent adverse events, TEAE), um die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der UE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung zu bewerten. UE, die zwischen dem Zeitpunkt der Einwilligung und der Baseline-Visite auftraten, wurden hierbei nicht berücksichtigt, da diese UE in keinem Bezug zur Behandlung mit der Prüfsubstanz standen und die objektive Beurteilung des Sicherheitsprofils beeinträchtigt hätten.

Die Dokumentation bestehender oder neu aufgetretener UE und der Begleitmedikation erfolgte kontinuierlich bei jeder Studienvisite und bei etwaigen Hausarztbesuchen. Dem Prüfarzt oblag dabei die Beurteilung der Schwere, der Kausalität und der Bedeutung jedes UE. Die Ergebnisse können daher als valide und aussagekräftigt bewertet werden.

Schwere der UE

Der Prüfarzt schätzt die Schwere aller UE gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 ein, die wie folgt definiert sind:

- Mild (Grad 1): Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.
- Moderat (Grad 2): Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.
- Schwer (Grad 3): Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, bei denen der Teilnehmer ein Risiko zu versterben hat.
- Tod (Grad 5): Ereignisse, die zum Tod führen

Kausalität der UE

Der Prüfarzt bewertete einen potenziellen Zusammenhang zwischen den UE in der Studie und der Prüfsubstanz. Hierzu dienen folgende Kategorien:

- <u>Definitiv nicht zusammenhängend</u>: Diese Kategorie bezieht sich auf UE, die eindeutig nicht mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen und bei denen eine andere plausible Ursache für das Ereignis zu sehen ist und/oder eine klinisch plausible zeitliche Abfolge mit dem Beginn des Ereignisses und der Exposition gegenüber der Studienmedikation inkonsistent ist und/oder eine kausale Beziehung als biologisch unplausibel angesehen werden kann.
- Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Diese Kategorie gilt für UE, die wahrscheinlich durch andere Ursachen (z. B. Begleitmedikation(en), Begleiterkrankung(en)) aufgetreten sind. Das heißt, eine alternative Erklärung war wahrscheinlicher oder die zeitliche Beziehung legt nahe, dass ein kausaler Zusammenhang besteht.

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

Schwerwiegende UE

Ein schwerwiegendes UE ist ein jegliches UE, das als Konsequenz zu einem der folgenden Ereignisse führt:

- Tod
- unmittelbare Lebensbedrohlichkeit
- stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung
- persistierende oder signifikante Einschränkung oder wesentliche Störung bzw. Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Krankenhausaufenthalte, die vor der Studienteilnahme geplant waren, wurden nicht als schwerwiegendes UE betrachtet. Krankenhausaufenthalte aufgrund von Vorerkrankungen, die nach Eintritt in die Studie geplant wurden, galten als schwerwiegende UE.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren folgende Ereignisse vordefiniert:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Hypersensibilität
- Hyperphosphatämie

- Ektopische Mineralisierung
- Restless-Legs-Syndrom (nur UX023T-CL201)
- Funktionsstörung der Nebenschilddrüse (nur KRN23-002)

Verwendete statistische Methoden

Studie UX023T-CL201

Full Analysis Set (FAS)

Für die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte (Ausnahme: Knochenbiopsie), der Sicherheit und der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik wurde das Full Analysis Set verwendet, welches alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Injektion der Prüfsubstanz erhalten haben. Im Verlauf der Studie stellte sich heraus, dass drei Patienten keine TIO aufwiesen, sondern XLH (n = 2) bzw. Epidermal-Naevus-Syndrom(ENS)-assoziierte Osteomalazie (n = 1). Diese sind im Full Analysis Set enthalten, entsprechen aber nicht den Einschlusskriterien der Studie.

TIO Biopsy Analysis Set

Das *TIO Biopsy Analysis Set*, welches nur Patienten berücksichtigt, bei denen zu Baseline und zu Woche 48 eine Knochenbiopsie vorlag, wurde zur Auswertung der Knochenbiopsien herangezogen.

Per Protocol TIO Biopsy Analysis Set

Das *Protocol TIO Biopsy Analysis Set* berücksichtigt nur Patienten, bei denen zu Baseline und zu Woche 48 eine Knochenbiopsie vorlag und schließt einen TIO-Patienten aus, bei dem über die Studiendauer hinweg nahezu physiologische Serumphosphat-Konzentrationen vorlagen.

TIO Analysis Set

Das *TIO Analysis Set* berücksichtigt nur Patienten mit TIO, die mindestens eine Injektion der Prüfsubstanz erhalten haben. Ausgeschlossen wurden hierbei drei Patienten, bei denen nach Studienbeginn XLH (n = 2) bzw. Epidermal-Naevus-Syndrom(ENS)-assoziierte Osteomalazie (n = 1) diagnostiziert wurde, da diese Studienteilnehmer nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Für die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte im Dossier (Ausnahme: Knochenbiopsien) wurde ausschließlich das *TIO Analysis Set* verwendet.

Stude KRN23-002

Efficacy Analysis Set

Das *Efficacy Analysis Set* schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Injektion der Prüfsubstanz erhalten haben und bei denen mindestens eine Messung der Serumphosphat-Konzentration seit der ersten Applikation der Studienmedikation vorlag. Das *Efficacy Analysis Set* wurde für die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte im Dossier verwendet.

Safety Analysis Set

Das Safety Analysis Set umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und schließt Patienten aus, die keine Dosis der Prüfsubstanz erhalten haben. Das Safety Analysis Set wurde für die Darstellung der Sicherheit im Dossier herangezogen.

Pharmacokinetic Analysis Set

Das *Pharmacokinetic Analysis Set* schließt zusätzlich Patienten aus, für die keine Blutproben nach der ersten Gabe der Prüfsubstanz vorlagen.

Auswertungsmethoden

Analyse von stetigen und binären Messwerten

Die Ergebnisse der Studie UX023T-CL201 werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem zweiseitigem 95 %-KI und zweiseitigen p-Werten geeigneter statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt.

Sofern die Stichprobengröße und die Anzahl an Erhebungen es zuließen, wurde in der Studie UX023T-CL201 die Änderungen gegenüber Baseline über die Zeit und die binären Endpunkte über die Zeit anhand von Mittelwerten inklusive SD berechnet und Unterschiede mit Hilfe eines GEE (generalized estimation equations)-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt. Sofern genügend Datenpunkte vorhanden waren, wurde eine unstrukturierte Kovarianz berücksichtigt. Wenn die Anzahl der Messungen für eine Analyse mit dem GEE-Modell nicht ausreichend war, wurde eine deskriptive Zusammenfassung erstellt.

In der Studie KRN23-002 wurden die binäre Endpunkte mit Hilfe der Häufigkeit und des Prozentsatzes dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik (Anzahl Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum) zusammenfassend dargestellt. Für dieses Dossier wurden die kontinuierlichen Endpunkte aus der Studie KRN23-002 *post-hoc* mit dem GEE-Modell ausgewertet, wie bereits für die Studie UX023T-CL201 beschrieben.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Daten wurden grundsätzlich nicht imputiert, es sei denn dies wurde explizit angegeben. Bei den Endpunkten, bei denen die Änderung zu Baseline evaluiert wurde, wurden nur die Studienteilnehmer in die Analysen aufgenommen, bei denen sowohl ein Baseline- als auch ein Post-Baseline-Wert vorhanden war.

Mineralisierungsverzögerungszeit

Fehlten in der Studie UX023T-CL201 MLt-Daten aufgrund der schlechten Qualität der Knochenbiopsien, wurde der Parameter MLt als fehlend behandelt. Fehlten MLt-Daten

aufgrund des verminderten Mineralisierungsprozesses (d. h. mindestens ein anderer histomorphometrischer Parameter konnte erhoben werden), wurde die MLt wie folgt berechnet:

$$\frac{O.Th}{MAR * \frac{MS}{OS}}$$

Für die *mineral apposition rate* (MAR) wurde ein Wert von 0,3 µm/Tag angenommen, die anderen Parameter (Osteoiddicke (O.Th), Mineralisierungsoberfläche (MS) und Osteoidoberfläche (OS)) wurden anhand der Biopsie desselben TIO-Patienten von demselben Tag ermittelt. Sofern einer dieser drei Parameter nicht von demselben Tag vorlag, wurde die MLt als fehlend behandelt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität 7,5 erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen die beiden einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vor. Es konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden. Da die Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT nicht die formalen Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da die einarmigen Phase-II-Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT nicht die formalen Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllen und keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert waren, wurden für das vorliegende Dossier keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um einarmige Studien der Phase II mit einer geringen Stichprobengröße. Die formalen Anforderungen zur Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) werden nicht erfüllt, sodass auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

_

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202 IQWIG GMDS IBS DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als "Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen" oder "Multiple Treatment Meta-Analysen" bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen 13, 14, 15

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

- Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.

_

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343:d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network metaanalysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

Bei der TIO handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Zulassungsstudien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind weltweit die ersten prospektiven Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da die Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT nicht die formalen Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllen, wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

• Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

• Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers vor. Stand der Information ist der 08.08.2022.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: *MEDLINE*, *EMBASE* und das *Cochrane Central Register of Clinical Trials*. Die Suche wurde am 07.07.2022 durchgeführt. Die Suchkriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Insgesamt wurden 168 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 83 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Treffer in Studienregistern wurden dabei nicht berücksichtigt, da diese bereits über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.1.1.3). Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden (Abbildung 4-1).

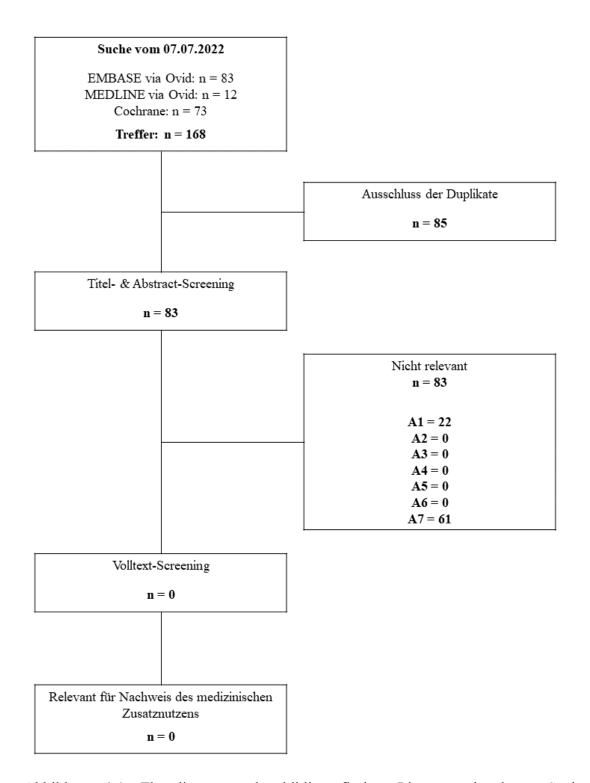


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlosse n/ abgebrochen/ laufend)
--------	---	--	---	---

Nicht zutreffend. Es wurde keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

A: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach RCT im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 07.07.2022.

Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdat enbanken identifiziert (ja/nein)	
Nicht zutreffend					
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA					

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) konnte keine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert werden. Die Suche wurde am 07.07.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

	Studi	enkategorie		ver	verfügbare Quellen ^a	
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienberichte	Register- einträge ^c	Publikation und sonstige Quellen ^d
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])

ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools

placebokontrolliert

Nicht zutreffend

aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

Nicht zutreffend

- a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
- b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
- c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
- d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Stand: 22.08.2022

Burosumab (Crysvita®) Seite 73 von 323

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

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffen	d			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

	-säl		Verblindu	ing	gige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhäng Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenz auf Studienebene
Nicht zutreffend	7 5 52	, <u> </u>					,,,

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutref	fend				

4.3.1.3.1 **Endpunkt xxx - RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

- 1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
- 2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

- 1. Gesamtrate UE,
- 2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
- 3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
- 4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
- 5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- 6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
- 7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutref	fend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0.05) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

_

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<effektmo- difikator-a></effektmo- 	<effektmo- difikator-b></effektmo- 	<effektmo- difikator-c></effektmo- 	<effektmo- difikator-d></effektmo-
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<endpunkt 2=""></endpunkt>						
Nicht zutreffend						
•: A priori geplante Subgruppenanalyse	- 11	•	thoc durchgefüh	rte Subgruppena	nalyse. N.d.:	

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0.05) Interaktionsterme.

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<effektmo- difikator-a></effektmo- 	<effektmo- difikator-b></effektmo- 	<effektmo- difikator-c></effektmo- 	<effektmo- difikator-d></effektmo-
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<endpunkt 2=""></endpunkt>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutreffe	end				

4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
Nicht zutreffen	nd				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutre	ffend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffe	end

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

	lelität der	eit der adäquate mg von elevanten	Verb	lindung	ngige g	Aspekte
Studie	Zeitliche Paralle Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vo prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen
Nicht zutreffend	., •	, .				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutreffe	end				

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutreff	end	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
UX023T- CL201	Ja	Ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 48 Wochen Extensionsphase:	Burosumab gemäß Fachinformation
				Woche 49 – 300/EOS	
				Studiendauer:	
				24. März 2015 bis 21. Januar 2021	
				Datenschnitt 1:	
				10. Januar 2018	
				Datenschnitt 2: 11. Januar 2019	
KRN23- 002	Ja	Ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 48 Wochen	Burosumab gemäß Fachinformation
				Extensionsphase: Woche 49 – Woche 144	
				Studiendauer: 02. Mai 2016 bis	
				14. Oktober 2020	
				Datenschnitt 1: 03. Mai 2018	

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-31 sind auf dem Stand vom 07.08.2022.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: *MEDLINE*, *EMBASE* und das *Cochrane Central Register of Clinical Trials*. Die Suche wurde am 07.07.2022 bzw. 01.08.2022 durchgeführt. Die Suchkriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Insgesamt wurden 212 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 167 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Treffer in Studienregistern wurden dabei nicht berücksichtigt, da diese bereits über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.2.3.1.3). Es konnten zwei relevante Studien identifiziert werden (Abbildung 4-2).

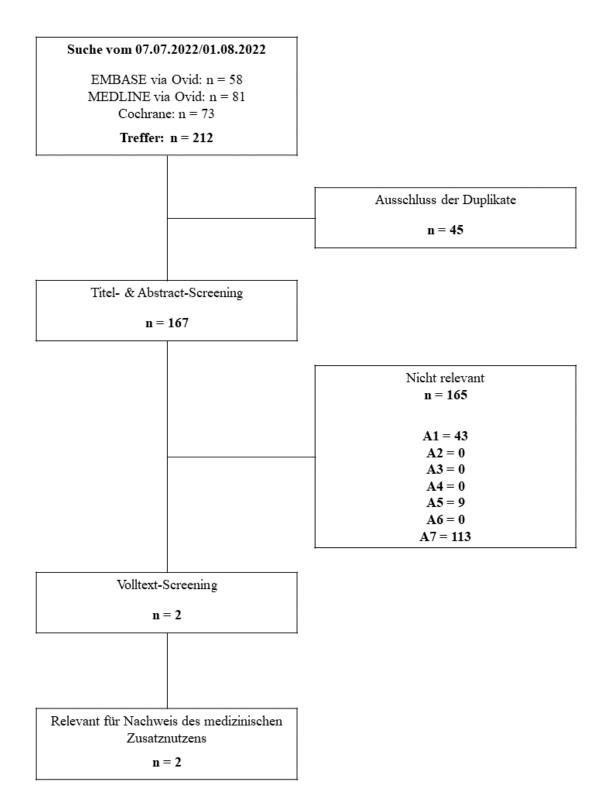


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurde ebenfalls nach weiteren Untersuchungen mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, zur Behandlung der TIO gesucht.

Insgesamt wurden 183 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 179 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Treffer in Studienregistern wurden dabei nicht berücksichtigt, da diese bereits über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.2.3.1.3). Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden (Abbildung 4-3).

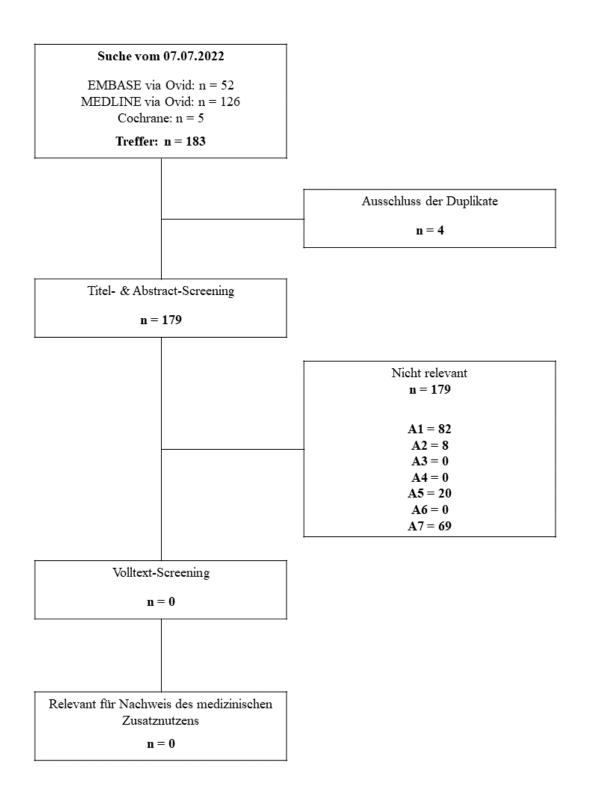


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, im Anwendungsgebiet

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenba nk und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
UX023T- CL201	clinicaltrials.gov NCT02304367 [13] WHO ICTRP [40]	ja	ja	abgeschlossen
KRN23-002	clinicaltrials.gov NCT02722798 [14] WHO ICTRP [41]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 07.07.2022.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdat enbanken identifiziert (ja/nein)		
Nicht zutreffe	nd					
a: Quellen aus	a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 07.07.2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

	Stu	dienkategorie	enkategorie			verfügbare Quellen ^a		
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Studie ^b Dritter richte (ja/nein) (ja/nein) (ja/nein)			Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])		
Studien mit	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
UX023T- CL201	ja	ja	nein	ja [32]	ja [13, 40]	ja [5]		
KRN23- 002	ja	ja	nein	ja [42]	ja [14, 41]	ja [11]		

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
UX023T- CL201	Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II	Patienten ≥ 18 Jahre mit diagnostizierter TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie, basierend auf einer unverhältnismäßig hohen FGF23-Konzentration, deren Tumor/Läsion nicht zur vollständigen Resektion zugängig ist.	Burosumab gemäß Fachinformation (n = 17)	Screening-Visite: Vier Wochen vor Behandlungsbeginn Behandlungsphase: 48 Wochen Extensionsphase: Woche 49 – 300/EOS Nachbeobachtung unerwünschte Ereignisse: Bis zu 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Prüfsubstanz Studiendauer: 24. März 2015 bis 21. Januar 2021 Datenschnitt 1: 10. Januar 2018 Datenschnitt 2: 11. Januar 2019	8 Studienzentren in den USA 24. März 2015 – 21. Januar 2021	Primäre Endpunkte: • Einfluss von Burosumab auf die Erhöhung der Serumphosphat- Konzentration • Einfluss von Burosumab auf die Verbesserung der folgenden histomorphometrischen Parameter: O.Th, OS/BS, OV/BV, MLt Sekundäre Endpunkte: • Serumphosphat- Konzentration: Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l) • (Pseudo-)Frakturen • 6MWT • STS-T • BPI • BFI • SF-36v2 Sicherheitsendpunkte:

Stand: 22.08.2022

Burosumab (Crysvita®) Seite 98 von 323

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VDN22 002		D.C. 4. 2 10 11	D 1 "0	Samuel Walter		 UE Schwerwiegende UE UE von besonderem Interesse
KRN23-002	Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II	Patienten ≥ 18 Jahre mit diagnostizierter TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie, basierend auf einer unverhältnismäßig hohen FGF23-Konzentration, deren Tumor/Läsion nicht zur vollständigen Resektion zugängig ist.	Burosumab gemäß Fachinformation (n = 13)	Screening-Visite: Innerhalb von 21 Tagen vor Behandlungsbeginn Behandlungsphase: 48 Wochen Extensionsphase: Woche 49 — Woche 144 Nachbeobachtung unerwünschte Ereignisse: Bis Studienende Studiendauer: 02. Mai 2016 bis 14. Oktober 2020 Datenschnitt 1: 03. Mai 2018	4 Studienzentren in Japan 3 Studienzentren in Südkorea 02. Mai 2016 – 14. Oktober 2020	Primärer Endpunkt: • Einfluss von Burosumab auf die Erhöhung der Serumphosphat- Konzentration Sekundäre Endpunkte: • Serumphosphat- Konzentration: Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l) • O.Th, OS/BS, OV/BV, MLt • (Pseudo-)Frakturen • 6MWT • STS-T • BPI • BFI • SF-36v2 Sicherheitsendpunkte:

Stand: 22.08.2022

Burosumab (Crysvita®) Seite 99 von 323

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						UESchwerwiegende UEUE von besonderem Interesse

Stand: 22.08.2022

6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz-Test; BPI: *Brief Pain Inventory*; BFI: *Brief Fatigue Inventory*; MLt: Mineralisierungsverzögerungszeit; O.Th: Osteoiddicke; OS/BS: Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche; OV/BV: Osteoidvolumen/Knochenvolumen; SF-36v2: *Short Form Health Survey Version 2*; STS-T: *Sit-to-Stand-Test*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Burosumab (Crysvita®) Seite 100 von 323

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

Studie	Behandlung mit Burosumab
UX023T-CL201	Startdosis: 0,3 mg/kg KG¹ Burosumab als subkutane Injektion Q4W²; patientenindividuelle Dosiserhöhung bei ausbleibendem Ansprechen auf maximal 2 mg/kg KG Burosumab subkutan Q2W³
KRN23-002	Startdosis: 0,3 mg/kg KG¹ Burosumab als subkutane Injektion Q4W²; patientenindividuelle Dosiserhöhung bei ausbleibendem Ansprechen auf maximal 2 mg/kg KG Burosumab subkutan Q2W³
¹² KG: Körpergewicht, ²	Q4W: alle vier Wochen, ³ Q2W: alle zwei Wochen

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	UX023T-CL201	KRN23-002	
	$(N = 14)^{(1)}$	$(N = 13)^{(2)}$	
Allgemeine Charakteristika			
Alter, MW (SD)	56,9 (10,3)	60,5 (10,8)	
Weibliches Geschlecht, n (%)	6 (42,9)	7 (53,8)	
Männliches Geschlecht, n (%)	8 (57,1)	6 (46,2)	
Ethnie I (Asiaten), n (%)	0 (0)	_(3)	
Ethnie II (Weiße), n (%)	12 (85,7)	_(3)	
Ethnie III (Afroamerikanisch), n (%)	2 (14,3)	_(3)	
Ethnizität hispanisch/lateinamerikanisch, n (%)	0 (0)	_(3)	
Ethnizität nicht-hispanisch/lateinamerikanisch, n (%)	14 (100)	_(3)	
Allgemeine Baseline-Charakteristika			
Gewicht [kg], MW (SD)	94,24 (20,30	61,38 (13,02)	
BMI [kg/m ²], MW (SD)	33,83 (7,46)	-	
Größe [cm], MW (SD)	167,28 (8,76)	151,45 (10,43)	
Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika			
Serumphosphat [mg/dl], MW (SD)	1,60 (0,47)	1,62 (0,49)	
Serum 1,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃ [pg/ml], MW (SD)	26,0 (8,78)	22,58 (11,87)	
Serum FGF23 [pg/ml], MW (SD)	770 (798)	1018,8 (1668,8)	
TmP/GFR (mg/dl), MW (SD)	1,12 (0,54)	1,15 (0,43)	
Jahre seit Auftreten erster TIO-Symptome, MW (SD)	18 (12,6)	10 (5)	
Jahre seit TIO-Diagnose, MW (SD)	13,7 (13)	6,8 (3,8)	
Tumor zu Baseline lokalisierbar [Studienteilnehmer], n (%)	6 (43)	9 (69)	
Tumor zu Baseline nicht lokalisierbar [Studienteilnehmer], n (%)	8 (57)	4 (31)	
		<u>-</u>	

Burosumab (Crysvita®)

Studie	UX023T-CL201 $(N = 14)^{(1)}$	KRN23-002 $(N = 13)^{(2)}$	
Vorangegangene Therapiemaßnahmen			
Chirurgischer Eingriff [Studienteilnehmer], n (%)	9 (64,3)	6 (46,2)	
Auftreten eines Rezidivs [Studienteilnehmer], n (%)	5 (35,7)	7 (53,8)	
Phosphatsubstitution [Studienteilnehmer], n (%)	13 (92,9)	12 (92,3)	
Dauer der Phosphatsubstitution [Jahre], MW (SD)	10,5 (12,2)	-	
Anzahl der Patienten, die während der Phosphatsubstitution eine Serumphosphat-Konzentration unterhalb des unteren Normbereichs aufwiesen (< 0,81 mmol/l), n (% ⁽⁴⁾)	6 (66,7)	6 (66,7)	
Aktives Vitamin D [Studienteilnehmer], n (%)	14 (100)	13 (100)	
Dauer der Vitamin D-Substitution [Jahre], MW (SD)	10,4 (12,5)	-	
Calcimimetika [Studienteilnehmer], n (%)	1 (7,1)	2 (15,4)	
Octreotide [Studienteilnehmer], n (%)	2 (14,3)	1 (7,7)	
Chemotherapie [Studienteilnehmer], n (%)	1 (7,1)	0 (0)	
Bestrahlung [Studienteilnehmer], n (%)	1 (7,1)	2 (15,4)	
Analgetika [Studienteilnehmer], n (%)	13 (92,9)	-	
TIO-assoziierte und therapieassoziierte Folgeerkrankunge	n		
Knochenschmerz (jemals) [Studienteilnehmer], n (%)	13 (92,9)	-	
Knochenschmerz (bei Studienbeginn) [Studienteilnehmer], n (%)	10 (71,4)	-	
Muskelschmerz (jemals) [Studienteilnehmer], n (%)	9 (64,3)		
Fatigue [Studienteilnehmer], n (%)	10 (71,4)	-	
Rückenschmerzen [Studienteilnehmer], n (%)	8 (57,1)		
Aktive (Pseudo-)Frakturen [Gesamtanzahl an Frakturen], n	249	164	
Schwere Osteomalazie [Studienteilnehmer], n (%)	6 (42,9)	3 (23,1)	
Nephrolithiasis [Studienteilnehmer], n (%)	2 (14,3)	2 (15,4)	
Sekundärer Hyperparathyreoidismus [Studienteilnehmer], n (%)	0 (0)	2 (15,4)	
Tertiärer Hyperparathyreoidismus [Studienteilnehmer], n (%)	4 (28,6)	0 (0)	
Skelettdeformationen [Studienteilnehmer], n (%)	13 (92,9)	-	
Enthesiopathie [Studienteilnehmer], n (%)	14 (100)	5 (38,5)	

Studie	UX023T-CL201	KRN23-002	
	$(N = 14)^{(1)}$	$(N = 13)^{(2)}$	

BMI: Body-Mass-Index; FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; MW: Mittelwert; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); N: Anzahl der TIO-Patienten des FAS; n: Anzahl an Studienteilnehmern; TmP/GFR: Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption; (%): prozentualer Anteil von N

- (1) Die dargestellten Patientencharakteristika beziehen sich nur auf Patienten, die in das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet TIO fallen. Ausgeschlossen sind Patienten, die unter XLH oder ENS-assoziierter Osteomalazie leiden.
- (2) In die Studie KRN23-002 wurden ursprünglich 14 Patienten eingeschlossen, von denen einer die Studie vor der ersten Gabe der Studienmedikation wieder verließ.
- (3) Die Informationen wurden im Rahmen der Studie KRN23-002 nicht dokumentiert.
- (4) Der dargestellte Prozentsatz bezieht sich auf die Gesamtzahl an TIO-Patienten, für die ein Wert der Serumphosphat-Konzentration unter der Phosphatsubstitution vorliegt. Das entspricht für die Studie UX023T-CL201 neun TIO-Patienten, für die Studie KRN23-002 ebenfalls neun TIO-Patienten.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign und Studiendauer

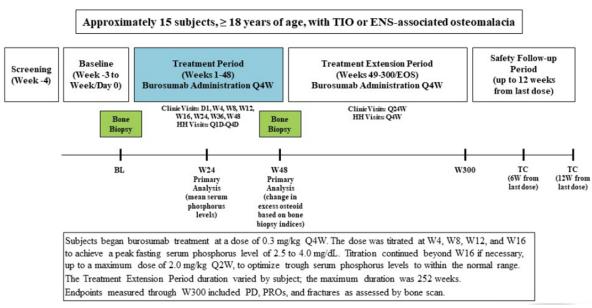
Bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab zur Behandlung von Patienten (≥ 18 Jahre) mit TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie. Die Studie UX023T-CL201 wurde an insgesamt acht Studienzentren in den USA durchgeführt, die Studie KRN23-002 dagegen an vier Studienzentren in Japan und an drei Studienzentren in Südkorea. Von den insgesamt 17 eingeschlossenen Studienteilnehmern in der Studie UX023T-CL201 wiesen 14 Studienteilnehmer eine TIO auf, ein Studienteilnehmer dagegen eine ENS. Bei zwei weiteren Studienteilnehmern wurde fälschlicherweise zunächst eine TIO diagnostiziert. Im Verlauf der Studie stellte sich jedoch heraus, dass es sich hierbei um eine X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) handelt. Da diese Patienten somit nicht die Einschlusskriterien erfüllten, wurden sie von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die Studie KRN23-002 schloss dagegen ausschließlich 14 Patienten mit TIO ein. Sowohl Patienten mit ENS als auch Patienten mit XLH sind nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets von Burosumab. Aufgrund dessen wird im Folgenden nur noch auf das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet TIO eingegangen.

Beide Studien gliedern sich in eine Behandlungsphase und eine anschließende Extensionsphase. Die Extensionsphase in der Studie UX023T-CL201 sollte ursprünglich nach Woche 244 enden. Mit dem Studien-Amendment 6 wurde die Dauer der Extensionsphase

jedoch auf 252 Wochen angehoben, sodass Patienten insgesamt 300 Wochen in der Studie verbleiben konnten (Abbildung 4-4). Die Extensionsphase in der Studie KRN23-002 endete nach Woche 144 (Abbildung 4-5). Für den Fall, dass Burosumab vor dem geplanten Studienende bereits kommerziell in den entsprechenden Ländern erwerblich war, konnten beide Studien vorzeitig beendet werden.

Datenschnitte

In der Studie UX023T-CL201 wurden zwei Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 10. Januar 2018, der zweite Datenschnitt erfolgte am 11. Januar 2019. In der Studie KRN23-002 wurde ein Datenschnitt durchgeführt, dieser erfolgte am 03. Mai 2018. Die präspezifizierten Datenschnitte zu Woche 24 und Woche 48 sind jeweils im ersten Datenschnitt der jeweiligen Studie enthalten.



BL, Baseline; D, day; ENS, epidermal nevus syndrome; EOS, End of Study; HH, home health; PD, pharmacodynamic; PRO, patient-reported outcomes; Q1D, every 1 day; Q2W, every 2 weeks; Q4D, every 4 days; Q4W, every 4 weeks; Q24W, every 24 weeks; TC, telephone call; TIO, tumor-induced osteomalacia; W, week

Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie UX023T-CL201

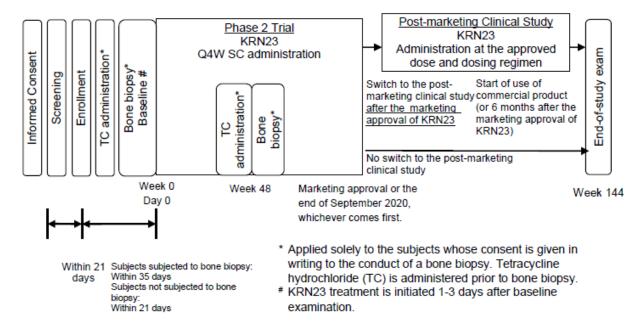


Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie KRN23-002

Behandlung

Die TIO-Patienten beider Studien bekamen alle vier Wochen eine subkutane Injektion Burosumab. Die Startdosis zu Woche 0 betrug 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG). Im weiteren Verlauf der Studien wurde die Dosis nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell titriert. Ausschlaggebend hierfür war die gemessene Serumphosphat-Konzentration zwei Wochen vor der nächsten geplanten Injektion. Sofern die angestrebte Serumphosphat-Konzentration im Zielbereich von 2,5 mg/dl – 4 mg/dl nicht erreicht werden konnte, konnte die Burosumab-Dosis zu Woche 4 auf 0,6 mg/kg KG erhöht werden. In den folgenden Wochen wurde die Burosumab-Dosis dann bei Bedarf in Schritten von 0,2 mg/kg KG weiter erhöht. Die Maximaldosis von Burosumab betrug 2 mg/kg KG alle zwei Wochen. Bei Sicherheitsbedenken oder einer Serumphosphat-Konzentration im Bereich von 4 mg/dl – 4,5 mg/dl konnte die Burosumab-Dosis entsprechend verringert werden. Im Falle einer Serumphosphat-Konzentration von > 4,5 mg/dl wurde die Behandlung mit Burosumab unterbrochen.

Am Ende der 48-wöchigen Behandlungsphase erhielten die TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 eine mediane Burosumab-Dosis von 0,9 mg/kg KG, die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 erhielten dagegen eine mediane Burosumab-Dosis von 0,8 mg/kg KG. In beiden Studien hat zu Woche 48 mindestens ein TIO-Patient die maximal erlaubte Dosis von 2 mg/kg KG erhalten.

Patientencharakteristika

Die TIO-Patienten der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 waren im Mittel 56,9 bzw. 60,5 Jahre alt. 42,9 % (UX023T-CL201) bzw. 53,8 % (KRN23-002) der Studienteilnehmer waren weiblichen Geschlechts, 57,1 % (UX023T-CL201) bzw. 46,2 % (KRN23-002) dagegen männlichen Geschlechts. Die Zeit seit dem ersten Auftreten von TIO-Symptomen jeglicher Art betrug im Mittel 18 Jahre (UX023T-CL201) bzw. 10 Jahre (KRN23-002). Aufgrund des komplexen Krankheitsbildes und der unspezifischen Symptomatik erfolgte die TIO-Diagnose

allerdings erst deutlich später (UX023T-CL201: vor 13,7 Jahren, KRN23-002: vor 6,8 Jahren), sodass zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnose mitunter Jahre lagen.

Baseline-Charakteristika und Folgeerkrankungen der TIO

Bei der Baseline-Visite wurde bei allen TIO-Patienten die Serumphosphat-Konzentration gemessen: Sie betrug im Durchschnitt 1,6 mg/dl (UX023T-CL201) bzw. 1,62 mg/dl (KRN23-002). Die gemessenen Werte lagen somit trotz jahrelanger Phosphatsubstitution weit unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl. Auch die weiteren krankheitsbezogenen Charakteristika bestätigen die starke Ausprägung der TIO: Die Phosphatrückresorption TmP/GFR lag mit Werten von 1,12 (UX023T-CL201) bzw. 1,15 mg/dl (KRN23-002) deutlich unterhalb des unteren Normbereichs (LLN: ≥ 2,6 mg/dl). Darüber hinaus wiesen die TIO-Patienten sehr niedrige Serum-Konzentrationen von 1,25(OH)2-Vitamin D3 auf (UX023T-CL201: 26,0 pg/ml; KRN23-002: 22,58 pg/ml, Normbereich: 18 – 66 pg/ml). Aufgrund ihrer langen Krankheitsgeschichte und der fehlenden Therapieoptionen, konnten bei den Studienteilnehmern dementsprechend schwere Folgeerkrankungen der TIO festgestellt werden: Nach Analyse der verfügbaren Knochenbiopsien, wurde bei sechs TIO-Patienten (43 %) der Studie UX023T-CL201 und bei drei TIO-Patienten (23,1 %) der Studie KRN23-002 eine schwere Osteomalazie diagnostiziert. Nahezu alle TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 gaben zudem an, in der Vergangenheit unter Knochenschmerzen gelitten zu haben (92,9 %) oder zum Zeitpunkt des Studienbeginns unter Knochenschmerzen zu leiden (71,4 %). Bedingt durch die allgemein schlechte Knochengesundheit, konnte bei den Studienteilnehmern eine Vielzahl an (Pseudo-)Frakturen festgestellt werden. In der Studie UX023T-CL201 wurden insgesamt 249 Frakturen identifiziert, in der Studie KRN23-002 waren es 164 Frakturen. 71,4 % der Studienteilnehmer der Studie UX023T-CL201 berichteten zudem unter einer schweren Fatigue zu leiden.

Bisherige medikamentöse Interventionen und therapieassoziierte Folgeerkrankungen

Die TIO-Patienten haben vor Eintritt in die Studie verschiedene vorangegangene Therapiemaßnahmen erhalten. 13 TIO-Patienten (92,9 %) der Studie UX023T-CL201 gaben an, in der Vergangenheit eine Phosphatsubstitution erhalten zu haben – in der Studie KRN23-002 waren es zwölf TIO-Patienten (92,3 %). Die Dauer der Phosphatsubstitution betrug im Mittel 10,5 Jahre (UX023T-CL201). Infolge der langjährigen Phosphatsubstitution manifestierten sich bei den Studienteilnehmern schwere therapieassoziierte Folgeerkrankungen, unter denen sie zusätzlich zur TIO-Symptomatik litten.

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus wurde in der Vergangenheit bei zwei TIO-Patienten (15,4 %) der Studie KRN23-002 festgestellt, ein tertiärer Hyperparathyreoidismus dagegen bei vier TIO-Patienten (28,6 %) der Studie UX023T-CL201. Jeweils zwei weitere TIO-Patienten in der Studie UX023T-CL201 (14,3 %) und der Studie KRN23-002 (15,4 %) berichteten darüber hinaus in der Vergangenheit bereits unter einer therapieassoziierten Nephrolithiasis gelitten zu haben.

Bisherige tumorbezogene Interventionen

Bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer wurde in der Vergangenheit der Versuch unternommen, den zugrundeliegenden Tumor zu resezieren: Neun TIO-Patienten (64,3 %) der Studie UX023T-CL201 und sechs TIO-Patienten der Studie KRN23-002 (46,2 %) gaben an,

sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen zu haben. Bei 5 (35,7 %) bzw. 7 (53,8 %) TIO-Patienten wurde zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv des Tumors festgestellt. Andere Versuche den Tumor zu behandeln wurden nur in Einzelfällen unternommen. Lediglich ein TIO-Patient (7,1 %) der Studie UX023T-CL201 gab an, bereits eine Chemotherapie erhalten zu haben. Eine Bestrahlung des Tumors kam bei einem Studienteilnehmer der Studie UX023T-CL201 (7,1 %) und bei zwei Studienteilnehmern (15,4 %) der Studie KRN23-002 zum Einsatz.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie UX023T-CL201 wurde an acht Studienzentren in den USA, die Studie KRN23-002 dagegen an drei bzw. vier Studienzentren in Japan und Korea durchgeführt. Alle Studienzentren weisen eine große Expertise in der Behandlung von Patienten mit TIO auf. Basierend auf den verfügbaren Quellen lassen sich keine Unterschiede hinsichtlich des Diagnose-Verfahrens, der klinischen Manifestation oder regionale Unterschiede identifizieren. Daher kann von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

-Sg.		Verblindun	g	gige		zial	
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhäng Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenz auf Studienebene
UX023T-CL201	_a	nein	nein	nein	ja	ja	_b
KRN23-002	_a	nein	nein	nein	ja	ja	_b
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt. b: Bei einarmigen Studien erfolgt keine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um offene, einarmige Studien. Daher wurde weder eine Randomisierung durchgeführt, noch eine Verblindung vorgenommen. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist zu jedem Zeitpunkt gegeben. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor. Auch wenn das Verzerrungspotenzial von einarmigen Studien grundsätzlich als hoch einzustufen ist, können je nach Art des Endpunkts und des Ausmaß des Effektes dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit der vorhandenen Evidenz ist in Abschnitt 4.4.1 aufgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunktkategorie	Endpunkt	UX023T- CL201	KRN23- 002
Mortalität	Im Rahmen der Sicherheit erhoben	_a	_a
	Serumphosphat	X	X
	Phosphatrückresorption	X	X
36 1111	Knochengesundheit	X	X
Morbidität	Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT)	X	X
	Körperliche Leistungsfähigkeit: Sit-to-Stand-Test	X	X
	Schmerzerhebung: Brief Pain Inventory (BPI)	X	X
	Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)	X	X
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Short Form Health Survey (SF-36v2)	X	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Todesfälle sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	X

X: Endpunkt wurde in Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in Studie nicht erhoben

^a: Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – weitere Untersuchungen

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

- 2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
- 3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

- 1. Gesamtrate UE,
- 2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
- 3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
- 4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
- 5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad \geq 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- 6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOCübergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.2.3.3.1.1 Serumphosphat – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Serumphosphat – weitere Untersuchungen

1	erationalisterung von Serumpnosphat – weitere Ontersuchungen
Studie	Operationalisierung
UX023T-CL201	Die Entnahme der Blutproben, die zur Bestimmung der <i>Serumphosphat-Konzentration in mmol/l</i> verwendet wurden, erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht und vor der Applikation von Burosumab. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Blutproben vorzugsweise morgens entnommen. In der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) erfolgte die Messung der <i>Serumphosphat-Konzentration</i> zu Baseline und zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48. In der anschließenden Extensionsphase erfolgte die Messung alle zwölf Wochen beginnend ab Woche 60.
	Zusätzlich zu der Serumphosphat-Konzentration in mmol/l wurde der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern bestimmt, die, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt, eine Serumphosphat-Konzentration von ≥ 0.81 mmol/l in der Mitte des Dosiszyklus erreichten.
	Analysepopulation: TIO Analysis Set
	Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
	Für die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls der Responderanalyse wurde die Wilson-Score-Methode verwendet.
	Darstellung im Dossier:
	• Mittlere Änderung der <i>Serumphosphat-Konzentration in mmol/l</i> zu Woche 24, 48, 72, 144 und 204. Woche 204 entspricht dem Zeitpunkt, an dem letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer der Endpunkt erhoben worden ist.
	 Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer dargestellt, die zu Woche 24, 48, 72, 144 und 204 eine Serumphosphat-Konzentration von ≥ 0,81 mmol/l in der Mitte des Dosiszyklus erreichten.
KRN23-002	Die Entnahme der Blutproben, die zur Bestimmung der <i>Serumphosphat-Konzentration in mmol/L</i> verwendet wurden, erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht und vor der Applikation von Burosumab. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Blutproben vorzugsweise morgens entnommen. In der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) erfolgte die Messung der <i>Serumphosphat-Konzentration</i> zu Baseline und zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46 und 48, in der Extensionsphase dagegen zu Woche 56, 64, 72, 80, 88, 96, 104, 112, 120, 128, 136 und 144.
	Zusätzlich zu der <i>Serumphosphat-Konzentration in mmol/l</i> wurde der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern bestimmt, die, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und dem jeweilig dargestellten Erhebungszeitpunkt, eine <i>Serumphosphat-Konzentration von</i> $\geq 0.81 \ mmol/l$ in der Mitte des Dosiszyklus erreichten.
	Analysepopulation: Efficacy Analysis Set
	Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts Serumphosphat-Konzentration geplant. Posthoc wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry",

Studie	Operationalisierung			
	die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.			
	Für die Berechnung des 95%-Konfidenzinterfalls der Responderanalyse wurde die Wilson-Score-Methode verwendet.			
	<u>Darstellung im Dossier:</u>			
	 Mittlere Änderung der Serumphosphat-Konzentration in mmol/l zu Woche 24, 48, 72 und 144. Die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 144 erfolgt ergänzend, auch wenn zu diesem Erhebungszeitpunkt der Endpunkt bei weniger als 70 % der Studienteilnehmer erhoben wurde. 			
	• Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer dargestellt, die zu Woche 24, 48, 72 und 144 eine <i>Serumphosphat-Konzentration von</i> ≥ 0,81 mmol/l in der Mitte des Dosiszyklus erreichten.			

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Serumphosphat* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl bei der Studie UX023T-CL201 als auch bei der Studie KRN23-002 handelt es sich um offene einarmige Studien der Phase II. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Bei dem Endpunkt Serumphosphat handelt es sich jedoch um einen objektiven, numerischen Laborparameter mit einem exakt definierten Normalbereich. Die Entnahme des Blutserums erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten in einem zentralen Labor untersucht, was das Verzerrungspotenzial weiter minimiert. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand des TIO Analysis Set (UX023T-CL201) bzw. des Efficacy Analysis Set (KRN23-002), das alle TIO-Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis von Burosumab erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen können, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts

Serumphosphat wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *Serumphosphat* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Serumphosphat-Konzentration (mmol/l)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13				
Baseline						
n	14	13				
MW (SD)	0,517 (0,1537)	0,542 (0,1567)				
Woche 24						
n	14	12				
MW (SD)	0,751 (0,1735)	0,856 (0,2003)				
Veränderung von Baseline bis Woch	e 24					
MWD (SE)	0,234 (0,0414)	0,312 (0,0638)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,23 (0,038) [0,16; 0,31] < 0,001	0,30 (0,059) [0,18; 0,41] < 0,001				
Woche 48						
n	13	11				
MW (SD)	0,861 (0,1990)	0,872 (0,1415)				
Veränderung von Baseline bis Woch	e 48					
MWD (SE)	0,299 (0,0589)	0,320 (0,0464)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,28 (0,055) [0,18; 0,39] < 0,001	0,32 (0,043) (0,24; 0,41) < 0,001				
Woche 72						
n	12	12				
MW (SD)	0,823 (0,1679)	0,883 (0,1265)				
Veränderung von Baseline bis Woche 72						
MWD (SE)	0,300 (0,0509)	0,339 (0,0444)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,28 (0,047) [0,18; 0,37] < 0,001	0,33 (0,041) [0,25; 0,41] < 0,001				

Serumphosphat-Konzentration (mmol/l)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13					
Woche 144	Woche 144						
n	11	9(1)					
MW (SD)	0,836 (0,1937)	0,976 (0,1415)					
Veränderung von Baseline bis Woch	e 144						
MWD (SE)	0,352 (0,0695)	0,456 (0,0435)					
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,32 (0,062) [0,20; 0,44] < 0,001	0,46 (0,039) [0,38; 0,54] < 0,001					
Woche 204 ⁽²⁾	Woche 204 ⁽²⁾						
n	10	-					
MW (SD)	0,927 (0,2171)	-					
Veränderung von Baseline bis Woch	e 204						
MWD (SE)	0,430 (0,0680)	-					
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,38 (0,065) [0,25; 0,51] < 0,001	- - -					

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: standard deviation (Standardabweichung) SE: standard error (Standardfehler); LsMean: Least Squares Means

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Die TIO ist eine sehr seltene und schwere Multisystemerkrankung, die durch Tumore ausgelöst wird, die vermehrt FGF23 sezernieren. FGF23 gilt als einer der wichtigsten Regulatoren der Serumphosphat-Homöostase. Eine erhöhte FGF23-Konzentration führt zu einer Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption und zur Inhibition der Synthese von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃. Die Folgen der Überproduktion von FGF23 durch die Tumore sind schwer und äußern sich sowohl anhand einer ausgeprägten Hypophosphatämie als auch einem Mangel an aktivem Vitamin D, die letztendlich in einer schweren Osteomalazie, einer verminderten Mineralisierung des Knochens und einer Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels resultieren. Die TIO-Patienten leiden außerdem unter den Folgeerkrankungen, zu denen Skelettdeformationen, Knochenschmerzen, (Pseudo-)Frakturen, Fatigue und Muskelschmerzen zählen. Gemeinsam führen die TIO und ihre Folgeerkrankungen zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag der TIO-Patienten. Das primäre Therapieziel der TIO stellt daher die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: ≥ 0,81 mmol/l) dar, die durch eine Substitution mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bisher nicht erreicht werden konnte.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 bei < 70 % der Studienteilnehmer der Endpunkt *Serumphosphat-Konzentration* erhoben. Die Darstellung erfolgt der Vollständigkeit halber.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 204 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt Serumphosphat-Konzentration erhoben.

Trotz einer teils über Jahrzehnte fortgeführten Phosphatsubstitution lag bei allen TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 die Serumphosphat-Konzentration zu Studienbeginn mit durchschnittlich 0,517 mmol/l deutlich unterhalb des unteren Normbereichs von 0,81 mmol/l. Während die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration bereits nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Burosumab signifikant anstieg (MWw24: 0,751 mmol/l; p < 0,001), konnte zu Woche 48 erstmals eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration innerhalb des Normbereichs erreicht werden (MWw48: 0,861 mmol/l; p < 0,001). Die adjustierte mittlere Änderung (LSMean) der Serumphosphat-Konzentration betrug 0,28 mmol/l und war mit p < 0,001 statistisch signifikant. Dieser positive Effekt von Burosumab auf die Serumphosphat-Konzentration konnte auch im weiteren Verlauf der Studie bis zum letzten Erhebungszeitpunkt (Woche 204), an dem der Endpunkt bei $\geq 70\,\%$ der TIO-Patienten erhoben wurde, aufrechterhalten werden. Die adjustierte mittlere Änderung der Serumphosphat-Konzentration betrug 0,38 mmol/l (MWw204: 0,927 mmol/L) und war mit p < 0,001 statistisch signifikant (Tabelle 4-42).

Übereinstimmend mit den Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023T-CL201, wiesen auch alle TIO-Patienten der Studie KRN23-002 trotz jahrelanger Phosphatsubstitution zu Baseline eine ausgeprägte chronische Hypophosphatämie auf (MW: 0,542 mmol/l). Bereits nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Burosumab wurde eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich erlangt $(MW_{W24}: 0.856 \text{ mmol/l};$ LsMeanw24: $0.30 \, \text{mmol/l};$ p < 0.001). Behandlungseffekt von Burosumab auf die Serumphosphat-Homöostase konnte auch über die folgenden Zeitpunkte bestätigt werden (MWw48: 0,872 mmol/l; MWw72: 0,883 mmol/l). Zu Woche 144, dem Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts, lag die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration weiterhin im avisierten Normbereich (MW_{W144}: 0,976 mmol/l). Die adjustierte mittlere Änderung der Serumphosphat-Konzentration betrug 0,46 mmol/l und war mit p < 0.001 statistisch signifikant (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert* (≥ 0,81 mmol/l) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
N*	14	13		
n (%) ⁽¹⁾	1 (7,1)	1 (7,7)		
Woche 24				
N*	14	12		
n (%) ⁽¹⁾	7 (50) 7 (58,3)			
Woche 48				
N*	13	11		
n (%) ⁽¹⁾	6 (46,2) 8 (72,7)			

Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Woche 72					
N*	12	12			
n (%) ⁽¹⁾	8 (66,7)	7 (58,3)			
Woche 144					
N*	11	9			
n (%) ⁽¹⁾	8 (72,7)	7 (77,8) ⁽²⁾			
Woche 204 ⁽³⁾					
N*	10	-			
n (%) ⁽¹⁾	6 (60,0)	-			

N: Anzahl an TIO-Patienten in der Studie; N*: Anzahl der TIO-Patienten, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden; n: Anzahl der TIO-Patienten, die eine Serumphosphat-Konzentration oberhalb des Normwerts $(LLN \ge 0.81 \text{ mmol/l})$ erreicht haben

Das primäre Therapieziel, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN: ≥ 0.81 mmol/l), konnte bereits nach einer 24-wöchigen Burosumab-Behandlung in beiden Studien bei über 50 % der Studienteilnehmer erreicht werden. Auch im weiteren Verlauf der Burosumab-Behandlung zeigt sich, dass dieses Therapieziel mit nur einer Ausnahme zu den Erhebungszeitpunkten von mehr als 50 % der Studienteilnehmer erreicht werden konnte (Tabelle 4-43).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

⁽¹⁾ Der angegebene Prozentsatz bezieht sich jeweils auf die noch in der Studie verbliebenen TIO-Patienten, für die zum Erhebungszeitpunkt ein Messwert vorlag.

⁽²⁾ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 bei < 70 % der Studienteilnehmer der Endpunkt *Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert* (≥ 0,81 mmol/l) erhoben. Die Darstellung erfolgt daher ergänzend.

 $^{^{(3)}}$ Zu Woche 204 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (\geq 0,81 mmol/l) erhoben.

4.3.2.3.3.1.2 Phosphatrückresorption – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44 Operationalisierung von *Phosphatrückresorption* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023T-CL201	Zur Bestimmung der <i>Phosphatrückresorption TmP/GFR in mg/dl</i> wird sowohl eine Blutprobe als auch ein 2-Stunden-Sammelurin benötigt. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte eine Stunde nach Beginn der Sammlung des Urins. Beides erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht und vor der Applikation von Burosumab. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Proben vorzugsweise morgens entnommen. Die Bestimmung des TmP/GFR erfolgte in der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48. In der anschließenden Extensionsphase erfolgten die Messungen alle 24 Wochen, beginnend mit Woche 72. Analysepopulation: <i>TIO Analysis Set</i> Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine " <i>compound symmetry</i> ", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
	Darstellung im Dossier:
	 Mittlere Änderung der <i>Phosphatrückresorption TmP/GFR in mg/dl</i> zu Woche 24, 48, 72 und 144. Woche 168 entspricht dem Zeitpunkt, an dem letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer der Endpunkt erhoben worden ist.
KRN23-002	Zur Bestimmung der <i>Phosphatrückresorption TmP/GFR in mg/dl</i> wird sowohl eine Blutprobe als auch ein 2-Stunden-Sammelurin benötigt. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte eine Stunde nach Beginn der Sammlung des Urins. Beides erfolgte jeweils nach einer Fastenzeit von mindestens 8 Stunden über Nacht und vor der Applikation von Burosumab. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Proben vorzugsweise morgens entnommen. Die Bestimmung des TmP/GFR erfolgte in der Behandlungsphase (Woche 0 – 48) zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48. In der anschließenden Extensionsphase erfolgten die Messungen alle 24 Wochen, beginnend mit Woche 72. <u>Analysepopulation: Efficacy Analysis Set</u>
	Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts <i>Phosphatrückresorption</i> geplant. <i>Post-hoc</i> wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines geeigneten GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine " <i>compound symmetry</i> ", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
	Darstellung im Dossier:
	 Mittlere Änderung der Phosphatrückresorption TmP/GFR in mg/dL zu Woche 24, 48, 72 und 144. Die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 144 erfolgt ergänzend, auch wenn zu diesem Erhebungszeitpunkt der Endpunkt bei < 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden ist

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Phosphatrückresorption* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl bei der Studie UX023T-CL201 als auch bei der Studie KRN23-002 handelt es sich um offene einarmige Studien der Phase II. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Bei dem Endpunkt *Phosphatrückresorption* handelt es sich jedoch um einen objektiven, numerischen Laborparameter. Die Entnahme des Blutserums sowie der Urinprobe erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten in einem zentralen Labor untersucht, was das Verzerrungspotenzial weiter minimiert. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand des *TIO Analysis Set* (UX023T-CL201) bzw. des *Efficacy Analysis Set* (KRN23-002), das alle TIO-Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis von Burosumab erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen können, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Phosphatrückresorption* wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Phosphatrückresorption* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Phosphatrückresorption TmP/GFR (mg/dl)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13				
Baseline						
n	13	12				
MW (SD)	1,12 (0,54)	1,15 (0,426)				
Woche 24						
n	13	12				
MW (SD)	1,87 (0,55)	2,30 (0,712)				
Veränderung von Baseline bis Woch	e 24					
MWD (SE)	0,76 (0,15)	1,14 (0,237)				
LS MWD (SE) [95% KI]	0,81 (0,13) [0,55; 1,07]	1,09 (0,212) [0,68; 1,51]				
p-Wert	< 0,001	< 0,001				
Woche 48						
n	13	11				
MW (SD)	2,12 (0,64)	2,30 (0,484)				
Veränderung von Baseline bis Woch	e 48					
MWD (SE)	0,91 (0,15)	1,08 (0,204)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,88 (0,14) [0,61; 1,15] < 0,001	1,08 (0,164) [0,76; 1,40] < 0,001				
Woche 72						
n	11	12				
MW (SD)	2,11 (0,37)	2,29 (0,495)				
Veränderung von Baseline bis Woche 72						
MWD (SE)	0,93 (0,21)	1,09 (0,181)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	0,93 (0,16) [0,61; 1,25] < 0,001	1,05 (0,158) [0,74; 1,35] < 0,001				

Phosphatrückresorption TmP/GFR (mg/dl)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13				
Woche 144	Woche 144					
n	10	9(1)				
MW (SD)	2,15 (0,64)	2,68 (0,635)				
Veränderung von Baseline bis Woch	e 144					
MWD (SE)	1,16 (0,23)	1,45 (0,221)				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	1,01 (0,21) [0,61; 1,42] < 0,001	1,47 (0,181) [1,11; 1,82] < 0,001				
Woche 168 ⁽²⁾						
n	10	-				
MW (SD)	2,24 (0,77)	-				
Veränderung von Baseline bis Woche 168						
MWD (SE)	1,21 (0,32)	-				
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	1,07 (0,29) [0,51; 1,63] < 0,001	-				

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Ein zentrales Element der TIO ist der Phosphatverlust über die Nieren. Ursächlich dafür ist die erhöhte Sekretion von FGF23 durch den Tumor der TIO-Patienten und die damit verbundene Inhibition der Expression des NaPi-2a/NaPi-2c-Kotransporter-Systems. Die Folge ist eine unzureichende Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli und eine gesteigerte Ausscheidung von Phosphat über den Urin, die letztendlich in einer schweren chronischen Hypophosphatämie resultieren. Durch den historisch gewachsenen Therapieansatz, einer Substitution mit Phosphat, wird der Phosphatverlust über die Nieren weder unterbunden noch ausgeglichen. Übereinstimmend hiermit wiesen alle TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 (MW_{Baseline}: 1,12 mg/dl) und der Studie KRN23-002 (MW_{Baseline}: 1,15 mg/dl) zu Baseline Werte unterhalb des Normbereichs auf (LLN: ≥ 2,6 mg/dl [43]).

In der Studie UX023T-CL201 konnte nach 24-wöchiger Behandlung mit Burosumab ein deutlicher Effekt auf die Phosphatrückresorption beobachtet werden, deren Wert um mehr als 60 % anstieg (MW_{W24}: 1,87 mg/dl). Die adjustierte mittlere Änderung der

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 bei < 70 % der Studienteilnehmer der Endpunkt *Phosphatrückresorption* erhoben. Die Darstellung erfolgt ergänzend.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 168 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *Phosphatrückresorption* erhoben.

Phosphatrückresorption betrug 0,81 mg/dl und war statistisch signifikant (p < 0,001). Die Behandlung mit Burosumab erzielte über die Dauer der Studie eine stetige Erhöhung der Phosphatrückresorption. Zu Woche 168, dem letzten Zeitpunkt, bei dem der Endpunkt bei > 70 % der Studienteilnehmer erhoben wurde, hatte sich der anfängliche Wert der Phosphatrückresorption verdoppelt (MW $_{\rm W168}$: 2,24 mg/dl). Die adjustierte mittlere Änderung betrug 1,07 mg/dl und war mit p < 0,001 statistisch signifikant (Tabelle 4-46).

Einen noch deutlicheren Effekt auf die Phosphatrückresorption konnte bei den TIO-Patienten der Studie KRN23-002 beobachtet werden: Zu Woche 24 hatte sich der zu Baseline gemessene durchschnittliche Wert um den Faktor zwei erhöht (MW $_{\rm W24}$: 2,30 mg/dl). Die adjustierte mittlere Änderung betrug 1,09 mg/dl und war statistisch signifikant (p < 0,001). Auch in dieser Studie konnte der positive Effekt von Burosumab auf die Phosphatrückresorption auf lange Sicht bestätigt werden. Zu Woche 144 lag die mittlere Phosphatrückresorption bei 2,68 mg/dl und somit über dem unteren Normbereich von 2,6 mg/dl. Die adjustierte mittlere Änderung betrug 1,47 mg/dl und war mit p < 0,001 statistisch signifikant (Tabelle 4-46). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch Burosumab für TIO-Patienten erstmalig eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, die die Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli wiederherstellt und folglich eine Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration bewirkt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 Knochengesundheit – weitere Untersuchungen

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

Studie	Operationalisierung
UX023T-CL201	Um die allgemeine Knochengesundheit, die Schwere der Osteomalazie und den Therapieeffekt von Burosumab bei TIO-Patienten beurteilen zu können, wurden verschiedene histomorphometrische Parameter im Rahmen der Studie anhand von Knochenbiopsien untersucht:
	 der Anteil des Osteoidvolumens am Knochenvolumen (OV/BV in %)
	• die Osteoiddicke (O.Th. in μm)
	• der Anteil der Osteoidoberfläche an der Knochenoberfläche (OS/BS in %)
	Mineralisierungsverzögerungszeit (MLt, in Tagen)
	Die Knochenbiopsien wurden unter örtlicher Anästhesie aus dem Beckenkamm entnommen und in beiden Studien zu Baseline und zu Woche 48 durchgeführt. Die Analyse der Biopsien erfolgte jeweils zentral von geschultem Personal, das ansonsten für andere Analysen der Studie, wie z. B. die Analyse der Serumphosphat-Konzentrationen der TIO-Patienten verblindet war. Auf die Biopsie zu Baseline konnte verzichtet werden, sofern die TIO-Patienten sich zur Feststellung des Schweregrads ihrer Osteomalazie in den letzten 12 Monaten einer Knochenbiopsie unterzogen haben, ihr Gesundheitszustand sich seitdem nicht wesentlich verschlechtert hatte und die entnommene Biopsie im Rahmen der Studie für die Testung verfügbar war.
	Die Osteomalazie ist durch eine ungenügende Mineralisierung des Osteoids gekennzeichnet und dementsprechend definiert durch eine O.Th > 12,5 μm und einer MLt > 100 Tagen [23]. Eine Verminderung der O.Th, den davon abhängigen Parametern OV/BV und OS/BS, sowie der MLt entsprechen daher einer Verbesserung der Knochenmineralisierung.
	Um vorhandene (Pseudo-)Frakturen zu detektieren, sowie deren Neuauftreten, den Verlauf und die Heilung unter der Therapie mit Burosumab zu dokumentieren, wurde die 99mTc-Skelettszintigraphie verwendet.
	Die 99mTc-Skelettszintigraphie wurde in der Studie UX023T-CL201 zu Baseline, Woche 24, 48, 96, 144 und zur EOS-Visite durchgeführt. Sowohl die Beurteilung, als auch die Auswertung der Ergebnisse der Röntgenaufnahmen und der 99mTc-Skelettszintigraphie der TIO-Patienten wurden von unabhängigem und geschultem Personal eines Zentrums beurteilt, das für die restlichen Daten der TIO-Patienten und der Studie verblindet war.
	Analysepopulation: TIO Biopsy Analysis Set
	Statistisches Modell: Die Ergebnisse werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem zweiseitigem 95 %-KI und zweiseitigen p-Werten geeigneter statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Fehlten Daten der MLt z. B. aufgrund der schlechten Qualität der Knochenbiopsien, wurde der Parameter MLt als fehlend behandelt. Fehlten MLt-Daten aufgrund des verminderten Mineralisierungsprozesses (d. h. mindestens ein anderer histomorphometrischer Parameter konnte erhoben werden), wurde die MLt wie folgt berechnet: $\frac{O.Th}{MAR*\frac{MS}{OS}}$
	$MAR * \frac{MS}{OS}$
	Für die <i>mineral apposition rate</i> (MAR) wurde ein Wert von 0,3 μm/Tag angenommen, die anderen Parameter (O.Th, MS und OS) wurden anhand der Biopsie desselben TIO-Patienten von demselben Tag ermittelt. Sofern einer dieser drei Parameter nicht von demselben Tag vorlag, wurde die MLt als fehlend behandelt. Es wurden nur die Studienteilnehmer mit in die Analysen aufgenommen, bei denen sowohl ein Baseline- als auch ein Post-Baseline-

Die Ergebnisse zur Beurteilung der (Pseudo-)Frakturen wurden ebenfalls ausschließlich

Wert vorhanden war.

deskriptiv dargestellt.

Studie	Operationalisierung		
	Darstellung im Dossier:		
	 Mittlere Änderung der histomorphometrischen Parameter OV/BV (%), O.Th (μm), OS/BS (%) und MLt (Tage) im Vergleich Baseline zu Woche 48. 		
	• Deskriptive Darstellung der festgestellten (Pseudo-)Frakturen und deren Heilung zu Baseline und zu Woche 24, 48, 96, 144 sowie zur EOS-Visite.		
KRN23-002	Die Erhebung des Endpunkts <i>Knochengesundheit</i> mithilfe der Parameter OV/BV (%), O.Th (μm), OS/BS (%) und MLt erfolgte nach obengenannter Operationalisierung ebenfalls in der Studie KRN23-002. Da es sich hierbei in der Studie KRN23-002 um einen optionalen Eingriff handelte, liegen lediglich für drei TIO-Patienten der Studie Knochenbiopsien zu Baseline und zu Woche 48 vor.		
	Die 99mTc-Skelettszintigraphie wurde in der Studie KRN23-002 zu Baseline, Woche 24, 48, 96, 144 durchgeführt. Anschließend erfolgte sie alle 48 Wochen und zur EOS-Visite.		
	Analysepopulation: Efficacy Analysis Set		
	Statistisches Modell: Die Auswertung der mithilfe der Knochenbiopsien erhobenen Parameter zur Beurteilung der Knochengesundheit erfolgte aufgrund der kleinen Stichprobe lediglich deskriptiv. Die Ergebnisse zur Beurteilung der (Pseudo-)Frakturen wurden ebenfalls ausschließlich deskriptiv dargestellt.		
	<u>Darstellung im Dossier:</u>		
	Deskriptive Darstellung des Endpunkts Knochengesundheit		
	• Deskriptive Darstellung der festgestellten (Pseudo-)Frakturen und deren Heilung zu Baseline und zu Woche 24, 48, 96, 144, 192 und zur EOS-Visite.		

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Knochengesundheit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl bei der Studie UX023T-CL201 als auch bei der Studie KRN23-002 handelt es sich um offene einarmige Studien der Phase II. Das Verzerrungspotenzial von nicht-verblindeten, nicht-kontrollierten Studien wird im Allgemeinen als hoch eingeschätzt. Bei dem Endpunkt *Knochengesundheit* und den zur Bewertung erhobenen Parametern handelt es sich jedoch um objektive, numerische Laborparameter. Die Knochenbiopsien wurden durch ausgebildetes klinisches Fachpersonal entnommen. Die weiteren Analysen der Knochenbiopsien wurden mit

validierten Analysegeräten in einem zentralen Labor durchgeführt, was das Verzerrungspotenzial weiter minimiert. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand des *TIO Biopsy Analysis Set* (UX023T-CL201) bzw. des *Efficacy Analysis Set* (KRN23-002), das alle TIO-Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis von Burosumab erhalten haben und bei denen sowohl zu Baseline als auch zu Woche 48 eine Knochenbiopsie vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts beeinflussen können, sind ebenfalls nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Knochengesundheit* wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *Knochengesundheit (Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Osteoidvolumen/Knochenvolumen OV/BV (%)	UX023T-CL201 N = 11	KRN23-002 N = 3				
Baseline						
n	11	3				
MW (SD)	17,61 (19,485)	14,03 (15,23)				
Woche 48						
n	11	3				
MW (SD)	12,14 (15,436)	9,23 (5,48)				
Veränderung von Baseline bis Woche 48						
MWD (SE)	-5,47 (2,872)	-				
[95% KI]	[-11,87; 0,93]	-				
p-Wert	0,0858					

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für *Knochengesundheit (Osteoiddicke (\mu m))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Osteoiddicke O.Th. (μm)	UX023T-CL201 N = 11	KRN23-002 N = 3				
Baseline						
n	11	3				
MW (SD)	16,45 (12,044)	16,03 (13,67)				
Woche 48						
n	11	3				
MW (SD)	11,34 (9,193)	13,50 (7,05)				
Veränderung von Baseline bis Woche 48						
MWD (SE)	-5,12 (2,207)	-				
[95% KI]	-5,12 (2,207) [-10,04; -0,20]	-				
p-Wert	0,0428	-				
MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung) SE: <i>standard error</i>						

(Standardfehler)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Knochengesundheit (Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche (%)) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche OS/BS (%)	UX023T-CL201 N = 11	KRN23-002 N = 3
Baseline		
n	11	3
MW (SD)	56,82 (31,003)	47,7 (23,1)
Woche 48		
n	11	3
MW (SD)	56,64 (26,349)	43,0 (5,6)
Veränderung von Baseline bis Woche 48		
MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-0,18 (6,141) [-13,86; 13,50] 0,9770	-
MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIC worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzin (Standardfehler)	D-Patienten in der Studie; n: Anzahl der	

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Knochengesundheit (Mineralisierungsverzögerungszeit (Tage))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mineralisierungsverzögerungszeit MLt (Tage)	UX023T-CL201 N = 11	KRN23-002 N = 3					
Baseline	Baseline						
n	10 ⁽¹⁾	_(2)					
MW (SD)	1597,73 (1326,832)	_(2)					
Woche 48							
n	11 ⁽¹⁾	2					
MW (SD)	940,25 (2156,627)	393,9 (487,62)					
Veränderung von Baseline bis Woche 48							
MWD (SE)	-565,20 (650,802)	-					
[95% KI]	[-2037,42; 907,02]	-					
p-Wert	0,4077	-					

MLt: *Mineralisation lag time* (Mineralisierungsverzögerungszeit); MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler)

Aufgrund der ausgeprägten chronischen Hypophosphatämie und dem Mangel an aktivem Vitamin D, bildet sich bei TIO-Patienten die namensgebenden Osteomalazie aus. Bei der Osteomalazie kommt es durch die gestörte Knochenremodellierung und die ungenügende Mineralisierung des neugebildeten Osteoids zu einem Erweichen der Knochen. Die Stabilität der Knochen ist erheblich beeinflusst und erhöht das Risiko von Knochendeformierungen und Frakturen. Diese Knochendeformierungen und Frakturen sind mit starken Schmerzen verbunden und bedingen den Großteil der Schmerzsymptomatik der TIO-Patienten.

Die ausgeprägte Osteomalazie wird durch die zu Baseline erhobenen Parameter der TIO-Patienten aus der Studie UX023T-CL201 deutlich. Bei 10 von 12 TIO-Patienten (83 %) lagen zu Baseline für die Parameter OV/BV und OS/BS Werte oberhalb des Normbereichs gesunder Erwachsener vor. Auch die erhobenen MLt-Werte der TIO-Patienten waren gegenüber den Werten gesunder Erwachsenen erhöht. Bei der Hälfte der TIO-Patienten konnten zudem abnormal hohe Werte für die Osteoiddicke beobachtet werden. Nach einer 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab konnte dagegen bei einem Großteil der Parameter eine Verbesserung und somit eine Zunahme der Knochenmineralisierung festgestellt werden. Die Osteoiddicke verringerte sich signifikant um -5,12 μ m (p = 0,0428). Zudem war auch eine Abnahme des Osteoidvolumen/Knochenvolumen (LS MWD: 5,47 %; p = 0,0858) und der Mineralisierungsverzögerungszeit (LS MWD: -565,20 Tagen; p = 0,4077) messbar. Lediglich bei dem Verhältnis aus Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche war nur eine geringfügige Veränderung (LS MWD: -0,18 Prozentpunkte; p = 0,9770) ersichtlich.

⁽¹⁾ Die MLt konnte bei drei TIO-Patienten sowohl zu Baseline als auch zu Woche 48 ausgewertet werden. Für sechs TIO-Patienten musste die MLt zu Baseline imputiert werden, konnte zu Woche 48 aber ausgewertet werden. Für zwei TIO-Patienten musste die MLt sowohl zu Baseline als auch zu Woche 48 imputiert werden.

⁽²⁾Die Mineralisierungsverzögerungszeit konnte zu Baseline bei keinem Studienteilnehmer der Studie KRN23-002 bestimmt werden. Grund dafür waren unscharfe Tetrazyklinmarkierungen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Knochengesundheit ((Pseudo-)Frakturen)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Pseudo-)Frakturen	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13				
Baseline						
N*	14	13				
Frakturen	249	164				
Woche 24						
N*	14	13				
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
Geheilte Frakturen, n (% BL)	3 (1,2)	2 (1,2)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	40 (16,1)	8 (4,9)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	186 (74,7)	144 (87,8)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	1 (0,4)	1 (0,6)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	19 (7,6)	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	0 (0)	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	19 (7,6)	1 (0,6)				
Woche 48						
N*	13	13				
Veränderung von Baseline bis Woche 48						
Geheilte Frakturen, n (% BL)	18 (7,2)	24 (14,6)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	64 (25,7)	28 (17,1)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	152 (61,0)	102 (62,2)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	7 (2,8)	0 (0)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	8 (3,2)	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	0 (0)	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	17 (6,8)	0 (0)				
Woche 96						
N*	-	-				
Veränderung von Baseline bis Woche 96						
Geheilte Frakturen, n (% BL)	69 (27,7)	50 (30,5)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	59 (23,7)	37 (22,6)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	111 (44,6)	66 (40,2)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	3 (1,2)	0 (0)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	7 (2,8)	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	0 (0)	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	3 (1,2)	0 (0)				

(Pseudo-)Frakturen	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13				
Woche 144						
N*	-	-				
Veränderung von Baseline bis Woche 14	4					
Geheilte Frakturen, Anzahl (% BL)	90 (36,1)	86 (52,4)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	56 (22,5)	21 (12,8)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	93 (37,3)	16 (9,8)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	4 (1,6)	0 (0)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	1 (2,4)	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	0 (0)	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	3 (1,2)	5 (3,0)				
Woche 192 ⁽¹⁾						
N*	-	-				
Veränderung von Baseline bis Woche 19	2					
Geheilte Frakturen, Anzahl (% BL)	-	10 (6,1)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	-	0 (0,0)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	-	4 (2,4)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	-	0 (0,0)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	-	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	-	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	-	1 (0,6)				
EOS						
N*	-	-				
Veränderung von Baseline bis EOS						
Geheilte Frakturen, Anzahl (% BL)	89 (35,7)	68 (41,5)				
Partiell geheilte Frakturen, n (% BL)	47 (18,9)	13 (7,9)				
Unveränderte Frakturen, n (% BL)	98 (39,4)	10 (6,4)				
Verschlechterte Frakturen, n (% BL)	9 (3,6)	2 (1,2)				
Nicht auswertbare Frakturen, n (% BL)	1 (2,4)	-				
Nicht durchgeführt, n (% BL)	0 (0)	-				
Neue Frakturen, n (% BL)	3 (1,2)	0 (0)				
BL: Baseline; EOS: <i>end of study</i> ; N: Anzahl worden sind; n: Anzahl der Frakturen, die fes	tgestellt worden sind	Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert				

Die überaus schlechte Knochengesundheit der TIO-Patienten spiegelt sich auch in der hohen Anzahl an Frakturen zu Baseline wider: In der Studie UX023T-CL201 konnten zu Baseline bei den 14 TIO-Patienten insgesamt 249 (Pseudo-)Frakturen festgestellt werden. In der Studie KRN23-002 waren es bei den 13 TIO-Patienten insgesamt 164 (Pseudo-)Frakturen.

Übereinstimmend mit der verbesserten Knochenmineralisierung konnte nach einer 48wöchigen Behandlung mit Burosumab in der Studie UX023T-CL201 eine Heilung der (Pseudo-

⁽¹⁾ Der Endpunkt wurde in der Studie UX023T-CL201 zu Woche 192 nicht erhoben.

)Frakturen beobachtet werden: Knapp ein Drittel der (Pseudo-)Frakturen waren zu diesem Zeitpunkt entweder partiell (25,7 %) oder bereits vollständig geheilt (7,2 %). Weiterhin wurden lediglich 17 neue (Pseudo-)Frakturen festgestellt. Diese positive Entwicklung der Burosumab-Behandlung auf die Knochengesundheit setzte sich auch im weiteren Verlauf der Studie fort. Zur letzten Studienvisite (EOS) waren mehr als ein Drittel der (Pseudo-)Frakturen vollständig geheilt (35,7 %) und weitere 18,9 % der (Pseudo-)Frakturen partiell geheilt. Somit hatte sich im Durchschnitt mehr als jede zweite (Pseudo-)Fraktur positiv entwickelt. Nicht nur das Heilen der (Pseudo-)Frakturen, sondern auch die Entstehung von neuen (Pseudo-)Frakturen konnte durch die Burosumab-Behandlung positiv beeinflusst werden. So wurden zur letzten Studienvisite lediglich drei neue Frakturen festgestellt, was die verbesserte Knochengesundheit der TIO-Patienten veranschaulicht (Tabelle 4-53).

Ähnliche Ergebnisse konnten in der Studie KRN23-002 beobachtet werden. Zu Woche 48 waren bereits 14,6 % der zu Baseline detektierten (Pseudo-)Frakturen vollständig und weitere 17,1 % partiell geheilt. Somit besserte sich auch in der Studie KRN23-002 nach einer 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab der Zustand von knapp einem Drittel der (Pseudo-)Frakturen. Unterstrichen wird dieses Ergebnis durch die Tatsache, dass bis Woche 48 unter der Burosumab-Behandlung keine neuen Frakturen auftraten. Über den gesamten Verlauf der Studie konnte die verbesserte Knochengesundheit bestätigt werden: Zur letzten Studienvisite waren 41,5 % der (Pseudo-)Frakturen vollständig, weitere 7,9 % partiell geheilt. Somit entwickelte sich auch in der Studie KRN23-002 knapp die Hälfte der (Pseudo-)Frakturen unter einer Burosumab-Behandlung positiv. Zur letzten Studienvisite traten zudem keine neuen (Pseudo-)Frakturen auf (Tabelle 4-53).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Gehfähigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gehfähigkeit – weitere Untersuchungen

Um die Gehfähigkeit der TIO-Patienten zu beurteilen, wurde der 6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT) durchgeführt. Beim 6MWT geht der Patient für sechs Minuten eine vorher abgemessene Strecke kontinuierlich ab und die in der vorgegebenen Zeit zurückgelegte Strecke wird im Anschluss gemessen. Um die Validität des Tests zu gewährleisten, wurde der Test von geschultem Personal nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) durchgeführt [25]. Neben der tatsächlichen durchschnittlichen Gesamtgehdistanz, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt wurde, wurde zusätzlich die zurückgelegte Strecke innerhalb der sechs Minuten als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (normiert auf Alter, Geschlecht und Größe) ermittelt. Die Normierung dieser vorausgesagten Werte basiert auf einem gesunden Patientenkollektiv aus 88 Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren [26]. Der 6MWT wurde zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt. <u>Analysepopulation: TIO Analysis Set</u> <u>Statistisches Modell:</u> Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den
Analysepopulation: TIO Analysis Set Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante
Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante
GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante
Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
Darstellung im Dossier:
• Mittlere Änderung der absolut zurückgelegten Gehdistanz (m) und der relativ zurückgelegten Gehdistanz (Prozentsatz erreichter Normwert) zu Woche 24 und 48 im Vergleich zu Baseline.
Um die Gehfähigkeit der TIO-Patienten zu beurteilen wurde der 6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT) verwendet. Beim 6MWT geht der Patient für sechs Minuten eine vorher abgemessene Strecke kontinuierlich ab und die in der vorgegebenen Zeit zurückgelegte Strecke wird im Anschluss gemessen. Um die Validität des Tests zu gewährleisten, wurde der Test von geschultem Personal nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) durchgeführt [25]. Neben der tatsächlichen durchschnittlichen Gesamtdistanz, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt wurde, wurde zusätzlich die zurückgelegte Strecke innerhalb der sechs Minuten als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (normiert auf Alter, Geschlecht und Größe) ermittelt. Die Normierung dieser vorausgesagten basiert auf einem gesunden Patientenkollektiv aus 88 Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren [26].
Der 6MWT wurde zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt.
Analysepopulation: Efficacy Analysis Set
Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts <i>Gehfähigkeit</i> geplant. <i>Post-hoc</i> wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
U () a s c () i s c (

48 im Vergleich zu Baseline.

Mittlere Änderung der absolut zurückgelegten Gehdistanz (m) und der relativ zurückgelegten Gehdistanz (Prozentsatz erreichter Normwert) zu Woche 24 und

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gehfähigkeit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die *Gehfähigkeit* kein objektiv erhobener Endpunkt ist und es sich bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 um einarmige Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Endpunkterhebung fand durch geschulte Personen nach einheitlichen Richtlinien der ATS statt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Gehfähigkeit (absolute Gehdistanz (m))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

6-Minuten-Gehdistanz-Test – Gehdistanz (m)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13					
Baseline							
n	6 ⁽¹⁾	13					
MW (SD)	309,0 (210,54)	295,8 (96,03)					
Woche 24							
n	7	12					
MW (SD)	334,1 (183,88)	329,2 (115,03)					
Veränderung von Baseline bis Woche 24							
MWD (SE)	19,5 (18,06)	33,0 (12,93)					
LS MWD (SE)	19,5 (15,64)	31,2 (12,25)					
[95% KI]	[-11,2; 50,2]	[7,2; 55,2]					
p-Wert	0,2125	0,0108					

6-Minuten-Gehdistanz-Test – Gehdistanz (m)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 48				
n	8	12		
MW (SD)	331,4 (174,68)	353,7 (115,81)		
Veränderung von Baseline bis Woch	e 48			
MWD (SE)	25,5 (18,63)	57,5 (12,36)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	25,5 (16,58) [-7,0; 58,0] 0,1241	55,7 (11,76) [32,7; 78,8] < 0,0001		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: standard deviation (Standardabweichung) SE: standard error (Standardfehler); LsMean: Least Squares Means

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

(1) Bei sechs TIO-Patienten wurde der Endpunkt 6MWT zu Baseline nicht erhoben, da dieser Endpunkt zwischen Amendment 1 (21. Januar 2015) und Amendment 2 (14. Oktober 2015) nicht Teil des Studienprotokolls war. Zwei TIO-Patienten konnten den Test aufgrund von Neuropathien in den unteren Extremitäten oder einer sonstigen Verletzung/Erkrankung nicht durchführen.

Aufgrund der ausgeprägten Fatigue, den starken Muskelschmerzen und dem Umstand, dass (Pseudo-)Frakturen bei TIO-Patienten häufig in den unteren Extremitäten lokalisiert sind, sind TIO-Patienten mit einer eingeschränkten Gehfähigkeit und einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit konfrontiert. Die meisten Patienten mit TIO sind daher auf eine Gehhilfe oder sogar auf den Gebrauch eines Rollstuhls angewiesen.

6MWT absolute Gehdistanz

Die TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 legten beim 6MWT zu Baseline eine durchschnittliche Strecke von 309 m zurück. Bereits zu Woche 24 und auch zu Woche 48 war eine Steigerung der Gehfähigkeit ersichtlich (334,1 m bzw. 331,4 m). Dies entspricht einer adjustierten mittleren Änderung von 19,5 m (p = 0,2125) bzw. 25,5 m (p = 0,1241) (Tabelle 4-56).

Die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 konnten zu Baseline eine ähnliche Strecke zurücklegen. Bereits nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Burosumab konnte die durchschnittlich zurückgelegte Strecke um 10 % gesteigert werden (329,2 m), was einer mittleren adjustierten Änderung von 31,2 m entspricht (p = 0,0108). Zu Woche 48 betrug die adjustierte mittlere Änderung 55,7 m und war mit p < 0,0001 statistisch signifikant (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Gehfähigkeit (relative Gehdistanz (%))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

6-Minuten-Gehdistanz-Test – Prozentsatz (%)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Baseline					
n	6 ⁽¹⁾	13			
MW (SD)	47,5 (30,81)	45,9 (14,72)			
Woche 24					
n	7	12			
MW (SD)	50,9 (26,47)	51,4 (18,13)			
Veränderung von Baseline bis Woche 24					
MWD (SE)	3,3 (3,03)	5,4 (1,97)			
LS MWD (SE)	3,3 (2,59)	5,1 (1,84)			
[95% KI]	[-1,8; 8,3]	[1,5; 8,7]			
p-Wert	0,2084	0,0053			
Woche 48					
n	8	12			
MW (SD)	49,8 (25,52)	55,1 (17,39)			
Veränderung von Baseline bis Woche 48					
MWD (SE)	4,3 (3,05)	9,0 (1,79)			
LS MWD (SE)	4,3 (2,67)	8,8 (1,71)			
[95% KI]	[-1,0; 9,5]	[5,4; 12,1]			
p-Wert	0,1112	< 0,0001			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: standard deviation (Standardabweichung) SE: standard error (Standardfehler); LsMean: Least Squares Means

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

6MWT relative Gehdistanz

Zusätzlich zu der Gesamtgehdistanz wurde die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (normiert auf Alter, Geschlecht und Größe) ermittelt [26]. Während die TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 zu Baseline nur 47,5 % der normierten Gehdistanz zurücklegten, erhöhte sich dieser Wert zu Woche 24 und Woche 48 jeweils auf etwa die Hälfte der normierten Gehdistanz (50,9 % bzw. 49,8 %)

⁽¹⁾ Bei sechs TIO-Patienten wurde der Endpunkt 6MWT zu Baseline nicht erhoben, da dieser Endpunkt zwischen Amendment 1 (21. Januar 2015) und Amendment 2 (14. Oktober 2015) nicht Teil des Studienprotokolls war. Zwei TIO-Patienten konnten den Test aufgrund von Neuropathien in den unteren Extremitäten oder einer sonstigen Verletzung/Erkrankung nicht durchführen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der absoluten Gehdistanz, konnten sich die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 auch bei der relativ zurückgelegten Gehstrecke über den Verlauf der Studie erheblich steigern. Zu Baseline betrug die prozentual zurückgelegte Gehdistanz lediglich 45,9 % des Normwerts. Nach 48-wöchiger Burosumab-Behandlung konnten die TIO-Patienten 55,1 % der jeweiligen normierten Gehdistanz zurücklegen, was einer mittleren adjustierten Änderung von 8,8 Prozentpunkten entspricht (p < 0,0001).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 Körperliche Leistungsfähigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Körperliche Leistungsfähigkeit – weitere Untersuchungen

Studie **Operationalisierung** UX023T-CL201 Um die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten zu bewerten, wurde der Sit-To-Stand-Test (STS) durchgeführt. Hierbei wird die Anzahl an Wiederholungen gemessen, die der Patient innerhalb von 30 Sekunden aus einem Stuhl mit gerader Rücken- und ohne Armlehnen aufstehen kann. Bei der üblichen Durchführung des STS umfasst eine vollständige Wiederholung das Aufstehen und das anschließende Hinsetzen. Das Aufstehen erfolgt mit schulterbreit positionierten Füßen und auf der Brust verschränkten Armen aus einem ungefähr 43 cm hohen Stuhl bis die Hüfte und Knie vollständig gestreckt sind. Das anschließende Hinsetzen ist abgeschlossen, sobald das Gesäß vollständig auf dem Stuhl ruht. Die Anzahl an vollständigen Wiederholungen wird notiert. Sofern der Patient innerhalb der 30 Sekunden nicht einmal vollständig aufstehen kann, werden null Wiederholungen notiert [24]. Zur Standardisierung der Technik und Reduktion der Variabilität wurde der Test unter Aufsicht und Anleitung von geschultem Personal absolviert. Der STS wurde zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt. Analysepopulation: TIO Analysis Set Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt. Darstellung im Dossier: Mittlere Änderung der Anzahl an Wiederholungen im STS zu Woche 24 und 48 im Vergleich zu Baseline. Um die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten zu bewerten, wurde der STS KRN23-002

durchgeführt. Hierbei wird die Anzahl an Wiederholungen gemessen, die der Patient innerhalb von 30 Sekunden aus einem Stuhl mit gerader Rücken- und ohne Armlehnen aufstehen kann. Bei der üblichen Durchführung des STS umfasst eine vollständige Wiederholung das Aufstehen und das anschließende Hinsetzen. Das Aufstehen erfolgt mit schulterbreit positionierten Füßen und auf der Brust verschränkten Armen aus einem ungefähr 43 cm hohen Stuhl bis die Hüfte und Knie vollständig gestreckt sind. Das anschließende Hinsetzen ist abgeschlossen, sobald das Gesäß vollständig auf dem Stuhl ruht. Die Anzahl an vollständigen Wiederholungen wird notiert. Sofern der Patient innerhalb der 30 Sekunden nicht einmal vollständig aufstehen kann, werden null Wiederholungen notiert [24]. Zur Standardisierung der Technik und Minimalisierung der Variabilität wurde der Test unter Aufsicht und Anleitung von geschultem Personal absolviert.

Der STS wurde zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48 durchgeführt.

Analysepopulation: Efficacy Analysis Set

Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des STS geplant. Post-hoc wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Studie Ope	rationalisierung
<u>Dars</u>	 Mittlere Änderung der Anzahl an Wiederholungen im STS zu Woche 24 und 48 im Vergleich zu Baseline.

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Körperliche Leistungsfähigkeit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_ a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da der STS kein objektiv erhobener Endpunkt ist und es sich bei der Studie um eine einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Endpunkterhebung fand durch geschulte Personen nach vordefinierten Richtlinien statt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Körperliche Leistungsfähigkeit (Anzahl Wiederholungen im STS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sit-to-Stand-Test Wiederholungen	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Baseline					
n	11	12			
MW (SD)	6,7 (3,95)	9,9 (4,50)			
Woche 24					
n	12	11			
MW (SD)	8,1 (3,94)	13,3 (3,98)			

Sit-to-Stand-Test Wiederholungen	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Veränderung von Baseline bis Woche 24 ⁽¹⁾				
MWD (SE)	1,7 (0,56)	3,1 (1,08)		
LS MWD (SE)	1,5 (0,54)	2,9 (0,87)		
[95% KI]	[0,5; 2,6]	[1,2; 4,6]		
p-Wert	0,0046	0,0008		
Woche 48				
n	12	11		
MW (SD)	7,7 (4,54)	14,1 (3,96)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48 ⁽¹⁾				
MWD (SE)	1,8 (0,51)	3,9 (1,27)		
LS MWD (SE)	1,6 (0,50)	3,7 (1,01)		
[95% KI]	[0,6; 2,6]	[1,8; 5,7]		
p-Wert	0,0012	0,0002		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Die Osteomalazie und die damit verbundenen (Pseudo-)Frakturen und Knochenschmerzen schränken neben der Gehfähigkeit auch die allgemeine Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten stark ein. Bereits einfache Aufgaben im Haushalt oder bei der Arbeit sind durch die schwere Symptomatik nicht zufriedenstellend ausführbar und führen zu einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität der TIO-Patienten.

In der Studie UX023T-CL201 konnten die TIO-Patienten zu Baseline im Durchschnitt 6,7 vollständige Wiederholungen ausführen. Dieser Wert liegt deutlich unter dem zu erwartenden Durchschnittswert eines gesunden Erwachsenen in vergleichbarem Alter (> 14 Wiederholungen für Männer und > 12 Wiederholungen für Frauen) [44]. Schon zu Woche 24 hatte sich die körperliche Leistungsfähigkeit jedoch signifikant verbessert: Den TIO-Patienten gelangen im Durchschnitt 8,1 Wiederholungen, was einer adjustieren mittleren Änderung von 1,5 Wiederholungen entspricht (p = 0,0046). Der positive Effekt von Burosumab auf die körperliche Leistungsfähigkeit war auch bis zum Ende der 48-wöchigen Behandlungsphase zu verzeichnen (LS MWD: 1,6; p = 0,0012) (Tabelle 4-60).

Die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 konnten zu Baseline im Durchschnitt 9,9 vollständige Wiederholungen ausführen. Im Verlauf der Studie zeigte sich auch hier unter Burosumab eine deutliche Verbesserung der körperlichen Mobilität. Zu Woche 24 konnten

⁽¹⁾ Für die Berechnung der Veränderung im Vergleich zu Baseline werden nur TIO-Patienten berücksichtigt, für die auch zu Baseline ein Wert vorliegt.

durchschnittlich 13,3 Wiederholungen ausgeführt werden, zu Woche 48 waren es dagegen sogar 14,1 Wiederholungen und damit so viele, wie von gesunden Erwachsenen in vergleichbarem Alter zu erwarten sind [44]. Die adjustierte mittlere Änderung betrug 3,7 und war mit p = 0,0002 statistisch signifikant (Tabelle 4-60).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.6 Schmerzerhebung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Schmerzerhebung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung						
UX023T-CL201	Die Schmerzerhebung erfolgte anhand der Kurzform des BPI, einem patientenberichteter Fragebogen, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. In dem Frageboger wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0 = keir Schmerz bis 10 = Schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann) ermittelt (Frage 3 – 6: <i>BPI Schlimmster Schmerz</i> , <i>BPI Durchschnittlicher Schmerz</i> , <i>BPI Geringster Schmerz</i> und <i>BPI Derzeitiger Schmerz</i>). Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert (9A – 9G). Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten, Arbeit und Beziehungen zu anderen). Responder wurden definiert als Patienten, die bei dem Endpunkt <i>BPI Schlimmster Schmerz</i> eine Abnahme um mindestens 30 % aufwiesen. Eine Abnahme um 30 % stellt eine für den Patienten bedeutsame Linderung des chronischen Schmerzes dar.						
	In der Studie wurde der schlimmste Schmerz anhand der Frage 3, die Schmerzintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 3 – 6 und die Schmerzinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 9A – 9G ermittelt. Die Erhebung des BPI erfolgte während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten und zur EOS-Visite.						
	Analysepopulation: TIO Analysis Set						
	Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.						
	Für die Berechnung des 95 %-Konfidenzinterfalls der Responderanalyse wurde die Wilson-Score-Methode verwendet.						
	Darstellung im Dossier:						
	 Auswertungen zur mittleren Änderung der Endpunkte BPI Schlimmster Schmerz. BPI Schmerzintensität und BPI Schmerzinterferenz zu Woche 24, 48, 72 und 144, sowie zum Erhebungszeitpunkt, an dem die Endpunkte letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden sind. 						
	 Deskriptive Darstellung der TIO-Patienten, die eine Abnahme von ≥ 30 % im Endpunkt BPI Schlimmster Schmerz aufweisen. 						
KRN23-002	Die Schmerzerhebung erfolgte anhand der Kurzform des BPI, einem patientenberichteter Fragebogen, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. In dem Frageboger wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0 = kein Schmerz bis 10 = Schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann) ermittelt (Frage 3 – 6: BPI Schlimmster Schmerz, BPI Durchschnittlicher Schmerz, BPI Geringster Schmerz und BPI Derzeitiger Schmerz). Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert (9A – 9G). Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten. Arbeit und Beziehungen zu anderen). Responder wurden definiert als Patienten, die bei dem Endpunkt BPI Schlimmster Schmerz eine Abnahme um mindestens 30 % aufwiesen. Eine						

Abnahme um 30 % stellt eine für den Patienten bedeutsame Linderung des chronischen

Studie	Operationalisierung		
	Schmerzes dar.		
	In der Studie wurde der schlimmste Schmerz anhand der Frage 3, die Schmerzintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 3 – 6 und die Schmerzinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 9A – 9G ermittelt. Die Erhebung des BPI erfolgte während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.		
	Analysepopulation: Efficacy Analysis Set		
	Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts Schmerzerhebung geplant. Post-hoc wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.		
	Für die Berechnung des 95 %-Konfidenzinterfalls der Responderanalyse wurde die Wils Score-Methode verwendet.		
	Darstellung im Dossier:		
	 Auswertungen zur mittleren Änderung der Endpunkte BPI Schlimmster Schmerz, BPI Schmerzintensität und BPI Schmerzinterferenz zu Woche 24, 48, 72 und 144. 		
	• Deskriptive Darstellung der TIO-Patienten, die eine Abnahme von ≥ 30 % im Endpunkt <i>BPI Schlimmster Schmerz</i> aufweisen.		

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Schmerzerhebung* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UX023T-CL201 - ^a nein ja ja ja hoch	Studie	Verzerrungspot auf Studieneben	Verblindung Endpunkterheb	Adäquate Umsetz des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspot Endpunkt
	UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002 -a nein ja ja hoch	KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts Schmerzerhebung erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen

Verzerrungspotenzial unterliegen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BPI Schlimmster Schmerz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Baseline					
n	14	13			
MW (SD)	5,00 (3,162)	4,38 (2,599)			
Woche 12					
n	14	13			
MW (SD)	4,86 (2,825)	4,31 (2,529)			
Woche 24					
n	14	12			
MW (SD)	4,50 (3,107)	3,00 (2,730)			
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 24				
MWD (SE)	-0,50 (0,844)	-1,25 (0,479)			
LS MWD (SE)	-0,53 (0,695)	-1,22 (0,439)			
[95% KI]	[-1,89; 0,83]	[-2,08; -0,36]			
p-Wert	0,4460	0,0056			
Woche 48					
n	13	12			
MW (SD)	4,08 (3,095)	2,92 (2,875)			
Veränderung von Baseline bis Woche 48					
MWD (SE)	-1,08 (0,888)	-1,33 (0,810)			
LS MWD (SE)	-0,88 (0,736)	-1,30 (0,721)			
[95% KI]	[-2,32; 0,56]	[-2,71; 0,11]			
p-Wert	0,2330	0,0714			
Woche 72					
n	12	12			
MW (SD)	4,42 (3,029)	2,92 (2,712)			
Veränderung von Baseline bis Woch	Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-0,75 (0,938)	-1,33 (0,595)			
LS MWD (SE)	-0,51 (0,734)	-1,30 (0,536)			
[95% KI]	[-1,95; 0,93]	[-2,35; -0,25]			
p-Wert	0,4866	0,0153			

BPI Schlimmster Schmerz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Woche 96					
n	12	12			
MW (SD)	4,25 (2,454)	3,42 (2,503)			
Woche 120					
n	11	11			
MW (SD)	3,73 (2,901)	3,36 (2,693)			
Woche 144 ⁽¹⁾					
n	11	10			
MW (SD)	3,73 (2,832)	3,70 (2,908)			
Veränderung von Baseline bis Woche 144					
MWD (SE)	-1,18 (0,818)	-0,10 (0,657)			
LS MWD (SE)	-1,04 (0,616)	-0,10 (0,614)			
[95% KI]	[-2,25; 0,16]	[-1,31; 1,10]			
p-Wert	0,0897	0,8654			
Woche 168					
n	10	-			
MW (SD)	3,80 (2,898)	-			
Woche 192 ⁽²⁾					
n	10	-			
MW (SD)	3,80 (2,860)	-			
Veränderung von Baseline bis Woche 192					
MWD (SE)	-1,30 (0,831)	-			
LS MWD (SE)	-0,88 (0,629)	-			
[95% KI]	[-2,11; 0,35]	-			
p-Wert	0,1626	-			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* erhoben.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schmerzintensität)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BPI Schmerzintensität	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
n	14	13		
MW (SD)	3,93 (2,621)	3,08 (2,274)		
Woche 12				
n	14	13		
MW (SD)	3,39 (1,901)	3,02 (1,916)		
Woche 24				
n	14	12		
MW (SD)	3,54 (2,635)	2,17 (2,001)		
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 24			
MWD (SE)	-0,39 (0,796)	-0,83 (0,466)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-0,49 (0,623) [-1,71; 0,73] 0,4332	-0.73 (0.388) [-1.49; 0.03] 0,0602		
Woche 48				
n	13	12		
MW (SD)	3,04 (2,643)	2,50 (2,362)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	-1,06 (0,778)	-0,50 (0,542)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-0,84 (0,666) [-2,14; 0,47] 0,2082	-0,40 (0,477) [-1,33; 0,54] 0,4068		
Woche 72				
n	12	12		
MW (SD)	3,08 (2,232)	2,48 (2,394)		
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-1,10 (0,784)	-0,52 (0,474)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-0,82 (0,582) [-1,96; 0,32] 0,1598	-0,42 (0,425) [-1,25; 0,42] 0,3271		

BPI Schmerzintensität	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 96				
n	12	12		
MW (SD)	3,31 (1,874)	2,79 (2,325)		
Woche 120				
n	11	11		
MW (SD)	2,77 (2,093)	2,58 (2,129)		
Woche 144 ⁽¹⁾				
n	11	10		
MW (SD)	2,88 (2,024)	2,75 (2,517)		
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144			
MWD (SE)	-1,10 (0,555)	0,28 (0,607)		
LS MWD (SE)	-0,96 (0,426)	0,27 (0,554)		
[95% KI]	[-1,79; -0,12]	[-0,82; 1,35]		
p-Wert	0,0247	0,6268		
Woche 168				
n	10	-		
MW (SD)	2,58 (1,619)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	2,98 (2,564)	-		
Veränderung von Baseline bis Woche 192				
MWD (SE)	-1,13 (0,843)	-		
LS MWD (SE)	-0,78 (0,659)	-		
[95% KI]	[-2,07; 0,52]	-		
p-Wert	0,2388	-		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schmerzintensität* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schmerzintensität* erhoben.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schmerzinterferenz)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BPI Schmerzinterferenz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
n	14	13		
MW (SD)	4,40 (3,150)	2,45 (2,252)		
Woche 12				
n	14	13		
MW (SD)	4,08 (2,514)	2,74 (2,289)		
Woche 24				
n	14	12		
MW (SD)	3,53 (2,869)	2,36 (2,540)		
Veränderung von Baseline bis Woo	he 24			
MWD (SE)	-0,87 (0,857)	-0,13 (0,613)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,11 (0,659) [-2,40; 0,18] 0.0922	-0,00 (0,554) [-1,09; 1,08] 0,9955		
Woche 48				
n	13	12		
MW (SD)	3,43 (3,382)	2,27 (2,649)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	-1,19 (0,885)	-0,21 (0,573)		
LS MWD (SE)	-1,06 (0,804)	-0,09 (0,518)		
[95% KI]	[-2,63; 0,52]	[-1,10; 0,93]		
p-Wert	0,1886	0,8674		
Woche 72				
n	12	12		
MW (SD)	3,40 (2,862)	2,68 (2,621)		
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-1,60 (0,688)	0,19 (0,639)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,10 (0,656) [-2,39; 0,19] 0,0938	0,32 (0,579) [-0,82; 1,45] 0,5825		
L		1		

BPI Schmerzinterferenz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Woche 96			
n	12	12	
MW (SD)	3,45 (2,637)	2,83 (2,629)	
Woche 120			
n	11	11	
MW (SD)	3,64 (3,219)	2,47 (2,685)	
Woche 144 ⁽¹⁾			
n	11	10	
MW (SD)	3,10 (2,874)	2,21 (2,085)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144		
MWD (SE)	-1,91 (0,635)	0,29 (0,694)	
LS MWD (SE)	-1,43 (0,610)	0,22 (0,557)	
[95% KI]	[-2,62; -0,23]	[-0,88; 1,31]	
p-Wert	0,0193	0,6977	
Woche 168			
n	10	-	
MW (SD)	2,79 (2,145)	-	
Woche 192 ⁽²⁾			
n	10	-	
MW (SD)	3,45 (3,031)	-	
Veränderung von Baseline bis Wool	Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	-1,61 (0,570)	-	
LS MWD (SE)	-1,08 (0,577)	-	
[95% KI]	[-2,21; 0,06]	-	
p-Wert	0,0622	-	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schmerzinterferenz* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BPI Schmerzinterferenz* erhoben.

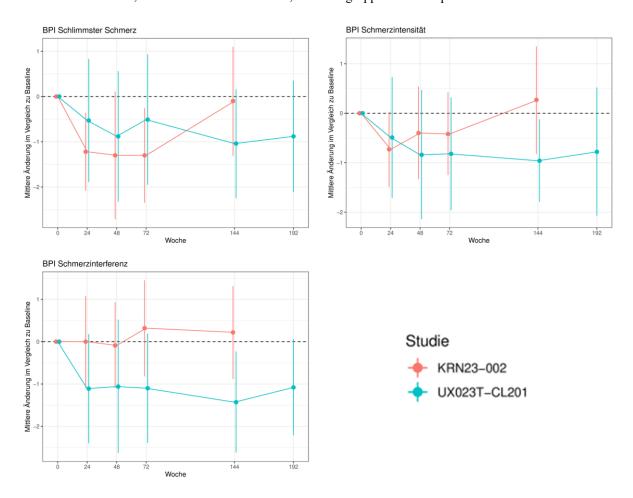


Abbildung 4-6: Mittelwerte für den Endpunkt Schmerzerhebung (*BPI Schlimmster Schmerz*, *BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz*) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002

TIO-Patienten leiden aufgrund der ausgeprägten Osteomalazie und den damit einhergehenden Knochendeformationen und (Pseudo-)Frakturen unter chronischen Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die auftretenden starken Schmerzen führen zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und einer stark verminderten Lebensqualität. Eine Besserung der Schmerzsymptomatik stellt damit langfristig neben der Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration ein wichtiges Therapieziel dar.

Zu Baseline lagen die Werte der TIO-Patienten in der Studie UX023T-CL201 für den *BPI Schlimmster Schmerz* bei 5,0, für die *BPI Schmerzintensität* bei 3,93 und für die *BPI Schmerzinterferenz* bei 4,40, was bei einer Skala von 0 – 10 jeweils einem moderaten Schmerz entspricht. In allen drei Domänen konnte bereits nach einer zwölf wöchigen Behandlung mit Burosumab eine Abnahme von Schmerzen beobachtet werden. Diese positive Entwicklung konnte über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden. Die durchschnittlichen Werte der einzelnen Scores lagen zu jedem Zeitpunkt unterhalb der erhobenen Werte zu Baseline (Tabelle 4-63, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65, Abbildung 4-6).

Die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 zeigten zu Baseline im Durchschnitt leicht niedrigere Scores in den erhobenen Endpunktkategorien: Der Score für den *BPI Schlimmster Schmerz* lag

bei 4,38, für die *BPI Schmerzintensität* bei 3,08 und für die *BPI Schmerzinterferenz* bei 2,45. Analog zur Studie UX023T-CL201 konnte auch in der Studie KRN23-002 nach wenigen Wochen eine Verbesserung der Schmerzausprägung unter Burosumab erzielt werden. Schon zu Woche 24 konnte der durchschnittliche Score für den *BPI Schlimmster Schmerz* signifikant auf 3,00 gesenkt werden (LS MWD: -1,25; p = 0,0056). Insgesamt konnte auch bis Woche 144 in dem Score *BPI Schlimmster Schmerz* eine Tendenz zur Abnahme beobachtet werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei den Scores *BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz* variierten die Ergebnisse ohne klar erkennbare Tendenz (Tabelle 4-63, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65, Abbildung 4-6).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz – Responder (%))* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BPI Schlimmster Schmerz – Responder (%)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
N*	14	13		
Woche 12				
N*	14	13		
n (%)	4 (28,6)	2 (15,4)		
Woche 24				
N*	14	12		
n (%)	5 (35,7)	5 (41,7)		
[95% KI]	[16,34; 61,24]	[19,33; 68,05]		
Woche 48				
N*	13	12		
n (%)	4 (30,8)	5 (41,7)		
[95% KI]	[12,68; 57,63]	[19,33; 68,05]		
Woche 72				
N*	12	12		
n (%)	5 (41,7)	7 (58,3)		
[95% KI]	[19,33; 68,05]	[31,95; 80,67]		
Woche 96				
N*	12	12		
n	4 (33,3)	2 (16,7)		
Woche 120				
N*	11 11			
n	5 (45,5)	4 (36,4)		

BPI Schlimmster Schmerz – Responder (%)	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 144 ⁽¹⁾				
N*	11	10		
n (%)	6 (54,5)	3 (30,0)		
[95% KI]	[28,01; 78,73]	[10,78; 60,32]		
Woche 168				
N*	10	-		
n	6 (60,0)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
N	10	-		
n	5 (50,0)	-		
[95% KI]	[23,66; 76,34]	-		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; N*: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; n: Anzahl der TIO-Patienten mit einer Abnahme von ≥ 30 % im Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz*; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

Die Berechnung des 95%-KI erfolgte mithilfe der Wilson-Score-Methode.

In der Studie UX023T-CL201 erreichten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Burosumab mehr als ein Drittel der TIO-Patienten (35,7 %) eine klinisch relevante Abnahme (≥ 30 %) des Endpunkts BPI Schlimmster Schmerz (95%-KI: [16,34; 61,24]). Die für den TIO-Patienten spürbare Abnahme der chronischen Schmerzen war auch langfristig unter Burosumab zu verzeichnen. Zu Woche 192, dem letztmaligen Erhebungszeitpunkt, bei dem noch mindestens 70 % der TIO-Patienten in der Studie waren, wurde die klinische Relevanzschwelle sogar von der Hälfte der TIO-Patienten erreicht (50 %; 95%-KI: [23,66; 76,34]) (Tabelle 4-66).

In der Studie KRN23-002 zählten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Burosumab 41,7 % der TIO-Patienten als Responder (95%-KI: [19,33; 68,05]). Zu Woche 144 konnten noch drei TIO-Patienten eine Abnahme von ≥ 30 % im Endpunkt BPI Schlimmster Schmerz erreichen (30 %, 95%-KI: [10,78; 60,32]) (Tabelle 4-66).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt BPI Schmerzintensität erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt BPI Schmerzintensität erhoben.

4.3.2.3.3.1.7 Fatigue – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX023T-CL201	Die Erhebung der <i>Fatigue</i> erfolgte anhand der Kurzform des BFI, einem patientenberichteten Fragebogen, der die Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. In insgesamt neun Items, die alle über eine Skala von 0 – 10 verfügen, wird sowohl die Schwere der Fatigue als auch der Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben abgefragt. Höhere Werte auf der Skala entsprechen dabei einer größeren Einschränkung durch die Fatigue. Die ersten drei Items dienen zur Beurteilung der Schwere der Fatigue, wobei die Frage 3 (BFI Schlimmste Fatigue) separat ausgewertet wird. Die restlichen sechs Items (Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Arbeit, Beziehungen zu anderen und Lebensfreude) werden zur Beurteilung der Fatigueinterferenz herangezogen. Alle neun Items zusammengefasst ergeben den Score <i>BFI Globale Fatigue</i> .
	In der Studie wurde die schlimmste Fatigue anhand der Frage 3, die Fatigueintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 1 – 3 und die Fatigueinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 4A – 4F ermittelt. Der BFI Globale Fatigue Score wurde aus den neun Fragen bestimmt. Die Erhebung des BFI erfolgte in beiden Studien während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten und zur EOS-Visite.
	Analysepopulation: TIO Analysis Set Statistisches Modell: Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt. Darstellung im Dossier:
	 Auswertungen zur mittleren Änderung der Endpunkte BFI Schlimmste Fatigue, BFI Fatigueintensität, BFI Fatigueinterferenz und BFI Globale Fatigue zu Woche 24, 48, 72 und 144, sowie zum Erhebungszeitpunkt, an dem die Endpunkte letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden sind.
KRN23-002	Die Erhebung der <i>Fatigue</i> erfolgte anhand der Kurzform des <i>BFI</i> , einem patientenberichteten Fragebogen, der die Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. In insgesamt neun Items, die alle über eine Skala von 0 – 10 verfügen, wird sowohl die Schwere der Fatigue als auch der Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben abgefragt. Höhere Werte auf der Skala entsprechen dabei einer größeren Einschränkung durch die Fatigue. Die ersten drei Items dienen zur Beurteilung der Schwere der Fatigue, wobei die Frage 3 (BFI Schlimmste Fatigue) separat ausgewertet wird. Die restlichen sechs Items (Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Arbeit, Beziehungen zu anderen und Lebensfreude) werden zur Beurteilung der Fatigueinterferenz herangezogen. Alle neun Items zusammengefasst ergeben den <i>BFI Globale Fatigue</i> .
	In der Studie wurde die schlimmste Fatigue anhand der Frage 3, die Fatigueintensität anhand des Mittelwerts der Fragen 1 – 3 und die Fatigueinterferenz anhand des Mittelwerts der Fragen 4A – 4F ermittelt. Der BFI Globale Fatigue Score wurde aus den neun Fragen bestimmt. Die Erhebung des BFI erfolgte in beiden Studien während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.
	Analysepopulation: Efficacy Analysis Set Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts Fatigue geplant. Post-hoc wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des

Studie	Operationalisierung
	entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.
	Darstellung im Dossier:
	 Auswertungen zur mittleren Änderung der Endpunkte BFI Schlimmste Fatigue, BFI Fatigueintensität, BFI Fatigueinterferenz und BFI Globale Fatigue zu Woche 24, 48, 72 und 144.

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Eine Einstufung des	Verzerrungspote	nzials auf Studier	nebene erfolgt nic	cht für einarmige	Studien.	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts *Fatigue* erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *Fatigue (BFI Schlimmste Fatigue)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BFI Schlimmste Fatigue	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline			
n	13	13	
MW (SD)	6,385 (2,8148)	3,538 (2,8756)	
Woche 12			
n	14	13	
MW (SD)	5,714 (3,2917)	3,538 (2,9893)	

UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Woche 24				
14	12			
5,071 (2,7306)	3,250 (3,0785)			
e 24				
-1,231 (0,5791)	-0,417 (0,4516)			
-1,29 (0,517)	-0,37 (0,442)			
[-2,30; -0,27]	[-1,24; 0,49]			
0,0127	0,4004			
13	12			
5,000 (3,7859)	3,333 (2,3868)			
e 48				
-0,833 (0,9115)	-0,333 (0,8196)			
-0,88 (0,846)	-0,29 (0,674)			
[-2,53; 0,78]	[-1,61; 1,03]			
0,3005	0,6686			
12	12			
4,583 (2,5030)	2,417 (2,3533)			
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
-1,636 (0,7660)	-1,250 (0,7894)			
-1,60 (0,621)	-1,21 (0,647)			
[-2,81; -0,38]	[-2,47; 0,06]			
0,0100	0,0625			
Woche 96				
12	12			
5,083 (2,6097)	3,583 (3,4499)			
Woche 120				
11 11				
5,364 (3,0748)	2,636 (2,3355)			
	N = 14 14 5,071 (2,7306) e 24 -1,231 (0,5791) -1,29 (0,517) [-2,30; -0,27] 0,0127 13 5,000 (3,7859) e 48 -0,833 (0,9115) -0,88 (0,846) [-2,53; 0,78] 0,3005 12 4,583 (2,5030) e 72 -1,636 (0,7660) -1,60 (0,621) [-2,81; -0,38] 0,0100 12 5,083 (2,6097)			

BFI Schlimmste Fatigue	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 144 ⁽¹⁾				
n	11	10		
MW (SD)	5,182 (2,5620)	2,900 (3,1429)		
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144			
MWD (SE)	-1,100 (0,6904)	-0,100 (0,5667)		
LS MWD (SE)	-0,94 (0,561)	-0,22 (0,575)		
[95% KI]	[-2,04; 0,16]	[-1,35; 0,90]		
p-Wert	0,0928	0,6985		
Woche 168				
n	10	-		
MW (SD)	4,300 (3,1640)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	5,100 (2,8067)	-		
Veränderung von Baseline bis Woche 192				
MWD (SE)	-1,111 (0,5386)			
LS MWD (SE)	-0,97 (0,421)	-		
[95% KI]	[-1,80; -0,15]	-		
p-Wert	0,0210	-		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Schlimmste Fatigue* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Schlimmste Fatigue* erhoben.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Fatigue (BFI Fatigueintensität)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BFI Fatigueintensität	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
n	13	13		
MW (SD)	6,205 (2,6124)	3,282 (2,7211)		
Woche 12				
n	14	13		
MW (SD)	4,429 (2,5900)	2,936 (2,0293)		
Woche 24				
n	14	12		
MW (SD)	4,619 (2,5482)	2,944 (2,8492)		
Veränderung von Baseline bis Woo	he 24			
MWD (SE)	-1,462 (0,5998)	-0,472 (0,4390)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,49 (0,526) [-2,52; -0,46] 0,0046	-0,40 (0,423) [-1,23; 0,43] 0,3459		
Woche 48				
n	13	12		
MW (SD)	4,359 (3,0168)	3,111 (2,3239)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	-1,389 (0,6014)	-0,306 (0,6428)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,32 (0,565) [-2,43; -0,22] 0,0190	-0,23 (0,523) [-1,26; 0,79] 0,6573		
Woche 72	Woche 72			
n	12	12		
MW (SD)	4,089 (2,4084)	2,472 (2,2584)		
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-1,879 (0,6313)	-0,944 (0,7093)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,83 (0,534) [-2,88; -0,79] 0,0006	-0,87 (0,568) [-1,98; 0,24] 0,1252		

BFI Fatigueintensität	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 96				
n	12	12		
MW (SD)	4,333 (2,1273)	3,153 (2,9657)		
Woche 120				
n	11	11		
MW (SD)	4,515 (2,7462)	2,470 (2,1302)		
Woche 144 ⁽¹⁾				
n	11	10		
MW (SD)	4,388 (2,3789)	2,433 (2,5726)		
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144			
MWD (SE)	-1,540 (0,6631)	-0,367 (0,4512)		
LS MWD (SE)	-1,45 (0,531)	-0,48 (0,461)		
[95% KI]	[-2,49; -0,41]	[-1,38; 0,42]		
p-Wert	0,0063	0,2984		
Woche 168				
n	10	-		
MW (SD)	3,383 (2,4558)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	4,133 (2,5444)	-		
Veränderung von Baseline bis Woche 192				
MWD (SE)	-1,741 (0,6004)	-		
LS MWD (SE)	-1,63 (0,437)	-		
[95% KI]	[-2,48; -0,77]	-		
p-Wert	0,0002			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Fatigueintensität* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt BFI Fatigueintensität erhoben.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für *Fatigue (BFI Fatigueinterferenz)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BFI Fatigueinterferenz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
n	13	13		
MW (SD)	5,333 (2,5990)	2,372 (2,5278)		
Woche 12				
n	14	13		
MW (SD)	3,845 (2,6854)	2,596 (2,5340)		
Woche 24				
n	14	12		
MW (SD)	3,679 (2,7319)	2,458 (3,2036)		
Veränderung von Baseline bis Woc	he 24	'		
MWD (SE)	-1,551 (0,7382)	-0,056 (1,0034)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,58 (0,653) [-2,86; -0,30] 0,0156	0,04 (0,884) [-1,69; 1,77] 0,9665		
Woche 48				
n	13	12		
MW (SD)	2,994 (3,2329)	2,500 (2,7771)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	-2,090 (0,6579)	-0,014 (0,6437)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,89 (0,668) [-3,20; -0,58] 0,0046	0,08 (0,575) [-1,05; 1,21] 0,8910		
Woche 72				
n	12	12		
MW (SD)	3,306 (2,9703)	1,972 (2,1983)		
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-1,803 (0,6816)	-0,542 (0,5117)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,59 (0,631) [-2,83; -0,35] 0,0117	-0,45 (0,396) [-1,23; 0,33] 0,2571		

BFI Fatigueinterferenz	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 96				
n	12	12		
MW (SD)	2,889 (2,4897)	2,910 (2,9019)		
Woche 120				
n	11	11		
MW (SD)	3,682 (3,4988)	1,977 (1,6211)		
Woche 144 ⁽¹⁾				
n	11	10		
MW (SD)	3,114 (2,4626)	2,167 (2,6989)		
Veränderung von Baseline bis Woche 144				
MWD (SE)	-1,908 (0,5761)	0,483 (0,8722)		
LS MWD (SE)	-1,68 (0,445)	0,22 (0,750)		
[95% KI]	[-2,55; -0,81]	[-1,25; 1,69]		
p-Wert	0,0002	0,7674		
Woche 168				
n	10	-		
MW (SD)	2,742 (2,3549)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	3,608 (3,3187)	-		
Veränderung von Baseline bis Woche 192				
MWD (SE)	-1,176 (0,6406)	-		
LS MWD (SE)	-1,25 (0,597)	-		
[95% KI]	[-2,42; -0,08]	-		
p-Wert	0,0365			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei $\geq 70\,\%$ der TIO-Patienten der Endpunkt BFI Fatigueinterferenz erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Fatigueinterferenz* erhoben.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für *Fatigue (BFI Globale Fatigue)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BFI Globale Fatigue	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Baseline				
n	13	13		
MW (SD)	5,624 (2,5356)	2,675 (2,4577)		
Woche 12				
n	14	13		
MW (SD)	4,040 (2,5656)	2,709 (2,3123)		
Woche 24				
n	14	12		
MW (SD)	3,989 (2,5668)	2,620 (3,0409)		
Veränderung von Baseline bis Woo	he 24			
MWD (SE)	-1,525 (0,6335)	-0,194 (0,7357)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,55 (0,562) [-2,65; -0,45] 0,0058	-0,13 (0,723) [-1,55; 1,29] 0,8576		
Woche 48				
n	13	12		
MW (SD)	3,470 (2,9970)	2,704 (2,5564)		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	-1,833 (0,5521)	-0,111 (0,5551)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,67 (0,565) [-2,77; -0,56] 0,0031	-0,05 (0,493) [-1,01; 0,92] 0,9249		
Woche 72	Woche 72			
n	12	12		
MW (SD)	3,565 (2,6740)	2,139 (2,1556)		
Veränderung von Baseline bis Woche 72				
MWD (SE)	-1,828 (0,6357)	-0,676 (0,5373)		
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	-1,65 (0,575) [-2,78; -0,53] 0,0040	-0,61 (0,433) [-1,46; 0,24] 0,1580		

BFI Globale Fatigue	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Woche 96				
n	12	12		
MW (SD)	3,370 (2,2832)	2,991 (2,9065)		
Woche 120				
n	11	11		
MW (SD)	3,960 (3,2066)	2,141 (1,7834)		
Woche 144 ⁽¹⁾				
n	11	10		
MW (SD)	3,532 (2,3675)	2,256 (2,6095)		
Veränderung von Baseline bis Woche 144				
MWD (SE)	-1,792 (0,5583)	0,200 (0,6510)		
LS MWD (SE)	-1,59 (0,446)	-0,02 (0,604)		
[95% KI]	[-2,46; -0,719	[-1,20; 1,17]		
p-Wert	0,0004	0,9786		
Woche 168				
n	10	-		
MW (SD)	2,956 (2,3557)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	3,783 (2,9312)	-		
Veränderung von Baseline bis Woch	Veränderung von Baseline bis Woche 192			
MWD (SE)	-1,364 (0,6016)	-		
LS MWD (SE)	-1,35 (0,507)	-		
[95% KI]	[-2,34, -0,36]	-		
p-Wert	0,0077 -			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Globale Fatigue* erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *BFI Globale Fatigue* erhoben.

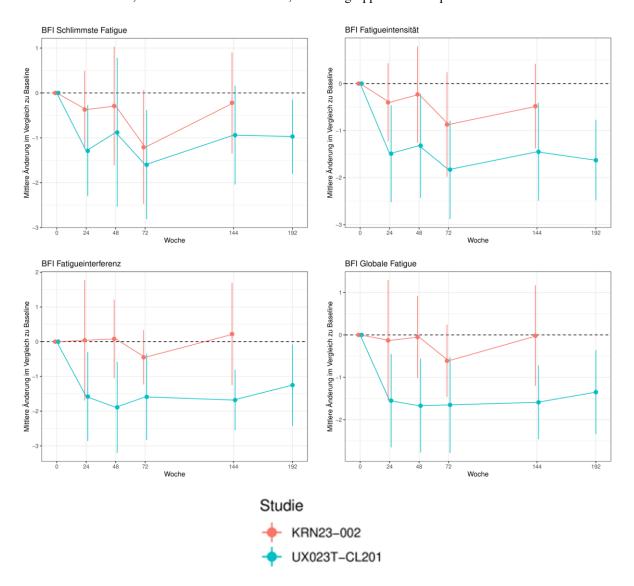


Abbildung 4-7: Mittelwerte für den Endpunkt Fatigue (BFI Schlimmste Fatigue, BFI Fatigueintensität, BFI Fatigueinterferenz und BFI Globale Fatigue) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002

Neben den Deformationen der Knochen und den damit verbunden Knochenschmerzen, leiden die TIO-Patienten unter einer abnehmenden Muskelkraft und anhaltenden Schwäche, was zur Ausbildung einer schweren Fatigue führt. In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 berichteten jeweils über 70 % der Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine starke Fatigue zu empfinden. Dies führt zu einer massiven Abnahme der Lebensqualität und schränkt die Teilnahme der TIO-Patienten an einem normalen Alltag stark ein.

Zu Baseline wiesen die TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 eine *BFI Schlimmste Fatigue* von durchschnittlich 6,385 auf und damit ein Ausmaß, dass nahe an der Grenze zu einer schwerwiegenden Fatigue liegt (im Allgemeinen definiert als BFI-Q3 \geq 7 [33]). Zu Woche 24 konnte eine signifikante Verbesserung der Fatigue in allen Endpunktkategorien festgestellt werden: Die mittlere adjustierte Änderung betrug für den Score *BFI Schlimmste Fatigue* -1,29 (p = 0,0127), für die *BFI Fatigueintensität* -1,49 (p = 0,0046), für die *BFI Fatigueinterferenz* -1,58 (p = 0,0156) und für die *BFI Globale Fatigue* -1,55 (p = 0,0058). Dieser positive Effekt

von Burosumab auf das Ausmaß der Fatigue wurde über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten. Zu keinem Zeitpunkt lagen die Werte auf dem Niveau wie zu Baseline. So konnte auch zu Woche 192 eine signifikante Verbesserung der *BFI Schlimmste Fatigue* (LS MWD: -0.97; p = 0.0210), der *BFI Fatigueintensität* (LS MWD: -1.63; p = 0.0002), der *BFI Fatigueinterferenz* (LS MWD: -1.25; p = 0.0365) und der *BFI Globale Fatigue* (LS MWD: -1.35; p = 0.0077) beobachtet werden (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70, Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72, Abbildung 4-7).

Bei den TIO-Patienten der Studie KRN23-002 war das Ausmaß an Fatigue geringer ausgeprägt. So wurde von den TIO-Patienten die *BFI Schlimmste Fatigue* mit einem Score von 3,538 bewertet, was einer moderaten Fatigue entspricht. Ein ähnliches Ausmaß an Fatigue zeigte sich auch anhand der Scores für die *BFI Fatigueintensität* (3,282), die *BFI Fatigueinterferenz* (2,372) und die *BFI Globale Fatigue* (2,675). Nichtsdestotrotz konnte über den Verlauf der Studie eine Abnahme der Fatiguesymptomatik festgestellt werden, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. So betrug zu Woche 144 der durchschnittliche Wert für die *BFI Schlimmste Fatigue* 2,900, für die *BFI Fatigueintensität* 2,433, für die *BFI Fatigueinterferenz* 2,167 und für die *BFI Globale Fatigue* 2,256, was jeweils eine Verbesserung zu Baseline darstellt (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70, Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72, Abbildung 4-7).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie Operationalisierung

UX023T-CL201

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie der SF-36v2 Fragebogen verwendet. Der SF-36v2 besteht aus insgesamt acht Dimensionen, die sich aus vier körperlichen Items (Körperliche Funktionsfähigkeit (PF), Körperliche Rollenfunktion (RF), Körperliche Schmerzen (BP) und Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)) sowie vier psychischen Items (Vitalität (VT), Soziale Funktionsfähigkeit (SF), Emotionale Rollenfunktion (RE) und Mentaler Gesundheitszustand (MH)) zusammensetzen. Zusätzlich werden die körperlichen und psychischen Items in je einer Summenskala zusammengefasst (Körperlicher Komponentenscore (PCS) und Psychischer Komponentenscore (MCS)).

Die Ergebnisse der Items werden pro Dimension bzw. Summenskala so transformiert, dass jeweils Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden können, wobei ein höherer Wert mit einer höheren Lebensqualität assoziiert ist. Anschließend werden die einzelnen Werte mittels T-Transformation transformiert. Als Bezugspunkt für die Transformation dienen die Werte der durchschnittlichen US-Bevölkerung, die einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 aufweisen. Dies erlaubt folgende Interpretation der erzielten T-Scores in der Studie: Erzielte Werte < 50 können als unterdurchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung interpretiert werden, erzielte Werte > 50 dementsprechend als überdurchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung.

Gemäß des Studienprotokolls wurde zur Bestimmung der MID der einzelnen Dimensionen ein Verteilungsmodel mit einer US-Stichprobe der Allgemeinbevölkerung verwendet. Die MID bezieht sich auf eine Verbesserung des Scores um die angegebene Anzahl an Punkten im Vergleich zu Baseline:

- PF \geq 3.5 Punkte
- RF \geq 3,2 Punkte
- BP \geq 4,5 Punkte
- GH \geq 5,7 Punkte
- VT \geq 5,5 Punkte
- SF \geq 5,0 Punkte
- RE \geq 3,8 Punkte
- MH \geq 5,5 Punkte
- $PCS \ge 3,1$ Punkte
- MCS \geq 3,8 Punkte

Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte in der Studie während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten und zur EOS-Visite.

Analysepopulation: TIO Analysis Set

<u>Statistisches Modell:</u> Die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "*compound symmetry*", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Darstellung im Dossier:

 Auswertungen zur mittleren Änderung aller Items des SF-36v2, sowie der zusammenfassenden k\u00f6rperlichen und psychischen Komponentenscores zu Woche 24, 48, 72 und 144, sowie zum Erhebungszeitpunkt, an dem die Endpunkte

	redizinisener Pauzen, medizinisener Zusatzhatzen, Fattentengrappen init therap, bedeutsamen Zusatzhatzen		
Studie	Operationalisierung		
	letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden sind.		
KRN23-002	Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie der SF-36v2 Fragebogen verwendet. Der SF-36v2 besteht aus insgesamt acht Dimensionen, die sich aus vier körperlichen Items (Körperliche Funktionsfähigkeit (PF), Körperliche Rollenfunktion (RF), Körperliche Schmerzen (BP) und Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)) sowie vier psychischen Items (Vitalität (VT), Soziale Funktionsfähigkeit (SF), Emotionale Rollenfunktion (RE) und Mentaler Gesundheitszustand (MH)) zusammensetzen. Zusätzlich werden die körperlichen und psychischen Items in je einer Summenskala zusammengefasst (Körperlicher Komponentenscore (PCS) und Psychischer Komponentenscore (MCS)).		
	Die Ergebnisse der Items werden pro Dimension bzw. Summenskala so transformiert, dass jeweils Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden können, wobei ein höherer Wert mit einer höheren Lebensqualität assoziiert ist. Anschließend werden die einzelnen Werte mittels T-Transformation transformiert. Als Bezugspunkt für die Transformation dienen die Werte der durchschnittlichen US-Bevölkerung, die einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 aufweisen. Dies erlaubt folgende Interpretation der erzielten T-Scores in der Studie: Erzielte Werte < 50 können als unterdurchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung interpretiert werden, erzielte Werte > 50 dementsprechend als überdurchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung.		
	Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte in der Studie während der Behandlungsphase zu Baseline und zu Woche 12, 24 und 48, sowie während der Extensionsphase alle 24 Wochen beginnend ab Woche 72 jeweils während der Studienvisiten.		
	Analysepopulation: Efficacy Analysis Set Statistisches Modell: Im Studienprotokoll der Studie KRN23-002 war prospektiv lediglich eine deskriptive Darstellung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität geplant. Post-hoc wurde für das vorliegende Dossier die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline mithilfe eines GEE-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.		
	 <u>Darstellung im Dossier:</u> Auswertungen zur mittleren Änderung aller Items des SF-36v2 zu Woche 24, 48, 72 und 144. 		

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – PCS)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – PCS ⁽¹⁾	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Baseline	Baseline				
n	14	-			
MW (SD)	32,81 (10,20)	-			
Woche 12					
n	14	-			
MW (SD)	32,26 (9,54)	-			
Woche 24					
n	14	-			
MW (SD)	36,92 (8,61)	-			
Veränderung von Baseline bis Woche 24					
MWD (SE)	4,11 (1,76)	-			
LS MWD (SE)	3,71 (1,42)	-			
[95% KI]	[0,92; 6,49]	-			
p-Wert	0,009	-			
Woche 48					
n	13	-			
MW (SD)	39,29 (10,33)	-			

$SF-36v2-PCS^{(1)}$	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13		
Veränderung von Baseline bis Woche 48				
MWD (SE)	6,02 (2,81)	-		
LS MWD (SE)	5,43 (2,33)	-		
[95% KI]	[0,86; 10,01]	-		
p-Wert	0,020	-		
Woche 72				
n	12	-		
MW (SD)	40,23 (9,36)	-		
Veränderung von Baseline bis W	Oche 72			
MWD (SE)	6,07 (2,31)	-		
LS MWD (SE)	5,63 (1,84)	-		
[95% KI]	[2,03; 9,22]	-		
p-Wert	0,002	-		
Woche 96				
n	12	-		
MW (SD)	37,35 (9,34)	-		
Woche 120				
n	11	-		
MW (SD)	39,95 (11,25)	-		
Woche 144				
n	10	-		
MW (SD)	42,04 (11,72)	-		
Veränderung von Baseline bis W	Oche 144			
MWD (SE)	8,03 (3,02)	-		
LS MWD (SE)	7,98 (2,40)	-		
[95% KI]	[3,28; 12,68]	-		
p-Wert	< 0,001	-		
Woche 168				
N	10	-		
MW (SD)	41,62 (8,03)	-		
Woche 192 ⁽²⁾				
n	10	-		
MW (SD)	40,23 (9,42)			

SF-36v2 – PCS ⁽¹⁾	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 192	
MWD (SE)	4,49 (3,12)	-
LS MWD (SE)	3,82 (2,49)	-
[95% KI]	[-1,06; 8,69]	-
p-Wert	0,125	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽²⁾ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *SF*-36v2 – *PCS* erhoben.

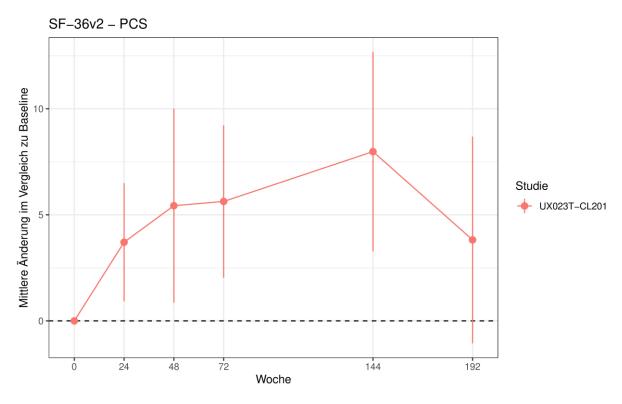


Abbildung 4-8: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – PCS) über den Verlauf der Studie UX023T-CL201

⁽¹⁾ Der Endpunkt SF-36v2 – PCS wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – PF)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – PF	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13			
Baseline	Baseline				
n	14	13			
MW (SD)	32,66 (9,84)	21,3 (19,67)			
Woche 12					
n	14	13			
MW (SD)	33,07 (8,73)	18,8 (20,20)			
Woche 24					
n	14	12			
MW (SD)	35,40 (9,28)	22,9 (20,90)			
Veränderung von Baseline bis Woch	e 24				
MWD (SE)	2,73 (1,87)	0,9 (2,81)			
LS MWD (SE)	2,29 (1,58)	0,78 (2,569)			
[95% KI]	[-0,81; 5.39]	[-4,25; 5,82]			
p-Wert	0,148	0,7601			
Woche 48					
n	13	12			
MW (SD)	36,49 (11,46)	23,4 (19,28)			
Veränderung von Baseline bis Woche 48					
MWD (SE)	3,09 (2,79)	1,5 (5,55)			
LS MWD (SE)	2,63 (2,51)	1,36 (4,717)			
[95% KI]	[-2,29; 7,55]	[-7,89; 10,60]			
p-Wert	0,295	0,7732			
Woche 72					
n	12	12			
MW (SD)	40,32 (9,09)	25,8 (20,61)			
Veränderung von Baseline bis Woche 72					
MWD (SE)	5,90 (2,48)	3,8 (4,08)			
LS MWD (SE)	5,53 (1,95)	3,72 (3,499)			
[95% KI]	[1,71; 9,35]	[-3,14; 10,58]			
p-Wert	0,005	0,2881			

SF-36v2 – PF	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Woche 96	Woche 96		
n	12	12	
MW (SD)	38,56 (9,21)	24,3 (21,12)	
Woche 120			
n	11	11	
MW (SD)	40,32 (10,83)	26,0 (22,54)	
Woche 144 ⁽¹⁾			
n	11	10	
MW (SD)	42,75 (10,56)	28,0 (22,75)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144		
MWD (SE)	8,00 (2,54)	5,0 (5,92)	
LS MWD (SE)	7,89 (2,00)	4,20 (4,735)	
[95% KI]	[3,96; 11,82]	[-5,08; 13,48]	
p-Wert	< 0,001	0,3753	
Woche 168			
n	10	-	
MW (SD)	42,02 (8,44)	-	
Woche 192 ⁽²⁾	Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	-	
MW (SD)	39,55 (8,03)	-	
Veränderung von Baseline bis Woche 192			
MWD (SE)	3,44 (2,70)	-	
LS MWD (SE)	3,02 (2,04)	-	
[95% KI]	[-0,99; 7,02]	-	
p-Wert	0,140	-	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-PF erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – PF erhoben.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – RP)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – RP	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline	Baseline		
n	14	13	
MW (SD)	33,58 (12,26)	30,5 (17,52)	
Woche 12			
n	14	13	
MW (SD)	34,86 (10,10)	30,8 (16,45)	
Woche 24			
n	14	12	
MW (SD)	38,71 (11,18)	31,8 (19,00)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 24		
MWD (SE)	5,13 (2,00)	1,4 (2,96)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	4,85 (1,74) [1,44; 8,26] 0,005	1,12 (3,219) [-5,19; 7,43] 0,7280	
Woche 48			
n	13	12	
MW (SD)	39,54 (13,81)	34,1 (20,98)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 48		
MWD (SE)	5,53 (3,12)	3,7 (4,22)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	5,00 (2,83) [-0,54; 10,53] 0,077	3,39 (4,179) [-4,80; 11,58] 0,4166	
Woche 72			
n	12	12	
MW (SD)	41,25 (12,32)	34,6 (19,62)	
Veränderung von Baseline bis Woche 72			
MWD (SE)	6,17 (2,55)	4,3 (6,21)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	5,87 (2,19) [1,58; 10,16] 0,007	3,95 (5,168) [-6,18; 14,08] 0,4443	

SF-36v2 – RP	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 96		
n	12	12
MW (SD)	38,63 (11,73)	34,1 (20,89)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	39,40 (13,90)	36,4 (19,08)
Woche 144 ⁽¹⁾		
n	10	11
MW (SD)	39,87 (14,52)	32,7 (19,24)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144	
MWD (SE)	5,84 (3,45)	5,8 (7,64)
LS MWD (SE)	5,53 (2,81)	4,86 (5,784)
[95% KI]	[0,02; 11,04]	[-6,48; 16,20]
p-Wert	0,049	0,4010
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	42,34 (10,96)	-
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	-
MW (SD)	41,66 (12,81)	-
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	5,16 (3,58)	-
LS MWD (SE)	5,03 (2,80)	-
[95% KI]	[-0,47; 10,52]	-
p-Wert	0,073	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-RP erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – RP erhoben.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – BP)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – BP	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline	Baseline		
n	14	13	
MW (SD)	39,22 (10,53)	35,89 (7,708)	
Woche 12			
n	14	13	
MW (SD)	39,19 (8,56)	38,48 (11,143)	
Woche 24			
n	14	12	
MW (SD)	40,51 (6,93)	45,22 (10,716)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 24		
MWD (SE)	1,30 (2,53)	8,94 (2,384)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	1,61 (1,65) [-1,62; 4,84] 0,328	8,61 (2,206) [4,28; 12,93] < 0,0001	
Woche 48			
n	13	12	
MW (SD)	42,95 (8,35)	41,28 (11,833)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 48		
MWD (SE)	3,66 (1,87)	5,01 (2,720)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	3,61 (1,48) [0,71; 6,51] 0,015	4,67 (2,513) [-0,25; 9,60] 0,0629	
Woche 72			
n	12	12	
MW (SD)	42,85 (9,29)	43,30 (11,170)	
Veränderung von Baseline bis Woche 72			
MWD (SE)	4,50 (3,02)	7,03 (2,398)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	3,86 (2,27) [-0,58; 8,30] 0,088	6,69 (2,236) [2,31; 11,07] 0,0028	

SF-36v2 – BP	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 96		
n	12	12
MW (SD)	41,50 (6,66)	43,20 (3,055)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	41,69 (9,36)	44,56 (11,615)
Woche 144 ⁽¹⁾		
n	11	10
MW (SD)	44,37 (9,97)	43,36 (11,142)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144	
MWD (SE)	6,01 (2,13)	6,49 (2,450)
LS MWD (SE)	5,40 (1,90)	4,70 (2,307)
[95% KI]	[1,68; 9,11]	[0,17; 9,22]
p-Wert	0,004	0,0418
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	44,74 (8,07)	-
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	-
MW (SD)	44,66 (10,36)	-
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	5,48 (3,81)	-
LS MWD (SE)	4,92 (2,81)	-
[95% KI]	[-0,58; 10,43]	-
p-Wert	0,080	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-BP erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – BP erhoben.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – GH)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – GH	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline	Baseline		
n	14	13	
MW (SD)	40,79 (9,68)	37,92 (9,688)	
Woche 12			
n	14	13	
MW (SD)	43,13 (8,82)	40,12 (10,594)	
Woche 24			
n	14	12	
MW (SD)	43,57 (8,12)	38,81 (8,256)	
Veränderung von Baseline bis Woch	Veränderung von Baseline bis Woche 24		
MWD (SE)	2,78 (2,55)	1,35 (2,446)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	2,38 (1,88) [-1,31; 6,07] 0,207	1,50 (1,880) [-2,18; 5,19] 0,4239	
Woche 48			
n	13	12	
MW (SD)	47,99 (9,56)	39,08 (9,549)	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 48		
MWD (SE)	6,98 (2,88)	1,63 (1,958)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	6,09 (2,28) [1,62; 10,56] 0,008	1,78 (1,735) [-1,62; 5,18] 0,3055	
Woche 72			
n	12	12	
MW (SD)	45,74 (9,09)	40,98 (7,308)	
Veränderung von Baseline bis Woche 72			
MWD (SE)	3,88 (2,45)	3,52 (1,904)	
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	3.45 (1.99) (-0.46, 7.36) 0.084	3,67 (1,346) [1,03; 6,31] 0,0064	

SF-36v2 – GH	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Woche 96	Woche 96		
n	12	12	
MW (SD)	43,32 (9,71)	40,66 (8,912)	
Woche 120			
n	11	11	
MW (SD)	46,23 (9,58)	39,66 (7,279)	
Woche 144 ⁽¹⁾			
n	11	10	
MW (SD)	45,62 (10,37)	38,63 (8,411)	
Veränderung von Baseline bis Woch	e 144		
MWD (SE)	2,98 (3,29)	1,46 (2,945)	
LS MWD (SE)	3,12 (2,64)	0,35 (2,287)	
[95% KI]	[-2,05; 8,29]	[-4,13; 4,83]	
p-Wert	0,237	0,8777	
Woche 168			
n	10	-	
MW (SD)	43,06 (9,74)	-	
Woche 192 ⁽²⁾			
n	10	-	
MW (SD)	41,77 (11,10)	-	
Veränderung von Baseline bis Woche 192			
MWD (SE)	-1,09 (3,59)	-	
LS MWD (SE)	-1,60 (2,94)	-	
[95% KI]	[-7,36; 4,15]	-	
p-Wert	0,585	-	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽¹⁾ Zu Woche 144 in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-GH erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – GH erhoben.

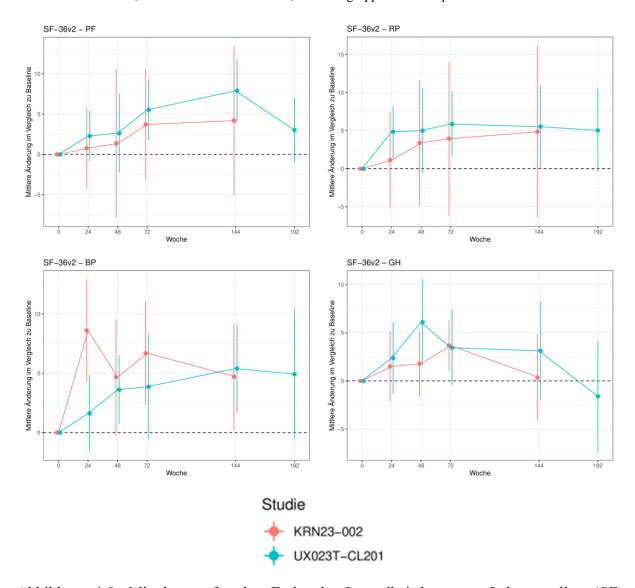


Abbildung 4-9: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*SF-36v2 – PF, SF-36v2 – RP, SF-36v2 – BP* und *SF-36v2 – GH*) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002

Tabelle 4-80: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – MCS)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – MCS ⁽¹⁾	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline	Baseline		
n	14	-	
MW (SD)	48,72 (10,94)	-	
Woche 12			
n	14	-	
MW (SD)	54,05 (10,37)	-	

SF-36v2 – MCS ⁽¹⁾	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 24		
n	14	-
MW (SD)	49,43 (11,75)	-
Veränderung von Baseline bis Woo	the 24	
MWD (SE)	0,72 (2,57)	-
LS MWD (SE)	1,07 (2,38)	-
[95% KI]	[-3,59; 5,73]	-
p-Wert	0,654	-
Woche 48		
n	13	-
MW (SD)	50,58 (11,63)	-
Veränderung von Baseline bis Woo	he 48	
MWD (SE)	1,55 (2,70)	-
LS MWD (SE)	1,37 (2,47)	-
[95% KI]	[-3,47; 6,22]	-
p-Wert	0,579	-
Woche 72		
n	12	-
MW (SD)	51,23 (14,56)	-
Veränderung von Baseline bis Woo	rhe 72	
MWD (SE)	3,24 (3,40)	-
LS MWD (SE)	2,60 (3,20)	-
[95% KI]	[-3,68; 8,87]	-
p-Wert	0,418	-
Woche 96		
n	12	-
MW (SD)	52,54 (11,43)	-
Woche 120		
n	11	-
MW (SD)	50,09 (10,20)	-
Woche 144		
n	10	-
MW (SD)	46,54 (10,82)	-

SF-36v2 – MCS ⁽¹⁾	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144		
MWD (SE)	0,39 (2,93)	-	
LS MWD (SE)	-0,85 (2,29)	-	
[95% KI]	[-5,34; 3,65]	-	
p-Wert	0,712	-	
Woche 168			
n	10	-	
MW (SD)	50,15 (9,56)	-	
Woche 192 ⁽²⁾			
n	10	-	
MW (SD)	48,66 (13,74)	-	
Veränderung von Baseline bis Woch	Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	-0,85 (3,51)	-	
LS MWD (SE)	0,55 (2,95)	-	
[95% KI]	[-5,23; 6,34]	-	
p-Wert	0,851	-	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: standard deviation (Standardabweichung) SE: standard error (Standardfehler); LsMean: Least Squares Means

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

⁽¹⁾ Der Endpunkt SF-36v2 – MCS wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei $\geq 70\,\%$ der TIO-Patienten der Endpunkt SF- 36v2-MCSerhoben.

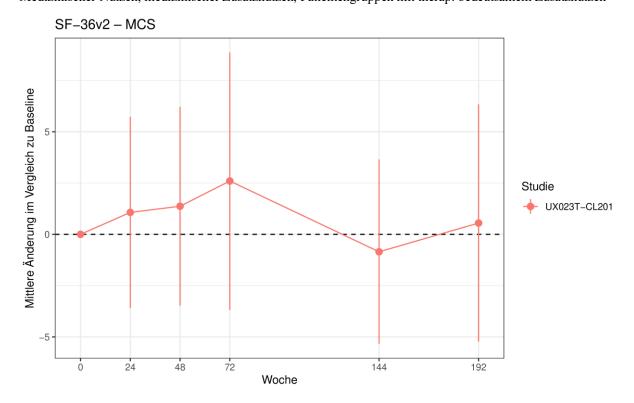


Abbildung 4-10: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2-MCS) über den Verlauf der Studie UX023T-CL201

Tabelle 4-81: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – VT)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – VT	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
Baseline			
n	14	13	
MW (SD)	40,93 (13,71)	45,0 (14,21)	
Woche 12			
n	14	13	
MW (SD)	44,75 (10,97)	44,6 (10,86)	
Woche 24			
n	14	12	
MW (SD)	46,87 (11,33)	48,5 (13,08)	
Veränderung von Baseline bis Woch	Veränderung von Baseline bis Woche 24		
MWD (SE)	5,94 (2,47)	3,6 (2,33)	
LS MWD (SE)	5,98 (1,96)	3,56 (1,991)	
[95% KI]	[2,13; 9,82]	[-0,34; 7,46]	
p-Wert	0,002	0,0736	

SF-36v2 – VT	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 48		
n	13	12
MW (SD)	47,34 (12,67)	43,6 (10,21)
Veränderung von Baseline bis W	oche 48	
MWD (SE)	5,48 (2,81)	-1,3 (2,47)
LS MWD (SE)	5,27 (2,42)	-1,31 (1,590)
[95% KI]	[0,52; 10,02]	[-4,43; 1,80]
p-Wert	0,030	0,4089
Woche 72	·	
n	12	12
MW (SD)	48,39 (12,12)	47,2 (10,57)
Veränderung von Baseline bis W	oche 72	
MWD (SE)	6,69 (3,21)	2,3 (2,27)
LS MWD (SE)	5,97 (2,51)	2,26 (1,487)
[95% KI]	[1,05; 10,89]	[-0,65; 5,18]
p-Wert	0,017	0,1282
Woche 96	·	
n	12	12
MW (SD)	49,13 (10,28)	45,9 (11,16)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	48,82 (13,49)	47,2 (12,15)
Woche 144 ⁽¹⁾	·	
n	11	10
MW (SD)	45,04 (12,77)	46,8 (8,21)
Veränderung von Baseline bis W	oche 144	
MWD (SE)	4,32 (3,03)	-0,6 (2,89)
LS MWD (SE)	3,05 (2,30)	-0,45 (1,937)
[95% KI]	[-1,47; 7,57]	[-4,25; 3,34]
p-Wert	0,186	0,8150
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	48,74 (14,01)	-

SF-36v2 – VT	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	-
MW (SD)	45,47 (13,74)	-
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	4,46 (3,87)	-
LS MWD (SE)	2,78 (2,85)	-
[95% KI]	[-2,81; 8,36]	-
p-Wert	0,330	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – SF)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – SF	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Baseline		
n	14	13
MW (SD)	41,94 (12,96)	32,3 (11,43)
Woche 12		
n	14	13
MW (SD)	44,09 (11,90)	41,4 (10,58)
Woche 24		
n	14	12
MW (SD)	43,73 (11,54)	43,4 (14,68)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 24	
MWD (SE)	1,79 (2,71)	11,5 (3,24)
LS MWD (SE)	2,02 (2,24)	11,45 (3,023)
[95% KI]	[-2,38; 6,41]	[5,52; 17,37]
p-Wert	0,369	0,0002

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei $\geq 70 \%$ der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-VT erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – VT erhoben.

SF-36v2 – SF	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 48		
n	13	12
MW (SD)	48,09 (10,41)	43,4 (13,59)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 48	
MWD (SE)	5,78 (3,15)	11,5 (4,29)
LS MWD (SE)	5,54 (2,48)	11,43 (3,816)
[95% KI]	[0,67; 10,40]	[3,95; 18,91]
p-Wert	0,026	0,0027
Woche 72		
n	12	12
MW (SD)	47,31 (13,35)	42,3 (14,86)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 72	
MWD (SE)	6,27 (3,09)	10,4 (2,74)
LS MWD (SE)	5,47 (2,74)	10,35 (2,691)
[95% KI]	[0,09; 10,85]	[5,07; 15,62]
p-Wert	0,046	0,0001
Woche 96		
n	12	12
MW (SD)	46,48 (8,51)	44,5 (12,37)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	46,40 (10,47)	42,1 (16,39)
Woche 144 ⁽¹⁾		
n	11	10
MW (SD)	45,03 (14,42)	47,9 (10,83)
Veränderung von Baseline bis Woch	ne 144	
MWD (SE)	4,10 (2,93)	13,8 (3,85)
LS MWD (SE)	3,22 (2,71)	14,12 (3,135)
[95% KI]	[-2,09; 8,54]	[7,97; 20,26]
p-Wert	0,235	< 0,0001
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	48,32 (9,69)	-

SF-36v2 – SF	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	•
MW (SD)	45,81 (14,19)	-
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	3,51 (2,99)	-
LS MWD (SE)	2,84 (2,62)	-
[95% KI]	[-2,29; 7,96]	-
p-Wert	0,278	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – RE)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – RE	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Baseline		
n	14	13
MW (SD)	40,00 (14,87)	39,9 (13,82)
Woche 12		
n	14	13
MW (SD)	47,46 (10,11)	47,1 (10,14)
Woche 24		
n	14	12
MW (SD)	41,25 (11,54)	43,5 (15,34)
Veränderung von Baseline bis Woche 24		
MWD (SE)	1,24 (2,60)	3,9 (5,37)
LS MWD (SE)	1,52 (1,98)	3,54 (4,096)
[95% KI]	[-2,36; 5,41]	[-4,49; 11,57]
p-Wert	0,442	0,3872

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-SF erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-SF erhoben.

SF-36v2 – RE	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 48		
n	13	12
MW (SD)	41,44 (14,01)	43,8 (12,57)
Veränderung von Baseline bis W	oche 48	
MWD (SE)	1,07 (3,16)	4,3 (3,47)
LS MWD (SE)	1,13 (2,72)	3,91 (2,969)
[95% KI]	[-4,20; 6,46]	[-1,91; 9,73]
p-Wert	0,677	0,1881
Woche 72		
n	12	12
MW (SD)	46,01 (12,37)	47,0 (12,45)
Veränderung von Baseline bis W	Toche 72	
MWD (SE)	6,96 (4,75)	7,5 (5,00)
LS MWD (SE)	6,15 (3,38)	7,10 (3,425)
[95% KI]	[-0,47; 12,76]	[0,39; 13,81]
p-Wert	0,069	0,0382
Woche 96		
n	12	12
MW (SD)	46,60 (13,29)	40,6 (13,71)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	43,83 (10,94)	43,4 (16,85)
Woche 144 ⁽¹⁾		
n	10	10
MW (SD)	40,50 (14,24)	42,1 (18,61)
Veränderung von Baseline bis W	oche 144	
MWD (SE)	3,48 (2,89)	1,7 (6,95)
LS MWD (SE)	2,10 (2,60)	1,07 (5,481)
[95% KI]	[-3,00; 7,20]	[-9,67; 11,81]
p-Wert	0,420	0,8453
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	45,03 (12,15)	-

SF-36v2 – RE	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	•
MW (SD)	43,63 (14,42)	•
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	2,44 (4,41)	-
LS MWD (SE) [95% KI] p-Wert	3,51 (3,47) [-3,30; 10,31] 0,312	- - -

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 – MH)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 – MH	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Baseline		
N	14	13
MW (SD)	50,31 (7,96)	48,1 (10,61)
Woche 12		
n	14	13
MW (SD)	52,18 (8,57)	50,8 (7,48)
Woche 24		
n	14	12
MW (SD)	49,75 (10,55)	52,4 (10,29)
Veränderung von Baseline bis Woch	e 24	
MWD (SE)	-0,56 (2,87)	4,4 (2,20)
LS MWD (SE)	-0,46 (2,54)	4,16 (1,993)
[95% KI]	[-5,44, 4,52]	[0,25; 8,06]
p-Wert	0,856	0,0370

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – RE erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei ≥ 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2-RE erhoben.

SF-36v2 – MH	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 48		
n	13	12
MW (SD)	50,67 (9,82)	49,1 (6,51)
Veränderung von Baseline bis Woch	e 48	
MWD (SE)	0,20 (2,91)	1,1 (2,82)
LS MWD (SE)	-0,32 (2,48)	0,83 (1,686)
[95% KI]	[-5,18; 4,55]	[-2,47; 4,14]
p-Wert	0,898	0,6220
Woche 72		
n	12	12
MW (SD)	50,00 (13,49)	50,2 (6,84)
Veränderung von Baseline bis Woch	e 72	
MWD (SE)	-0,87 (3,24)	2,2 (2,98)
LS MWD (SE)	-1,02 (3,10)	1,96 (1,842)
[95% KI]	[-7,10, 5,07]	[-1,65; 5,57]
p-Wert	0,744	0,2883
Woche 96		
n	12	12
MW (SD)	50,43 (9,78)	50,9 (7,80)
Woche 120		
n	11	11
MW (SD)	49,20 (10,28)	53,5 (8,34)
Woche 144 ⁽¹⁾		
n	11	10
MW (SD)	50,63 (7,98)	51,2 (7,27)
Veränderung von Baseline bis Woch	e 144	
MWD (SE)	-0,00 (2,82)	1,9 (2,98)
LS MWD (SE)	-0,17 (1,97)	2,04 (2,036)
[95% KI]	[-4,04; 3.70]	[-1,95; 6,03]
p-Wert	0,932	0,3158
Woche 168		
n	10	-
MW (SD)	49,30 (6,78)	-

SF-36v2 – MH	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Woche 192 ⁽²⁾		
n	10	1
MW (SD)	49,04 (9,87)	-
Veränderung von Baseline bis Woche 192		
MWD (SE)	-0,52 (2,94)	-
LS MWD (SE)	-1,24 (2,23)	-
[95% KI]	[-5,61; 3,14]	-
p-Wert	0,580	-

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); LsMean: *Least Squares Means*

GEE: In dem verwendeten GEE-Modell wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt.

 $^{^{(1)}}$ Zu Woche 144 wurde in der Studie KRN23-002 letztmalig bei $\geq 70\,\%$ der TIO-Patienten der Endpunkt SF-36v2 – MH erhoben.

 $^{^{(2)}}$ Zu Woche 192 wurde in der Studie UX023T-CL201 letztmalig bei \geq 70 % der TIO-Patienten der Endpunkt *SF-36v2 – MH* erhoben.

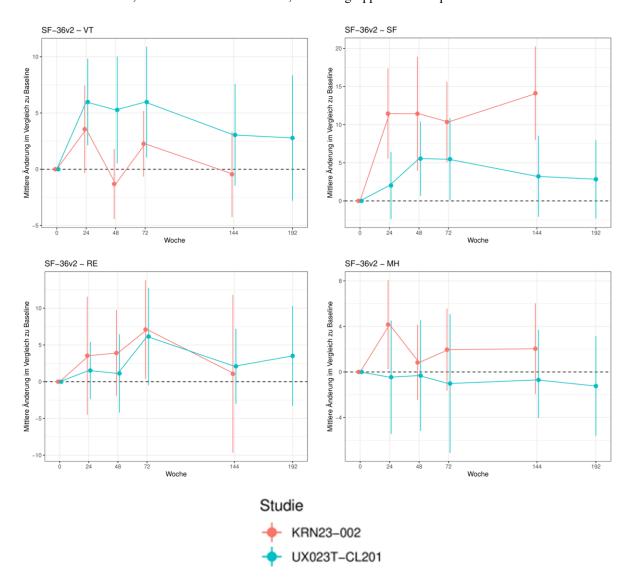


Abbildung 4-11: Mittelwerte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*SF-36v2 – VT, SF-36v2 – SF, SF-36v2 – RE* und *SF-36v2 – MH*) über den Verlauf der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002

Aufgrund der beschriebenen vielfältigen Symptome der TIO, wie Muskelschwäche, Muskelund Knochenschmerzen, Fatigue, Skelettdeformationen und einer beeinträchtigten Mobilität, ist die Lebensqualität der TIO-Patienten in hohem Maße beeinträchtigt. Diese verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt sich auch deutlich in den Ergebnissen der physischen und psychischen SF-36-Scores zu Baseline wider: Mit nur wenigen Ausnahmen, lagen die durchschnittlich erreichten Werte zu Baseline unter dem Mittelwert von 50. Dementsprechend war die durchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß der zugrundeliegenden Definition der T-Transformation niedriger als die der allgemeinen US-Bevölkerung.

In der Studie UX023T-CL201 konnte bei den TIO-Patienten im Verlauf der Studie unter der Burosumab-Behandlung für alle physischen Scores und in dem zusammengefassten *Physischen Komponentenscore* eine tendenzielle Verbesserung und somit eine Zunahme der Lebensqualität beobachtet werden (Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Auch in den vier psychischen Items

des SF-36v2 sowie in dem zusammengefassten *Psychischen Komponentenscore* wurden im Verlauf der Studie konsistente Ergebnisse erzielt, die über den Verlauf der Studie nur minimal schwankten und größtenteils innerhalb des Normbereich der allgemeinen US-Bevölkerung lagen (Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11).

Auch die TIO-Patienten der Studie KRN23-002 wiesen im Verlauf der Studie eine Zunahme der Lebensqualität auf. Analog zur Studie UX023T-CL201 verbesserten sich unter der Burosumab-Behandlung insbesondere die Scores der Items *Körperliche Funktionsfähigkeit* und *Körperliche Schmerzen*. Während sich in Ersterem der Wert von durchschnittlich 21,3 zu Baseline auf 28,0 erhöhte (LS MWD: 4,2; p = 0,3753) (Tabelle 4-76 und Abbildung 4-9) verbesserte sich der Wert des Items *Körperliche Schmerzen* signifikant von 35,9 zu Baseline auf 43,4 zu Woche 144 (LS MWD: 4,7; p = 0,0418) (Tabelle 4-78 und Abbildung 4-9). Der positive Effekt von Burosumab auf die Lebensqualität der TIO-Patienten zeigte sich auch anhand der vier abgefragten Items zur psychischen Gesundheit. Hervorzuheben ist hier das Item *Soziale Funktionsfähigkeit*, welches zu Baseline mit einem durchschnittlichen Wert von 32,3 bewertet wurde. Zu Woche 144 betrug der durchschnittliche Wert 47,9, was einer adjustierten mittleren Änderung von 14,1 entspricht, die mit p < 0,0001 statistisch signifikant war (Tabelle 4-82 und Abbildung 4-11).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.9 Sicherheit – weitere Untersuchungen

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

Studie Operationalisierung

UX023T-CL201

Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden gemäß MedDRA, v18.1 ab dem Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis einschließlich 12 Tage nach der letzten Gabe der Prüfsubstanz aufgezeichnet. In die Auswertung wurden jedoch nur UE eingeschlossen, die nach der erstmaligen Verabreichung der Prüfsubstanz (Burosumab) auftraten (*Treatment emergent adverse events* (TEAE)), um die Inzidenz, Häufigkeit und Schwere der TEAE sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung zu bewerten. UE, die zwischen dem Zeitpunkt der Einwilligung und der Baseline-Visite auftraten, wurden hierbei nicht berücksichtigt, da diese UE in keinem Bezug zur Behandlung mit der Prüfsubstanz standen und die objektive Beurteilung des Sicherheitsprofils beeinträchtigt hätten.

Die Dokumentation bestehender oder neu aufgetretener TEAE und der Begleitmedikation erfolgte kontinuierlich bei jeder Studienvisite und bei etwaigen Hausarztbesuchen. Dem Prüfarzt oblag dabei die Beurteilung der Schwere, der Kausalität und der Bedeutung jedes TEAE.

Schweregrad der TEAE

Der Prüfarzt schätzte die Schwere aller TEAE gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 ein, die wie folgt definiert sind:

- Mild (Grad 1): Jedes TEAE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.
- Moderat (Grad 2): Jedes TEAE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.
- Schwer (Grad 3): Jedes TEAE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, bei denen der Teilnehmer ein Risiko zu versterben hat.
- Tod (Grad 5): Ereignisse, die zum Tod führen

Kausalität der TEAE

Der Prüfarzt bewertete einen potenziellen Zusammenhang zwischen den TEAE in der Studie und der Prüfsubstanz. Hierzu dienen folgende Kategorien:

- <u>Definitiv nicht zusammenhängend</u>: Diese Kategorie bezieht sich auf TEAE, die eindeutig nicht mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen.
- Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Diese Kategorie gilt für TEAE, die wahrscheinlich durch andere Ursachen (z. B. Begleitmedikation(en), Begleiterkrankung(en)) aufgetreten sind.
- <u>Eventuell zusammenhängend</u>: Diese Kategorie bezieht sich auf TEAE, die möglicherweise mit der Studienmedikation/dem Verfahren zusammenhängen könnten.
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und ist nicht unwahrscheinlich.
- <u>Definitiv zusammenhängend</u>: Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation und keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische

Studie Operationalisierung

Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).

Schwerwiegende TEAE

Ein schwerwiegendes TEAE ist ein jegliches TEAE, das als Konsequenz zu einem der folgenden Ereignisse führt:

- Tod
- unmittelbare Lebensbedrohlichkeit
- stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung
- persistierende oder signifikante Einschränkung oder wesentliche Störung bzw. Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Krankenhausaufenthalte, die vor der Studienteilnahme geplant waren, wurden nicht als schwerwiegendes TEAE betrachtet. Krankenhausaufenthalte aufgrund von Vorerkrankungen, die nach Eintritt in die Studie geplant wurden, galten als schwerwiegende TEAE.

TEAE von besonderem Interesse

Als TEAE von besonderem Interesse waren in der Studie UX023T-CL201 folgende Ereignisse vordefiniert:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Hypersensibilität
- Hyperphosphatämie
- Ektopische Mineralisierung
- Restless-Legs-Syndrom

Analysepopulation: Full Analysis Set

Statistisches Modell: Es erfolgte keine statistische Auswertung des Endpunkts Sicherheit.

Darstellung im Dossier:

- Gesamtrate TEAE bis Studienende
- Gesamtrate schwerwiegende TEAE bis Studienende
- Gesamtrate schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) bis Studienende
- Gesamtrate nicht-schwere TEAE (CTCAE ≤ 2) bis Studienende
- Gesamtrate TEAE, die zum Tod führten bis Studienende
- Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von TEAE
- TEAE von besonderem Interesse
- TEAE bis Studienende nach SOC und PT
- Schwerwiegende TEAE bis Studienende nach SOC und PT
- Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) bis Studienende nach SOC und PT
- Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung	
KRN23-002	Die Erhebung des Endpunkts <i>Sicherheit</i> erfolgte nach obengenannter Operationalisierung ebenfalls in der Studie KRN23-002.	
	TEAE von besonderem Interesse	
	Als TEAE von besonderem Interesse waren in der Studie KRN23-002 folgende Ereignisse vordefiniert:	
	Reaktionen an der Injektionsstelle	
	Hypersensibilität	
	Hyperphosphatämie	
	Ektopische Mineralisierung	
	Funktionsstörung der Nebenschilddrüse	
	Analysepopulation: Safety Analysis Set	
	Statistisches Modell: Es erfolgte keine statistische Auswertung des Endpunkts Sicherheit.	
	Darstellung im Dossier:	
	Gesamtrate TEAE bis Studienende	
	 Gesamtrate schwerwiegende TEAE bis Studienende 	
	 Gesamtrate schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) bis Studienende 	
	 Gesamtrate nicht-schwere TEAE (CTCAE ≤ 2) bis Studienende 	
	 Gesamtrate TEAE, die zum Tod führten bis Studienende 	
	 Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von TEAE 	
	TEAE von besonderem Interesse	
	 TEAE bis Studienende nach SOC und PT 	
	 Schwerwiegende TEAE bis Studienende nach SOC und PT 	
	 Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) bis Studienende nach SOC und PT 	
	Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT	

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX023T-CL201	_a	nein	ja	ja	ja	hoch
KRN23-002	_a	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes *Sicherheit* erfolgt patientenberichtet sowie basierend auf Laborparametern. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit – Gesamtraten unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
	n (%)	n (%)
Jegliche TEAE	14 (100)	12 (92)
Schwerwiegende TEAE	8 (57)	6 (46)
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3)	8 (57)	6 (46)
Nicht-schwere TEAE (CTCAE ≤ 2)	6 (43)	6 (46)
TEAE, die zum Tod führten	2 (14)	0 (0)
Therapieabbrüche aufgrund von TEAE	0 (0)	1 (8)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; TEAE: Treatment emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Die erhobenen Daten zu den unerwünschten Ereignissen aus den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 belegen die Sicherheit von Burosumab bei der Langzeitbehandlung der TIO.

Insgesamt traten bei allen Studienteilnehmern der Studie UX023T-CL201 mindestens ein TEAE auf, in der Studie KRN23-002 dokumentierten 92 % der Studienteilnehmer mindestens ein TEAE. Die Mehrzahl der TEAE wurde in beiden Studien als leicht bis moderat eingestuft. Schwere TEAE (CTCAE≥3) traten in der Studie UX023T-CL201 bei 57 % der Studienteilnehmer auf, in der Studie KRN23-002 bei 46 %. Das häufigste berichtete schwere TEAE war dem SOC "Neubildung" zuzuordnen; das häufigste PT in diesem Zusammenhang war "Progression einer Neubildung" bei insgesamt drei TIO-Patienten (Tabelle 4-89). Im Verlauf der Studie UX023T-CL201 traten zwei TEAE auf, die zum Tod führten. Hierbei handelte es sich in einem Fall um einen Herzstillstand, in dem anderen Fall um Multiorganversagen infolge eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Keines der schweren TEAE, schwerwiegenden TEAE bzw. TEAE mit Todesfolge stand im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. Die gute Verträglichkeit von Burosumab wird durch die Tatsache unterstrichen, dass lediglich ein Studienteilnehmer die Studien aufgrund eines TEAE vorzeitig abbrach. Auch dieses TEAE stand nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. (Tabelle 4-86 und Tabelle 4-93).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für *Sicherheit –TEAE nach SOC und PT* aus der Studie UX023T-CL201

TEAE nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 2 Patienten)	UX023T- CL201 N = 14
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (100,0)
Diarrhö	6 (42,9)
Übelkeit	5 (35,7)
Erbrechen	5 (35,7)
Obstipation	4 (28,6)
Abdominalschmerz	3 (21,4)
Abdominale Beschwerden	2 (14,3)
Bauch aufgetrieben	2 (14,3)
Schmerzen Unterbauch	2 (14,3)
Zahnschmerzen	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (100,0)
Infektion der oberen Atemwege	7 (50,0)
Nasopharyngitis	5 (35,7)
Harnwegsinfektion	4 (28,6)
Bronchitis	3 (21,4)
Grippe	3 (21,4)
Zahnabszess	2 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (100,0)
Arthralgie	9 (64,3)
Schmerz in einer Extremität	9 (64,3)
Rückenschmerzen	5 (35,7)
Muskelspasmen	5 (35,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4 (28,6)
Myalgie	4 (28,6)
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	3 (21,4)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	3 (21,4)
Knochenläsion	2 (14,3)
Knochenschmerzen	2 (14,3)
Exostose	2 (14,3)
Gelenkschwellung	2 (14,3)
Nackenschmerzen	2 (14,3)

TEAE nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 2 Patienten)	UX023T- CL201 N = 14
	N - 14
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (85,7)
Sturz	4 (28,6)
Kontusion	3 (21,4)
Bänderzerrung	3 (21,4)
Schmerzen während eines Eingriffes	3 (21,4)
Fraktur des Fußes	2 (14,3)
Rippenfraktur	2 (14,3)
Zahnfraktur	2 (14,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (85,7)
Progression einer Neubildung	5 (35,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (85,7)
Husten	7 (50,0)
Nasenverstopfung	3 (21,4)
Schmerzen im Oropharynx	3 (21,4)
Pulmonale Raumforderung	3 (21,4)
Atemwegkongestion	3 (21,4)
Akute respiratorische Insuffizienz	2 (14,3)
Dyspnoe	2 (14,3)
Kongestion der oberen Atemwege	2 (14,3)
Untersuchungen	11 (78,6)
Amylase erhöht	4 (28,6)
Renale Kreatininclearance vermindert	2 (14,3)
Lipase erhöht	2 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (71,4)
Schmerz	4 (28,6)
Ermüdung	3 (21,4)
Ödem peripher	3 (21,4)
Asthenie	2 (14,3)
Schüttelfrost	2 (14,3)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (14,3)
Fieber	2 (14,3)

Treatzinisener rvazen, meatzinisener Zasatzinatzen, rationengrappen inte therap, bedeutsamen ze	
TEAE nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 2 Patienten)	UX023T- CL201 N = 14
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (64,3)
Hypomagnesiämie	3 (21,4)
Vitamin-D-Mangel	3 (21,4)
Appetit vermindert	2 (14,3)
Hyperglykämie	2 (14,3)
Hyperphosphatämie	2 (14,3)
Hypokalzämie	2 (14,3)
Hypokaliämie	2 (14,3)
Hypophosphatämie	2 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (64,3)
Syndrom der ruhelosen Beine	3 (21,4)
Schwindelgefühl	2 (14,3)
Kopfschmerzen	2 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (64,3)
Ausschlag	3 (21,4)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (50,0)
Schlaflosigkeit	4 (28,6)
Angst	2 (14,3)
Depression	2 (14,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (50,0)
Akute Nierenschädigung	3 (21,4)
Nephrolithiasis	2 (14,3)
Gefässerkrankungen	5 (35,7)
Hypertonie	4 (28,6)
Hypotonie	2 (14,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (28,6)
Anämie	2 (14,3)
Herzerkrankungen	4 (28,6)
Herzstillstand	2 (14,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (28,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (14,3)
Tinnitus	2 (14,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (14,3)

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-88: Ergebnisse für *Sicherheit – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT* aus der Studie UX023T-CL201

FOC PT Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Progression einer Neubildung Lungenmetastasen Ovarialkrebs Fumorkompression Herzerkrankungen Herzstillstand Pulslose elektrische Aktivität Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Aszites n (%) (%) (%) (%) (%) (%) (%) (%)	1,0) 3,6) 1) 1) 1) 1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Progression einer Neubildung Lungenmetastasen Ovarialkrebs Tumorkompression Herzerkrankungen Herzerkrankungen Herzstillstand Pulslose elektrische Aktivität Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 7 (50 4 (28 1 (7,1 1 (7,1 2 (14	3,6) 1) 1) 1) 4,3)
Progression einer Neubildung Lungenmetastasen 1 (7,1 Ovarialkrebs Tumorkompression Herzerkrankungen Herzstillstand Pulslose elektrische Aktivität Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 4 (28 1 (7,1 1 (7,1 2 (14 2	3,6) 1) 1) 1) 4,3)
Lungenmetastasen 1 (7,1 Ovarialkrebs Tumorkompression 1 (7,1 Herzerkrankungen 2 (14 Pulslose elektrische Aktivität Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 1 (7,1 2 (14	1) 1) 1) 1,3) 4,3)
Dvarialkrebs 1 (7,1) Tumorkompression 1 (7,1) Herzerkrankungen 2 (14 Pulslose elektrische Aktivität 2 (14 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	1) 1) 4,3)
Tumorkompression 1 (7,1) Herzerkrankungen 2 (14 Herzstillstand 2 (14 Pulslose elektrische Aktivität 1 (7,1) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	1)
Herzerkrankungen 2 (14 Herzstillstand 2 (14 Pulslose elektrische Aktivität 1 (7,1 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	4,3) 4,3)
Herzstillstand 2 (14 Pulslose elektrische Aktivität 1 (7,1 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	,3)
Pulslose elektrische Aktivität 1 (7,1 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 2 (14	1)
	,
Aszites 1 (7.)	,3)
- (/)-	1)
Pankreatitis 1 (7,1	1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen 2 (14	,3)
Septischer Schock 1 (7,1	
Sialadenitis 1 (7,1	1)
Zahnabszess 1 (7,1	1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums 2 (14	,3)
Akute respiratorische Insuffizienz 2 (14	,3)
Pickwick Syndrom 1 (7,1	1)
Pleuraerguss 1 (7,1	1)
Lungenembolie 1 (7,1	1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort 1 (7,1	1)
Multiorganversagen 1 (7,1	1)
Leber- und Gallenerkrankungen 1 (7,1	1)
Cholangitis 1 (7,1	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 1 (7,1	1)
Hypophosphatämie 1 (7,1	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen 1 (7,1	1)
Rheumatoide Arthritis 1 (7,1	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege 1 (7,1	1)
Akute Nierenschädigung 1 (7,1	

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – Schwere TEAE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT aus der Studie UX023T-CL201

Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT	UX023T- CL201 N = 14
SOC PT	n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (35,7)
Progression einer Neubildung	3 (21,4)
Lungenmetastasen	1 (7,1)
Tumorkompression	1 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (14,3)
Dysphagie	1 (7,1)
Pankreatitis	1 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (14,3)
Asthenie	1 (7,1)
Generalisiertes Ödem	1 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (14,3)
Septischer Schock	1 (7,1)
Sialadenitis	1 (7,1)
Zahnabszess	1 (7,1)
Harnwegsinfektion	1 (7,1)
Untersuchungen	2 (14,3)
Lipase erhöht	1 (7,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (14,3)
Hyponatriämie	1 (7,1)
Hypophosphatämie	1 (7,1)
Metabolische Azidose	1 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (14,3)
Akute respiratorische Insuffizienz	2 (14,3)
Hämothorax	1 (7,1)
Pickwick Syndrom	1 (7,1)
Pleuraerguss	1 (7,1)
Lungenembolie	1 (7,1)
Respiratorische Azidose	1 (7,1)
Gefässerkrankungen	2 (14,3)
Hypotonie	2 (14,3)
Tiefe Venenthrombose	1 (7,1)
Vasodilatation	1 (7,1)

Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT	UX023T- CL201 N = 14
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (7,1)
Koagulopathie	1 (7,1)
Herzerkrankungen	1 (7,1)
Herzstillstand	1 (7,1)
Pulslose elektrische Aktivität	1 (7,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (7,1)
Gallengangsstein	1 (7,1)
Cholangitis	1 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (7,1)
Bandruptur	1 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (7,1)
Rheumatoide Arthritis	1 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,1)
Lähmung des VI. Hirnnervs	1 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,1)
Akute Nierenschädigung	1 (7,1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Sicherheit -TEAE nach SOC und PT aus der Studie KRN23-002

TEAE nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 2 Patienten)	KRN23-002 N = 13
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (15,4)
Augenerkrankungen	4 (30,8)
Katarakt	2 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (69,2)
Obstipation	2 (15,4)
Karies	2 (15,4)
Übelkeit	2 (15,4)
Dickdarmpolyp	2 (15,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (30,8)
Ermüdung	3 (23,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (23,1)

TEAE nach SOC und PT (für SOC und PT bei ≥ 2 Patienten)	KRN23-002 N = 13
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (76,9)
Nasopharyngitis	8 (61,5)
Zystitis	2 (15,4)
Herpes zoster	2 (15,4)
Grippe	2 (15,4)
Septischer Schock	2 (15,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (53,8)
Kontusion	3 (23,1)
Zahnfraktur	2 (15,4)
Untersuchungen	3 (23,1)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (15,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (30,8)
Diabetes mellitus Typ 2	3 (23,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (69,2)
Arthralgie	3 (23,1)
Myalgie	2 (15,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (15,4)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (46,2)
Kopfschmerzen	3 (23,1)
Schwindelgefühl	2 (15,4)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (15,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (53,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (15,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (30,8)
Ekzem	3 (23,1)
Ausschlag	2 (15,4)
Gefässerkrankungen	2 (15,4)

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-91: Ergebnisse für *Sicherheit – Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT* aus der Studie KRN23-002

Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT	KRN23- 002 N = 13
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (15,4)
Dickdarmpolyp	2 (15,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)
Septischer Schock	2 (15,4)
Gastroenteritis	1 (7,7)
Herpes zoster	1 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (7,7)
Gichtarthritis	1 (7,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (7,7)
Meningiom	1 (7,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (7,7)
Depression	1 (7,7)

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Sicherheit – Schwere TEAE (CTCAE \geq 3) nach SOC und PT aus der Studie KRN23-002

Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT	KRN23- 002 N = 13
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (15,4)
Dickdarmpolyp	2 (15,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (7,1)
Leberfunktion anomal	1 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)
Herpes zoster	1 (7,7)
Septischer Schock	2 (15,4)
Gastroenteritis	1 (7,7)
Akute Pyelonephritis	1 (7,7)

Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT	KRN23- 002 N = 13
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (14,3)
Septischer Schock	1 (7,1)
Sialadenitis	1 (7,1)
Zahnabszess	1 (7,1)
Harnwegsinfektion	1 (7,1)
Untersuchungen	1 (7,1)
Phosphor im Blut erniedrigt	1 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (7,1)
Gichtarthritis	1 (7,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (7,1)
Meningiom	1 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (7,1)
Depression	1 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (15,4)
Chronische Nierenerkrankung	1 (7,7)
Akute Nierenschädigung	1 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (7,1)
Asthma	1 (7,1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-93: Ergebnisse für *Sicherheit –Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT* aus der Studie KRN23-002

Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOC und PT	KRN23- 002 N = 13
SOC	n (%)
PT	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,1)
Chronische Nierenerkrankung	1 (7,1)

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TEAE von besonderem Interesse	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
	Anzahl Patienten, n (%)	Anzahl Patienten, n (%)
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (29)	2 (15)
Hypersensibilität	4 (29)	5 (38)
Hyperphosphatämie	2 (14)	1 (8)
Ektopische Mineralisierung	4 (29)	2 (15)
Restless-Legs-Syndrom	3 (21)	- (-) ⁽¹⁾
Funktionsstörung der Nebenschilddrüse	- (-) ⁽²⁾	0 (0)

N: Anzahl der TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; TEAE: *Treatment emergent adverse event* (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); %: Anteil von N.

Die präspezifizierten TEAE von besonderem Interesse traten nur bei wenigen Studienteilnehmern auf und waren jeweils von mildem bis moderaten Schweregrad. Hyperphosphatämien waren bei insgesamt drei Studienteilnehmern (UX023T-CL201 und KRN23-002) zu beobachten, ließen sich jedoch durch eine Dosisreduktion leicht beheben. Ektopische Mineralisierungen, die zu den bekannten therapieassoziierten Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution zählen, traten während des Beobachtungszeitraums bei vier Studienteilnehmern der Studie UX023T-CL201 auf. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei drei der vier Studienteilnehmer bereits vor Studienbeginn eine Nephrolithiasis bzw. Hyperkalzämie vorlag. Die ektopischen Mineralisierungen bildeten sich bei drei der vier TIO-Patienten ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück. Vier TIO-Patienten der Studie UX023T-CL201 berichteten von einer Reaktion an der Injektionsstelle, vier TIO-Patienten von einer Hypersensibilität. Darüber hinaus wurde bei drei TIO-Patienten das TEAE Restless-Legs-Syndrom beobachtet (Tabelle 4-94).

In der Studie KRN23-002 war das am häufigsten beobachtete TEAE von besonderem Interesse eine Hypersensibilität (38 % der TIO-Patienten), das charakteristisch für ein Proteintherapeutikum ist und zu dem erwarteten Nebenwirkungsprofil einer Burosumab-Behandlung zählt. Ektopische Mineralisierungen traten bei zwei Studienteilnehmern der Studie KRN23-002 auf und bildeten sich ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück. Zwei Studienteilnehmer berichteten von Reaktionen an der Injektionsstelle. Eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüse wurde bei keinem Studienteilnehmer festgestellt (Tabelle 4-94).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Studienergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

⁽¹⁾ Endpunkt wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.

⁽²⁾ Endpunkt wurde in der Studie UX023T-CL201 nicht erhoben.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Bei den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 handelt es sich um einarmige Studien der Phase II mit einer geringen Stichprobengröße. Die formalen Anforderungen zur Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) werden nicht erfüllt, sodass auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Datenquelle
UX023T-CL201	Studienbericht [32]
	Studienregistereinträge [13, 40]
	Studienpublikationen [5]
KRN23-002	Studienbericht [42]
	Studienregistereinträge [14, 41]
	Studienpublikationen [11]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Burosumab ist die erste spezifisch für die Behandlung der TIO zugelassene Therapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde Burosumab durch das COMP am 16.04.2018 als *Orphan Drug* eingestuft. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen für *Orphan Drugs* nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Diese Sonderregelung entfällt, sobald der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenkasse zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro überschritten hat. Die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wurde für den Wirkstoff Burosumab in dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet XLH im Jahr 2021 überschritten. Aufgrund dessen sieht es die Verfahrensordnung des G-BA vor, dass für das neu zugelassene Anwendungsgebiet TIO, trotz der Seltenheit der Erkrankung, Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu erbringen sind.

Bedingt durch das seltene Auftreten der TIO ist die verfügbare Evidenz stark limitiert. Die pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei TIO stellen weltweit die ersten prospektiven Studien im Anwendungsgebiet dar. Es handelt sich um offene, einarmige multizentrische Phase-II-Studien von hoher Planungs- und Durchführungsqualität. Die Studien entsprechen damit gemäß der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Die Ergebnisse der Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie wurde aus verschiedenen Gründen als nicht möglich erachtet. Im Wesentlichen ist dies durch das seltene Auftreten der TIO bedingt: Weltweit wurden bisher weniger als 1.000 Fallberichte von TIO-Patienten publiziert [4]. Bei dem Großteil dieser Patienten ist der ursächliche (mesenchymale) Tumor lokalisierbar und durch eine Operation vollständig resezierbar. Die Zulassung von Burosumab erstreckt sich jedoch ausschließlich auf TIO-Patienten mit nicht resezierbaren oder nicht lokalisierbaren Tumoren, wodurch die infrage kommende Patientenpopulation und somit auch die Anzahl an potenziellen Studienteilnehmern zusätzlich eingeschränkt wird. Des Weiteren existieren für die Behandlung der TIO keine Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen mit ausreichender Evidenz. Aufgrund fehlender Therapieoptionen wurde bislang versucht den chronischen Phosphatverlust durch eine Phosphatsubstitution zu kompensieren. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz hat sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet, die Wirksamkeit wurde jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Anhand der wenigen Fallberichte bzw. Fallreihen zu Patienten mit TIO, für die eine kurative Resektion nicht infrage kommt, zeigt sich, dass trotz einer über Jahre fortgeführten Phosphatsubstitution die Hypophosphatämie nicht behoben werden kann und die

hohe Krankheitslast bestehen bleibt [45, 46]. Dies wird auch anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studien KRN23-002 und UX023T-CL201 ersichtlich [5, 11, 32, 42]. So wiesen ausnahmslos alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn schwere Folgeerkrankungen der TIO auf, die mit starken Knochenschmerzen, einer ausgeprägten Fatigue und starker Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergingen. Da diese Studienteilnehmer somit offensichtlich nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen, wäre es weder wissenschaftlich noch ethisch vertretbar gewesen, diese weiterhin mit einer nachweislich unwirksamen Therapie im Vergleichsarm zu behandeln.

Die im Dossier dargestellten Endpunkte der vorgelegten Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 sind grundsätzlich valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die erhobenen Endpunkte Serumphosphat-Konzentration, Phosphatrückresorption und Knochengesundheit sind aufgrund der beschriebenen Operationalisierung von hoher Aussagekraft. Da die Patienten diese wichtigen Endpunkte nicht selbst beeinflussen können, weisen sie trotz des einarmigen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Ergänzend ist zu beachten, dass sich diese Parameter bei den TIO-Patienten, die vor Studieneinschluss bereits über Jahre an den schweren Folgen der Hypophosphatämie litten, in Abwesenheit einer klinisch wirksamen Intervention nicht spontan verbessern. Folglich wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte durch das einarmige Studiendesign nicht reduziert. Die Endpunkte Gehfähigkeit, körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzerhebung, Fatigue und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns tendenziell als verzerrt anzusehen. Um das Risiko einer potenziellen Verzerrung jedoch möglichst gering zu halten, wurden standardisierte Messverfahren eingesetzt und das Studienpersonal einheitlich geschult. Für keinen der erhobenen Endpunkte liegen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wird mit "Anhaltspunkt" bewertet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden Nachweise zum medizinischen Nutzen von Burosumab aus den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 die beste Evidenz im Anwendungsgebiet TIO darstellen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT erfüllen die pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 formal nicht die Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Die im Dossier dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab sind daher nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Burosumab gemäß § 35a SGB V zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren.

Da bis auf die beiden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 keine weiteren prospektiven Studien im Anwendungsgebiet vorliegen, werden diese zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Burosumab herangezogen. Die Langzeitdaten, die den medizinischen Nutzen von Burosumab zur Behandlung der TIO belegen, sind im ersten Teil dieses Abschnitts aufgeführt.

Obwohl aufgrund des Studiendesigns eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Burosumab formal nicht möglich ist, zeigen die Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. Die Begründung hierfür wird im zweiten Teil des Abschnitts ausführlich erläutert.

Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Burosumab

In der Tabelle 4-95 sind die Ergebnisse der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der Ergebnisse aus UX023T-CL201 und KRN23-002

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Morbidität		
Serumphosphat		
Serumphosphat-Konzentration (mmol/l)		
n	10	9
LS MWD (SE)	0,38 (0,065)	0,46 (0,039)
[95% KI]	[0,25; 0,51]	[0,38; 0,54]
p-Wert	< 0,001	< 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 0,81 mmol/l)		
n	10	9
n* (%)	6 (60)	7 (77,8)
Phosphatrückresorption		
TmP/GFR (mg/dl)		
n	10	9(1)
LS MWD (SE)	1,07 (0,29)	1,47 (0,181)
[95% KI]	[0,51; 1,63]	[1,11; 1,82]
p-Wert	< 0,001	< 0,001
Knochengesundheit		
Osteoidvolumen/Knochenvolumen OV/BV (%)(2,3)		
n	11	
LS MWD (SE)	-5,47 (2,872)	-
[95% KI]	[-11,87; 0,93]	-
p-Wert	0,0858	-
Osteoiddicke O.Th. (µm) ^(1,2)		
n	11	
LS MWD (SE)	-5,12 (2,207)	-
[95% KI]	[-10,04; -0,20]	-
p-Wert	0,0428	-
Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche OS/BS (%)(2	2,3)	
n	11	
LS MWD (SE)	-0,18 (6,141)	-
[95% KI]	[-13,86; 13,50]	-
p-Wert	0,9770	-
Mineralisierungsverzögerungszeit MLt (Tage) ^(2,3)		
n	11	
LS MWD (SE)	-565,20 (650,802)	-
[95% KI]	[-2037,42; 907,02]	-
p-Wert	0,4077	-

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13	
(Pseudo-)Frakturen			
Geheilte Frakturen, n* (% BL)	89 (35,7)	68 (41,5)	
Partiell geheilte Frakturen, n* (% BL)	47 (18,9)	13 (7,9)	
Unveränderte Frakturen, n* (% BL)	98 (39,4)	10 (6,4)	
Verschlechterte Frakturen, n* (% BL)	9 (3,6)	2 (1,2)	
Nicht auswertbare Frakturen, n* (% BL)	6 (2,4)	-	
Nicht durchgeführt, n* (% BL)	0 (0)	-	
Neue Frakturen, n* (% BL)	3 (1,2)	0 (0)	
Gehfähigkeit			
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Gehdistanz (m)			
n	8	12	
LS MWD (SE)	25,5 (16,58)	55,7 (11,76)	
[95% KI]	[-7,0; 58,0]	[32,7; 78,8]	
p-Wert	0,1241	< 0,0001	
6-Minuten-Gehdistanz-Test – Prozentsatz (%)			
n	8	12	
LS MWD (SE)	4,3 (2,67)	8,8 (1,71)	
[95% KI]	[-1,0; 9,5]	[5,4; 12,1]	
p-Wert	0,1112	< 0,0001	
Körperliche Leistungsfähigkeit			
Sit-to-Stand-Test – Anzahl an Wiederholungen			
n	12	11	
LS MWD (SE)	1,6 (0,50)	3,7 (1,01)	
[95% KI]	[0,6; 2,6]	[1,8; 5,7]	
p-Wert	0,0012	0,0002	
Schmerzerhebung	1		
BPI Schlimmster Schmerz			
n	10	10	
LS MWD (SE)	-0,88 (0,629)	-0,10 (0,614)	
[95% KI]	[-2,11; 0,35]	[-1,31; 1,10]	
p-Wert	0,1626	0,8654	
BPI Schmerzintensität	1	1	
n	10	10	
LS MWD (SE)	-0,78 (0,659)	0,27 (0,554)	
[95% KI]	[-2,07; 0,52]	[-0,82; 1,35]	
p-Wert	0,2388	0,6268	
*	1		

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
BPI Schmerzinterferenz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,08 (0,577)	0,22 (0,557)
[95% KI]	[-2,21; 0,06]	[-0,88; 1,31]
p-Wert	0,0622	0,6977
BPI Schlimmster Schmerz – Responder (Abnahme ≥ 30 %) (%)		
n	10	10
n* (%)	5 (50,0)	3 (30)
[95% KI]	[23,66; 76,34]	[10,78; 60,32]
Fatigue		
BFI Schlimmste Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-0,97 (0,421)	-0,22 (0,575)
[95% KI]	[-1,80; -0,15]	[-1,35; 0,90]
p-Wert	0,0210	0,6985
BFI Fatigueintensität		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,63 (0,437)	-0,48 (0,461)
[95% KI]	[-2;48; -0,77]	[-1,38; 0,42]
p-Wert	0,0002	0,2984
BFI Fatigueinterferenz		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,25 (0,597)	0,22 (0,750)
[95% KI]	[-2,42; -0,08]	[-1,25; 1,69]
p-Wert	0,0365	0,7674
BFI Globale Fatigue		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,35 (0,507)	-0,02 (0,604)
[95% KI]	[-2,34, -0,36]	[-1,20; 1,17]
p-Wert	0,0077	0,9786

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 – PCS ⁽²⁾		
n	10	-
LS MWD (SE)	3,82 (2,49)	-
[95% KI]	[-1,06; 8,69]	-
p-Wert	0,125	-
SF-36v2 – PF		
n	10	10
LS MWD (SE)	3,02 (2,04)	4,20 (4,735)
[95% KI]	[-0,99; 7,02]	[-5,08; 13,48]
p-Wert	0,140	0,3753
SF-36v2 – RP		
n	10	11
LS MWD (SE)	5,03 (2,80)	4,86 (5,784)
[95% KI]	[-0,47; 10,52]	[-6,48; 16,20]
p-Wert	0,073	0,4010
SF-36v2 – BP		
n	10	10
LS MWD (SE)	4,92 (2,81)	4,70 (2,307)
[95% KI]	[-0,58; 10,43]	[0,17; 9,22]
p-Wert	0,080	0,0418
SF-36v2 – GH		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,60 (2,94)	0,35 (2,287)
[95% KI]	[-7,36; 4,15]	[-4,13; 4,83]
p-Wert	0,585	0,8777
SF-36v2 – MCS ⁽²⁾	,	
n	10	-
LS MWD (SE)	0,55 (2,95)	-
[95% KI]	[-5,23; 6,34]	-
p-Wert	0,851	-

Endpunktkategorie Endpunkt	UX023T-CL201 N = 14	KRN23-002 N = 13
n	10	10
LS MWD (SE)	2,78 (2,85)	-0,45 (1,937)
[95% KI]	[-2,81; 8,36]	[-4,25; 3,34]
p-Wert	0,330	0,8150
SF-36v2 – SF		
n	10	10
LS MWD (SE)	2,84 (2,62)	14,12 (3,135)
[95% KI]	[-2,29; 7,96]	[7,97; 20,26]
p-Wert	0,278	< 0,0001
SF-36v2 – RE		
n	10	10
LS MWD (SE)	3,51 (3,47)	1,07 (5,481)
[95% KI]	[-3,30; 10,31]	[-9,67; 11,81]
p-Wert	0,312	0,8453
SF-36v2 – MH		
n	10	10
LS MWD (SE)	-1,24 (2,23)	2,04 (2,036)
[95% KI]	[-5,61; 3,14]	[-1,95; 6,03]
p-Wert	0,580	0,3158
Sicherheit		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, n* (%)		
Jegliche TEAE	14 (100)	12 (92)
Schwerwiegende TEAE	8 (57)	6 (46)
Schwere TEAE (CTCAE \geq 3)	8 (57)	6 (46)
Nicht-schwere TEAE (CTCAE \leq 2)	6 (43)	6 (46)
TEAE, die zum Tod führten	2 (14)	0 (0)
Therapieabbrüche aufgrund von TEAE	0 (0)	1 (8)
TEAE von besonderem Interesse, n* (%)		
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (29)	2 (15)
Hypersensibilität	4 (29)	5 (38)
Hyperphosphatämie	2 (14)	1 (7)
Ektopische Mineralisierung	4 (29)	2 (15)
Restless-Legs-Syndrom	3 (21)	- (-) ⁽²⁾
Funktionsstörung der Nebenschilddrüse	- (-) ⁽⁴⁾	0 (0)

Endpunktkategorie	UX023T-CL201	KRN23-002
Endpunkt	N = 14	N = 13
Endpunkt	N = 14	N = 13

Gesundheitszustand; MWD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mentaler Komponentenscore; N: Anzahl an TIO-Patienten in der Studie; n: Anzahl der TIO-Patienten, die analysiert worden sind; n*: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie bzw. Anzahl der Ereignisse in der Kategorie; PCS: Körperlicher Komponentenscore; PF: Körperliche Funktionsfähigkeit; RE: Emotionale Rollenfunktion; RF: Körperliche Rollenfunktion; SF: Soziale Funktionsfähigkeit; SF-36: Short Form Health Survey; TEAE: Treatment emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis nach Beginn der Behandlung); VT: Vitalität; %: Anteil von N

Dargestellt ist jeweils der Zeitpunkt der Studie, an dem der Endpunkt letztmalig bei ≥ 70 % der Studienteilnehmer erhoben worden ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

- $^{(1)}$ Zum dargestellten Zeitpunkt wurde der Endpunkt in der Studie KRN23-002 bei < 70 % der Studienteilnehmer erhoben. Die Darstellung erfolgt ergänzend.
- (2) Endpunkt wurde in der Studie KRN23-002 nicht erhoben.
- (3) Dargestellt ist die Erhebung zu Woche 48.
- (4) Endpunkt wurde in der Studie UX023T-CL201 nicht erhoben.

Morbidität

Serumphosphat

Das primäre Therapieziel der TIO stellt die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: ≥ 0,81 mmol/l) dar, die durch eine Substitution mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bisher nicht erreicht werden konnte. Dies zeigen auch die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer der Studien UX023T-CL201 und KRN23-002: Trotz einer jahrelangen Phosphatsubstitution lag in beiden Studien zu Baseline bei der Mehrzahl der TIO-Patienten eine ausgeprägte Hypophosphatämie vor (mittlere Serumphosphat-Konzentration TIO-Patienten aus Studie UX023T-CL201: 0,517 mmol/l bzw. KRN23-002: 0,542 mmol/l). Der bestehende Phosphatverlust führt letztendlich zur Ausbildung einer ausgeprägten Osteomalazie und geht mit einer schweren Symptomatik einher. Die Knochengesundheit der Patienten ist stark beeinträchtigt und begünstigt damit die Ausbildung von (Pseudo-Frakturen) und Skelettdeformationen. Zu den weiteren unspezifischen Symptomen zählen Knochenschmerzen, Fatigue und Muskelschmerzen. Gemeinsam führt dies zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und einer reduzierten Lebensqualität.

UX023T-CL201 Die Ergebnisse der Langzeitstudien und KRN23-002 übereinstimmend, dass mit Burosumab erstmalig eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, die langfristig die Serumphosphat-Konzentration der TIO-Patienten im gewünschten Zielbereich normalisiert. Sowohl in der Studie UX023T-CL201 als auch in der Studie KRN23-002 führte eine Burosumab-Behandlung zu durchschnittlichen Serumphosphat-Konzentration im avisierten Normbereich. Die adjustierte mittlere Änderung der Serumphosphat-Konzentration war in beiden Studien mit p < 0,001 statistisch signifikant. Unterstrichen wird die Wirksamkeit der Burosumab-Behandlung auch durch die Responderanalysen: So erreichten am Ende des Dosiszyklus, d. h. zum Zeitpunkt an dem die Serumphosphat-Konzentration den Tiefstwert aufweist, immer noch mehr als die Hälfte der TIO-Patienten den avisierten Normbereich.

Phosphatrückresorption

Darüber hinaus zeigt sich, dass Burosumab den ursächlichen Phosphatverlust über die Nieren unterbindet und die Phosphatrückresorption der Patienten normalisiert. Analog zu dem beobachteten Anstieg in der Serumphosphat-Konzentration war auch eine Zunahme der Phosphatrückresorption zu verzeichnen. So verdoppelte sich der Ausgangswert in der Studie UX023T-CL201 von 1,12 mg/dl auf 2,24 mg/dl, in der Studie KRN23-002 konnte sogar eine durchschnittliche mittlere Phosphatrückresorption im avisierten Normbereich erreicht werden (2,68 mg/dl). Die adjustierte mittlere Änderung der Phosphatrückresorption war in beiden Studien mit p < 0,001 statistisch signifikant.

Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D steht mit Burosumab somit erstmalig eine wirksame und zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den Pathomechanismus der TIO-Erkrankung eingreift, die Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli wiederherstellt und folglich eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration bewirkt.

Knochengesundheit

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer belegen die überaus schlechte Knochengesundheit der TIO-Patienten. Hierbei ist neben der unzureichenden Mineralisierung der Knochen auch das Vorliegen unzähliger (Pseudo-)Frakturen auffällig. Bereits nach einer 48-wöchigen Behandlung mit Burosumab konnte bei einem Großteil der TIO-Patienten eine Verbesserung der Knochenmineralisierung festgestellt werden. Dies korrelierte mit einer Heilung der vorhandenen (Pseudo-)Frakturen und dem deutlich reduzierten Risiko der Neubildung von (Pseudo-)Frakturen. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse einen bisher nicht erreichten positiven Einfluss auf die Knochengesundheit der TIO-Patienten.

Gehfähigkeit und körperliche Leistungsfähigkeit

Die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration und die dadurch verbesserte Knochengesundheit hat unmittelbaren Einfluss auf die Gehfähigkeit und die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten. In beiden Studien konnten die Patienten nach einer 48-wöchigen Burosumab-Behandlung ihre durchschnittlich zurückgelegte Gehdistanz im 6MWT deutlich verbessern. Die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit zeigte sich durch eine deutliche Steigerung der Anzahl ausgeführter Wiederholungen im *Sit-to-Stand-*Test. Den TIO-Patienten der Studie KRN23-002 gelangen nach 48-wöchiger Burosumab-Behandlung sogar so viele Wiederholungen wie von gesunden Erwachsenen in vergleichbarem Alter zu erwarten sind.

Die positiven Effekte der Burosumab-Behandlung auf die Gehfähigkeit und die körperliche Leistungsfähigkeit der TIO-Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Reduktion der Schmerz- und Fatiguesymptomatik zurückführen.

Schmerz

Die Schmerzsymptomatik der TIO-Patienten wurde mit Hilfe des *BPI* erhoben. In beiden Studien zeigte sich für die TIO-Patienten zu Baseline eine moderate Schmerzsymptomatik, die sich in der Studie UX023T-CL201 im Laufe der Burosumab-Behandlung verbesserte. Analog dazu konnte auch in der Studie KRN23-002 ein Trend zu einer Abnahme der Schmerzen

beobachtet werden. Die geringere Schmerzsymptomatik zeigte sich darüber hinaus in den durchgeführten Responderanalysen. Während in der Studie KRN23-002 drei Patienten eine klinisch relevante Abnahme (≥ 30 %) im Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* aufwiesen, war dies in der Studie UX023T-CL201 sogar bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Fall.

Fatigue

Auch für die Fatiguesymptomatik zeigte die Burosumab-Behandlung über die Dauer der Studie positive Effekte. In der Studie UX023T-CL201 wurden zum letzten dargestellten Erhebungszeitpunkt in allen erhobenen Domänen des *BFI* signifikante Verbesserungen erzielt. In der Studie KRN23-002 war ebenfalls eine Abnahme der Fatigue zu verzeichnen, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der dargestellten ausgeprägten Symptomatik sind TIO-Patienten in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Das spiegelt sich in den Charakteristika der Studienteilnehmer wider: Alle Studienteilnehmer wiesen zu Baseline im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung eine deutlich niedrigere Lebensqualität auf.

Sowohl in der Studie UX023T-CL201 als auch in der Studie KRN23-002 konnte in der Gesamtschau sowohl physisch als auch psychisch eine Verbesserung und damit eine Erhöhung der Lebensqualität beobachtet werden. Die erhobenen psychischen Scores lagen im Verlauf der Studie UX023T-CL201 sogar zum größten Teil innerhalb des Normbereichs der allgemeinen US-Bevölkerung.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die erhobenen Daten zu den unerwünschten Ereignissen aus den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 belegen die Sicherheit von Burosumab bei der Langzeitbehandlung der TIO.

Die Mehrzahl der TEAE wurde als leicht bis moderat eingestuft. Schwere TEAE (CTCAE ≥ 3) traten in der Studie UX023T-CL201 bei 57 % der Studienteilnehmer auf, in der Studie KRN23-002 bei 46 %. Das häufigste berichtete schwere UE war dem SOC "Neubildung" zuzuordnen; das häufigste PT in diesem Zusammenhang war "Progression einer Neubildung" bei insgesamt drei TIO-Patienten. Im Verlauf der Studie traten zwei TEAE auf, die zum Tod führten. Hierbei handelte es sich in einem Fall um einen Herzstillstand, in dem anderen Fall um Multiorganversagen infolge eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Keines der schweren TEAE bzw. TEAE mit Todesfolge stand demnach im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab. Die gute Verträglichkeit von Burosumab wird durch die Tatsache unterstrichen, dass lediglich ein Studienteilnehmer die Studien aufgrund eines TEAE vorzeitig abbrach. Auch dieses TEAE stand nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Burosumab.

Die präspezifizierten TEAE von besonderem Interesse traten nur bei wenigen Studienteilnehmern auf und waren jeweils von mildem bis moderaten Schweregrad. Hyperphosphatämien waren bei insgesamt drei Studienteilnehmern (UX023T-CL201 und KRN23-002) zu beobachten, ließen sich jedoch durch eine Dosisreduktion leicht beheben. Ektopische Mineralisierungen, die zu den bekannten therapieassoziierten Folgeerkrankungen

einer Phosphatsubstitution zählen, traten während des Beobachtungszeitraums bei vier Studienteilnehmern der Studie UX023T-CL201 auf. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei drei der vier Studienteilnehmer bereits vor Studienbeginn eine Nephrolithiasis bzw. Hyperkalzämie vorlag. Die ektopischen Mineralisierungen bildeten sich bei drei der vier Patienten ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück. In der Studie KRN23-002 war das am häufigsten beobachtete UE von besonderem Interesse eine Hypersensibilität (38 % der TIO-Patienten), das charakteristisch für ein Proteintherapeutikum ist und zu dem erwarteten Nebenwirkungsprofil einer Burosumab-Behandlung zählt. Ektopische Mineralisierungen traten bei zwei Studienteilnehmern der Studie KRN23-002 auf und bildeten sich ohne medizinisches Eingreifen spontan zurück.

Die Langzeitbehandlung mit Burosumab zeichnet sich somit nicht nur durch eine gute Wirksamkeit, sondern auch durch eine gute Verträglichkeit aus.

Übertragbarkeit auf die Altersgruppe 1 – 17 Jahre

In den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 wurden keine Studienteilnehmer im Alter von 1 – 17 Jahren eingeschlossen. Das Fehlen adäquater Daten in dieser Altersgruppe ist im Wesentlichen durch ethische Bedenken zur Studiendurchführung mit Kindern und die extreme Seltenheit von pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit TIO zu erklären. Trotzdem ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt auf die Serumphosphat-Homöostase und den allgemeinen Gesundheitszustand der TIO-Patienten auf diese Altersgruppe übertragbar ist. Der zugrundeliegende Pathomechanismus der TIO beruht auf exzessiven FGF23-Spiegeln der TIO-Patienten. Diese exzessiven FGF23-Spiegel finden sich ebenfalls bei Patienten mit XLH, wenn auch in diesem Fall genetisch bedingt. Burosumab adressiert den Pathomechanismus durch die Blockade von FGF23 in beiden Fällen gleichermaßen. Wenngleich die klinische Präsentation der XLH und TIO sich in manchen Fällen unterscheidet, ist daher die positive Wirkung, die eine Burosumab-Behandlung bei Kindern mit XLH zeigt, in demselben Maße bei Kindern mit TIO zu erwarten. Darüber hinaus haben Analysen der Kyowa Kirin GmbH gezeigt, dass sich die Charakteristika zur Pharmakokinetik und -dynamik (PK/PD) von Burosumab zwischen Patienten mit TIO und XLH nicht unterscheiden. Auch im Hinblick auf das Alter konnten keine Unterschiede der PD-Charakteristika von Burosumab zwischen adulten und pädiatrischen XLH-Patienten beobachtet werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachtete PK/PD von Burosumab bei adulten TIO-Patienten mit der von pädiatrischen und jugendlichen TIO-Patienten übereinstimmt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen, des Wirkmechanismus von Burosumab und der Patientenpopulationen kann abschließend davon ausgegangen werden, dass das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Burosumab bei Kindern und Erwachsenen mit XLH und Erwachsenen mit TIO auch bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit TIO festzustellen ist. Die Übertragbarkeit der Evidenz auf die Altersgruppe 1 – 17 Jahre wurde auch im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Burosumab

Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens ist anhand der vorliegenden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 formal nicht möglich. Dennoch liegen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Burosumab vor, die sich wie folgt begründen lassen:

Für TIO-Patienten im Anwendungsgebiet besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf

Die TIO ist eine sehr seltene und schwere Multisystemerkrankung, die durch Tumore ausgelöst wird, die vermehrt FGF23 sezernieren [1]. FGF23 ist einer der wichtigsten Regulatoren der Serumphosphat-Homöostase und eine Überproduktion von FGF23 hat im Wesentlichen zwei fatale Folgen: Zum einen vermindert sich die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-2a und NaPi-2c), was eine Abnahme der tubulären Phosphatrückresorption zur Folge hat. Auf lange Sicht führt dies zu einem persistierenden Phosphatverlust über die Nieren und damit zu einer chronischen Hypophosphatämie. Zum anderen entwickelt sich aufgrund der überhöhten FGF23-Konzentration ein Mangel an aktivem Vitamin D, wodurch die Mineralisierung des Knochens zusätzlich negativ beeinträchtigt wird. Durch den anhaltenden Phosphatverlust über die Nieren leiden die TIO-Patienten unter schwerwiegenden Krankheitssymptomen und Folgeerkrankungen, da Phosphat bei vielen Stoffwechselwegen eine wichtige Schlüsselfunktion einnimmt [1-4]. Zu einer der wichtigsten klinischen Manifestation zählt die namensgebende Osteomalazie, die mit starken Knochenschmerzen und der Ausbildung von (Pseudo-)Frakturen einhergeht. Darüber hinaus kommt es durch den fortwährenden Phosphatverlust zu unspezifischen Symptomen wie Muskelschwäche und -schmerzen, Fatigue, einer damit verbundenen Abnahme der Mobilität und letztlich durch die entstehenden Einschränkungen im Alltag zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität [4-6]. Da es sich bei der TIO um eine erworbene Erkrankung handelt, verschlechtert sich der Gesundheitszustand der TIO-Patienten oft plötzlich, was zu einer zusätzlichen Belastung führt.

Die bisher einzige kurative Behandlung der TIO ist die vollständige Resektion des ursächlichen Tumors. Schon wenige Tage nach der Resektion kann eine Normalisierung der FGF23- und Phosphat-Konzentration erreicht und folglich auch eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt werden [4]. Auch wenn bei dem Großteil der TIO-Patienten dadurch die Hypophosphatämie behoben werden kann, gibt es immer wieder Fälle, in denen der zugrundeliegende Tumor nicht lokalisierbar oder nicht vollständig resezierbar ist. Für diese TIO-Patienten steht bis zum heutigen Tag keine wirksame Therapie zur Verfügung. Mangels fehlender Therapieoptionen erfolgt in diesen Fällen eine orale Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D, um dem persistierenden Phosphatverlust und dem Entstehen von Folgeerkrankungen entgegenzuwirken. Ziel hierbei ist es, eine Serumphosphat-Konzentrationen im unteren Normbereich (LLN: ≥ 0,81 mmol/l) zu erreichen [4]. Aufgrund mehrerer Limitationen der oralen Substitution mit Phosphat schlägt dieses Ziel jedoch bei der Mehrzahl der Patienten fehl. Die orale Substitution von Phosphat adressiert nicht den zugrundeliegenden Pathomechanismus der TIO. Das substituierte Phosphat unterliegt auf demselben Wege dem chronischen Phosphatverlust über die Nieren als Folge der Überexpression von FGF23 durch den Tumor. Weiterhin ist anzuführen, dass die orale Gabe von Phosphat die Expression von FGF23 nachweislich stimuliert und somit zusätzlich die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren begünstigt. Der chronische Phosphatverlust und

auch die überschüssige biologische Aktivität von FGF23 bleiben daher bestehen [7, 8]. Darüber hinaus treten während der Phosphatsubstitution schwerwiegende therapieassoziierte Folgeerkrankungen auf. von denen insbesondere der sekundäre/tertiäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperkalzurie und die Nephrokalzinose zu erwähnen sind, die ein engmaschiges Monitoring des Patienten erforderlich machen [9]. Dadurch, dass oral aufgenommenes Phosphat im Dünndarm resorbiert und in wenigen Stunden mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine mehrmals tägliche Einnahme erforderlich. Häufig treten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Die benötigte Therapietreue wird dadurch weiter erschwert und führt nicht selten zu einer schlechten Compliance des Patienten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass TIO-Patienten sowohl an der physischen als auch an der psychischen Symptomatik ihrer Erkrankung leiden. Es kommt aufgrund der chronischen Hypophosphatämie zu Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Fatigue. Diese physischen Symptome ziehen erhebliche Beeinträchtigungen der Mobilität und starke Einschränkungen im alltäglichen Leben nach sich. Zusätzlich führen die fehlenden Therapiemöglichkeiten und die unzureichende Wirkung der oralen Phosphatsubstitution zu erhöhter psychischer Belastung. Insgesamt resultiert dies in einer hohen Krankheitslast, die mit einer stark verschlechterten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Für TIO-Patienten, deren Tumore nicht kurativ resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, herrscht daher ein hoher therapeutischer Bedarf. Unterstrichen wird der hohe therapeutische Bedarf durch die Initiierung von mehreren europäischen *Compassionate-Use-*Programmen vor der Zulassung von Burosumab. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist, dass die Patienten an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung und/oder Einschränkungen der Alltagsbewältigung führt und mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

Die im Dossier aufgeführten Studien sind die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet Der Abwesenheit von zielgerichteten Pharmakotherapien oder anderer Therapieoptionen geschuldet, existieren bis zum heutigen Tag weder Leitlinien noch einheitliche Therapieempfehlungen zur Behandlung der TIO. Die Behandlung beschränkt sich mangels alternativer Therapieoptionen auf eine Substitution mit Phosphat und aktivem Vitamin D. Dieser historisch gewachsene Therapieansatz hat sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet. Seine Wirksamkeit wurde jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Die Durchführung einer solchen Behandlung erfolgt daher ohne belastbare Evidenz und stellt aufgrund der aufgeführten Limitationen eine unzureichende Therapie dar. Demgegenüber stehen mit den Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 erstmals prospektive Studien im Anwendungsgebiet TIO zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab belegen. Mit der Zulassung durch die EMA wurde zudem der medizinische Nutzen von Burosumab zur Behandlung von Patienten mit TIO, deren Tumore nicht kurativ resezierbar oder nicht lokalisierbar sind, bestätigt. Die vorliegenden Studien UX023T-CL201 und KRN23-002 stellen daher die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet TIO dar.

Burosumab deckt den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Mit Burosumab steht erstmalig eine zielgerichtete Behandlung für TIO-Patienten zur Verfügung. Im Gegensatz zu einer Phosphatsubstitution, durch die lediglich versucht wird, den

renalen Phosphatverlust zu kompensieren, greift Burosumab direkt in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung ein. Im Blutkreislauf des Patienten bindet Burosumab an FGF23 und hemmt dessen biologische Aktivität, wodurch die übermäßige Ausscheidung von Phosphat über die Nieren verhindert wird [10]. Über die Zeit kommt es dadurch zu einer langfristigen Wiederherstellung der Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli. Anders als eine Phosphatsubstitution kann die Burosumab-Behandlung daher die Serumphosphat-Homöostase der TIO-Patienten normalisieren. Die Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase wirkt sich unmittelbar auf die gesamte der TIO-Patienten aus: Durch die einsetzende Stimulierung Knochenmineralisierung tritt langfristig eine Regenerierung des Knochens ein und die Knochengesundheit der TIO-Patienten verbessert sich. Vorhandene (Pseudo-)Frakturen heilen und die Neuentstehung von (Pseudo-)Frakturen wird verhindert. Dies geht unmittelbar mit einer Linderung von Knochen- und Gelenkschmerzen einher. Infolgedessen wird die Mobilität der TIO-Patienten gesteigert, die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben gefördert und die Lebensqualität erhöht [5, 11].

Mit Burosumab steht somit ein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der die Pathophysiologie der TIO direkt adressiert und langfristig die erhebliche Krankheitslast reduziert. Es kommt zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten TIO-Symptomatik, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann. Weiterhin ist hervorzuheben, dass Burosumab sehr gut verträglich ist und gegenüber einer Phosphatsubstitution ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil aufweist. Der patientenrelevante therapeutische Nutzen von Burosumab ist somit erstmalig in prospektiven Studien belegt.

Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf, ergibt sich aus Sicht der Kyowa Kirin GmbH für den Wirkstoff Burosumab (Crysvita®) zur Behandlung von Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsene, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit FGF23-bedingter Hypophosphatämie bei TIO in Verbindung mit PMT, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Ein wesentlicher Faktor ist dabei die Seltenheit der Erkrankung, von der weniger als 1.000 Fallberichte publiziert sind. Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung und dem Fehlen von zufriedenstellenden Therapien wurde Burosumab daher durch das COMP am 16.04.2018 als *Orphan Drug* eingestuft. Hinzu kommt, dass sich die Zulassung von Burosumab auf TIO-Patienten mit nicht resezierbaren oder nicht lokalisierbaren Tumoren beschränkt. Da in der Mehrzahl der Fälle jedoch eine kurative Resektion des Tumors durchgeführt werden kann, verringert sich die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet weiter. Eine Randomisierung wäre aufgrund der geringen Anzahl an potenziellen Studienteilnehmern praktisch nicht umsetzbar gewesen. Des Weiteren existieren für die Behandlung der TIO weder Leitlinien noch

einheitliche Therapieempfehlungen mit ausreichender Evidenz. Der historisch gewachsene Therapieansatz einer Phosphatsubstitution hat sich, wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich erläutert, bei der TIO als unwirksam erwiesen. So bleibt auch unter einer jahrelangen Phosphatsubstitution der chronische Phosphatverlust bestehen und die Krankheitssymptomatik lässt sich in den meisten Fällen nur unzureichend lindern. Es wäre daher weder wissenschaftlich noch ethisch vertretbar gewesen, den Studienteilnehmern weiterhin eine nachweislich unwirksame Therapie im Vergleichsarm anzubieten.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

- 1. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. (2017): Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers; 3:17044.
- 2. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. (2001): Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci U S A; 98(11):6500-5.
- 3. Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, Ross R, Flombaum C, Gutgarts V (2021): Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. Clinical nephrology; 95(2):104-11.
- 4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2021): Tumor-Induced Osteomalacia. Calcif Tissue Int; 108(1):128-42.
- 5. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. (2021): Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. J Bone Miner Res; 36(4):627-35.
- 6. Jerkovich F, Nunez S, Mocarbel Y, Pignatta A, Elias N, Cassinelli H, et al. (2021): Burden of Disease in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. JBMR Plus; 5(2):e10436.
- 7. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. (2005): Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. J Biol Chem; 280(4):2543-9.
- 8. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ (2010): Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. J Clin Endocrinol Metab; 95(4):1846-50.
- 9. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT (2017): Tumor-induced osteomalacia. Bone Rep; 7:90-7.
- 10. Kyowa Kirin Holdings BV (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 05.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 11. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, et al. (2021): Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. J Bone Miner Res; 36(2):262-70.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-115.
- 13. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2014): UX023T-CL201: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia ClinicalTrials.gov (NCT02304367). Stand des Eintrags: 21.02.2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304367.

- 14. Kyowa Kirin Co. Ltd. (2016): KRN23-002: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome ClinicalTrials.gov (NCT02722798). Stand des Eintrags: 16.05.2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02722798.
- 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Üebrschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: CTEPH). [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6830/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-527_TrG.pdf.
- 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab. [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII Secukinumab 2015-06-01-D167 TrG.pdf.
- 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01 AM-RL-XII Saxagliptin-Metformin nAWG TrG.pdf.
- 18. Kang YE, Hong JH, Kim J, Joung KH, Kim HJ, Ku BJ, et al. (2014): A Novel PHEX Gene Mutation in a Patient with Sporadic Hypophosphatemic Rickets. Endocrinol Metab (Seoul); 29(2):195-201.
- 19. Chalmers J, Conacher WD, Gardner DL, Scott PJ (1967): Osteomalacia--a common disease in elderly women. J Bone Joint Surg Br; 49(3):403-23.
- 20. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(1):41-7.
- 21. Carpenter T, Imel E, Ruppe M, Weber T, Klausner M, Wooddell M, et al. (2014): Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. Journal of clinical investigation; 124(4):1587-97.
- 22. Razzaque MS (2009): The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nature reviews Endocrinology; 5(11):611-9.
- 23. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. (2013): Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res; 28(1):2-17.
- 24. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, Abbott JH, Stratford P, Davis AM, et al. (2013): OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage; 21(8):1042-52.
- 25. Laboratories ATSCoPSfCPF (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med; 166(1):111-7.
- 26. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD (2001): Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil; 21(2):87-93.

- 27. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS (2004): Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. Clin J Pain; 20(5):309-18.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V-28. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 26.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4127/6d6bc5296cdf3b7b74420e013664ecfd/2020-11-01 Nutzenbewertung-G-BA Burosumab D-588.pdf.
- 29. Chili Consultancy (2020): Patient-reported Outcomes Dossier for Patients with Tumour-induced Osteomalacia.
- 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden. [Zugriff: 21.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
- 31. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. (2012): Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. J Bone Miner Res; 27(9):1967-75.
- 32. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2021): Clinical Study Report - UX023T-CL201 EOS: A Phase 2 Open-label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-associated Osteomalacia.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. 33. (1999): The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer; 85(5):1186-96.
- 34. Murphy SL, Lyden AK, Smith DM, Dong Q, Koliba JF (2010): Effects of a tailored activity pacing intervention on pain and fatigue for adults with osteoarthritis. Am J Occup Ther; 64(6):869-76.
- 35. Wolfe F (2004): Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. J Rheumatol; 31(10):1896-902.
- 36. Jain P, Keating M, Renner S, Cleeland C, Xuelin H, Gonzalez GN, et al. (2017): Ruxolitinib for symptom control in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a single-group, phase 2 trial. Lancet Haematol; 4(2):e67-e74.
- Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, et al. (2013): 37. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. Ann Oncol; 24(4):1017-25.
- Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. (2000): Determining 38. minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 43(7):1478-87.
- 39. Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A (1997): Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol; 36(4):463-9.
- 40. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2014): A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia - WHO ICTRP (NCT02304367). Stand des Eintrags: 18.01.2021. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304367.
- Kyowa Kirin Co. Ltd. (2016): A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and 41. Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus

- Syndrome WHO ICTRP (NCT02722798). Stand des Eintrags: 23.05.2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722798.
- 42. Kyowa Kirin Co. Ltd. (2021): Clinical Study Report Final Report: A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome and a Post-marketing Study of KRN23 Switched from the Phase 2 Trial.
- 43. Payne RB (1998): Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. Ann Clin Biochem; 35 (Pt 2):201-6.
- 44. Rikli RE, Jones CJ (1999): Functional Fitness Normative Scores for Community-Residing Older Adults, Ages 60-94. Journal of Aging and Physical Activity; 7(2):162-81.
- 45. Zuo QY, Wang H, Li W, Niu XH, Huang YH, Chen J, et al. (2017): Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. BMC Musculoskelet Disord; 18(1):403.
- 46. Wasserman JK, Purgina B, Lai CK, Gravel D, Mahaffey A, Bell D, et al. (2016): Phosphaturic Mesenchymal Tumor Involving the Head and Neck: A Report of Five Cases with FGFR1 Fluorescence In Situ Hybridization Analysis. Head and neck pathology; 10(3):279-85.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenb	enbankname EMBASE		
Suchob	erfläche	Ovid	
Datum	der Suche	07.11.2016	
Zeitseg	ment	1974 to 2016 November 04	
Suchfile	ter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Que Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	lle ²¹] –
#	Suchbegriffe Ergebnis		Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/ 5529		552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ 195		195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. 714228		714228
4	or/1-3 847068		847068
5	linagliptin*.mp.		1562
6	(random* or double-blind*).tw.		1193849
7	placebo*.mp. 388057		388057
8	or/6-7 1382838		1382838
9	and/4,5,8 633		

-

verwendet werden.

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-97: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.07.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 July 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – St difference between sensitivity and specificity	rategy minimizing
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp burosumab/.	334
2	krn23.mp.	44
3	"krn 23".mp.	21
4	burosumab.mp.	355
5	anti-FGF23.mp.	131
6	"anti-FGF 23".mp.	18
7	crysvita.mp.	34
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	435
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2075623
10	8 and 9	83

Tabelle 4-98: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in MEDLINE

Datenb	bankname MEDLINE		
Suchob	Suchoberfläche Ovid		
Datum	der Suche	07.07.2022	
Zeitseg	Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to July 06, 2022		ndexed
Suchfile	ter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quel Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	lle ²²] –
#	Suchbegriffe Ergebnis		Ergebnis
1	burosumab.mp. 124		124
2	krn23.mp. 16		16
3	"krn 23".mp.		1
4	anti-FGF23.mp.		63
5	"anti-FGF 23".m	p.	8
6	crysvita.mp.		6
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6		164
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. 1023248		1023248
9	7 and 8	7 and 8	

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-99: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in Cochrane

Daten	tenbankname Cochrane		
Sucho	berfläche	Cochrane Library	
Datun	n der Suche	07.07.2022	
Zeitse	gment	Keine Einschränkung	
Suchfi	ilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	krn23	krn23	
2	"krn 23"		2
3	anti-FGF23		27
4	"anti-FGF 23"		2
5	crysvita		0
6	burosumab		58
7	#1 or #2 or #3 or	#4 or #5 or #6	73

Am 07.07.2022 fand eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit Burosumab statt. Es wurden insgesamt 168 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 85 Treffer ausgeschlossen, da es sich hierbei um Dubletten handelt. Von den verbliebenen 83 Publikationen wurden alle Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Insgesamt wurde somit kein relevanter Treffer identifiziert.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

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

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-100: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 July 29	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp burosumab/.	336
2	krn23.mp.	45
3	"krn 23".mp.	21
4	burosumab.mp.	360
5	anti-FGF23.mp.	131
6	"anti-FGF 23".mp.	18
7	crysvita.mp.	35
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4110
9	oncogenic osteomalacia/	809
10	8 and 9	58

Tabelle 4-101: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in MEDLINE

Datenb	Datenbankname MEDLINE		
Suchob	Suchoberfläche Ovid		
Datum	der Suche	07.07.2022	
Zeitseg	Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexe Citations and Daily 1946 to July 06, 2022		Indexed
Suchfile	ter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	burosumab.mp. 12		124
2	krn23.mp.		16
3	"krn 23".mp.		1
4	anti-FGF23.mp.		63
5	"anti-FGF 23".mp.		8
6	crysvita.mp.		6
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6		164
8	osteomalacia.mp.		7312
9	7 and 8 81		81

Tabelle 4-102: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in Cochrane

Datenl	ntenbankname Cochrane		
Sucho	berfläche	Cochrane Library	
Datun	n der Suche	07.07.2022	
Zeitse	gment	Keine Einschränkung	
Suchfi	ilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	krn23	krn23	
2	"krn 23"		2
3	anti-FGF23		27
4	"anti-FGF 23"		2
5	crysvita		0
6	burosumab		58
7	#1 or #2 or #3 or	#4 or #5 or #6	73

Am 07.07.2022 bzw. 01.08.2022 fand eine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab statt. Es wurden insgesamt 212 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 45 Treffer ausgeschlossen, da es sich hierbei um Dubletten handelt. Von den verbliebenen 167 Publikationen wurden 165 Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Insgesamt wurden somit 2 relevante Treffer identifiziert.

Suche nach Studien mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-103: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der z $VT^{(1)}$ zur Behandlung der TIO in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.07.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 July 06	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
1	oncogenic osteomalacia/	807
2	exp clinical trial/	1709317
3	exp History/	291171
4	exp Case control study/	207791
5	exp Family study/	25452
6	exp Longitudinal study/	174733
7	exp Prospective study/	776379
8	exp Randomized controlled trials/	229879
9	exp Cohort analysis/	860258
10	(Clinical adj (study or studies or trial*)).mp.	6140612
11	(Cohort adj (study or studies or trial*)).mp.	408848
12	(Case control adj (study or studies or trial*)).mp.	251150
13	(follow up adj (study or studies or trial*)).mp.	74053
14	(interventional adj (study or studies or trial*)).mp.	19081
15	(observational adj (study or studies or trial*)).mp.	343493
16	(epidemiologic* adj (study or studies or trial*)).mp.	122460
17	(cross sectional adj (study or studies or trial*)).mp.	540166
18	Clinical study/	158473
19	random*.mp.	2055195
20	double-blind*.mp.	284110
21	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	8638557
22	exp placebo/ or placebo.mp.	496003
23	natural history.mp.	74402
24	disease history.mp.	5260
25	best supportive care.mp.	6013
26	BSC.mp.	5117
27	watchful waiting.mp. or exp Watchful Waiting/	7636

28	"phosphate substitution".mp.	85
29	phosphate/	86471
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	674376
31	1 and 21 and 30	52

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Tabelle 4-104: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der $zVT^{(1)}$ zur Behandlung der TIO in MEDLINE

Daten	bankname	MEDLINE	
Sucho	oberfläche Ovid		
Datun	ı der Suche	ler Suche 07.07.2022	
Zeitse	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to July 06, 2022		Indexed
Suchfi	lter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	Osteomalacia.mp		7312
2	exp clinical trial/		945315
3	exp Case control	study/	1334562
4	exp Longitudinal	study/	159122
5	exp Prospective s	study/	632446
6	exp Randomized	controlled trials/	160156
7	exp Cohort analy	sis/	2367831
8	(Clinical adj (study or studies or trial*)).mp.		1248188
9	(Cohort adj (stud	y or studies or trial*)).mp.	482942
10	(Case control adj	(study or studies or trial*)).mp.	358294
11	(follow up adj (st	udy or studies or trial*)).mp.	709471
12	(interventional ad	lj (study or studies or trial*)).mp.	11495
13	(observational ad	j (study or studies or trial*)).mp.	223705
14	(epidemiologic* a	adj (study or studies or trial*)).mp.	96715
15	(cross sectional a	dj (study or studies or trial*)).mp.	492976
16	Clinical study/		5069
17	random*.mp.		1555364
18	double-blind*.mp	o.	216893
19	2 or 3 or 4 or 5 or	r 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	5142364
20	placebo.mp.		234488
21	natural history.mj	p.	52987
22	disease history.m	p.	2759
23	best supportive ca	are.mp.	2511

24	BSC.mp.	2757
25	watchful waiting.mp. or exp Watchful Waiting/	
26	"phosphate substitution".mp.	63
27	phosphate/	65738
28	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	366187
29	1 and 19 and 28	126

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Tabelle 4-105: Dokumentation der Suchstrategie weitere Untersuchungen mit der zVT⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in Cochrane

Datenbankname		Cochrane		
Suchoberfläche		Cochrane Library		
Datum der Suche		07.07.2022		
Zeitsegment		Keine Einschränkung		
Suchfilter		Keine Suchfilter		
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	"tumor-induced osteomalacia"			
2	"tumour-induced osteomalacia"		4	
3	"oncogenic osteomalacia"		2	
4	"tumor-induced rickets"		1	
5	"tumour-induced rickets"		1	
6	"oncogenic rickets"		0	
7	"oncogenic hypophosphatemia"		0	
	"tumor-induced hypophosphatemia"		0	
	"tumour-induced hypophosphatemia"		0	
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 5		5	

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Am 07.07.2022 fand eine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, zur Behandlung der TIO. Es wurden insgesamt 183 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 4 Treffer ausgeschlossen, da es sich hierbei um Dubletten handelt. Von den verbliebenen 179 Publikationen wurden alle Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Insgesamt wurde somit kein relevanter Treffer identifiziert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/
Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen
Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für
indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/
Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den
Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov),
die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar
ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und
die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden
Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-106: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	07.07.2022
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	33

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergab 33 Treffer. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-107: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumah

Tabelle 4-107: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *EU Clinical Trial Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita	
Treffer	8	

Die Suche in *EU Clinical Trials Register* ergab 8 Treffer. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-108: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita	
Treffer	37	

Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO ergab 60 Einträge für 37 Studien. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

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

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-109: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	07.07.2022
Suchstrategie	[OTHER TERMS] KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	33

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergab 33 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen Studien UX023T-CL201 und KRN23-002, die in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt sind [32, 42]. Alle weiteren Treffer erfüllten die prädefinierten Einschlusskriterien nicht (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-110: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *EU Clinical Trial Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita	
Treffer	8	

Die Suche in *EU Clinical Trials Register* ergab 8 Treffer. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-111: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit Burosumab zur Behandlung der TIO in *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita	
Treffer	37	

Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO ergab 60 Einträge für 37 Studien. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen

Studien UX023T-CL201 und KRN23-002, die in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt sind [32, 42]. Alle weiteren Treffer erfüllten die prädefinierten Einschlusskriterien nicht (Tabelle 4-4).

Suche nach Studien mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-112: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	07.07.2022
Suchstrategie	osteomalacia
Treffer	45

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergab 45 Treffer. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-113: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in *EU Clinical Trial Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	osteomalacia	
Treffer	11	

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Die Suche in *EU Clinical Trials Register* ergab 8 Treffer. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-114: Dokumentation der Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zVT⁽¹⁾ zur Behandlung der TIO in *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	07.07.2022	
Suchstrategie	osteomalacia	
Treffer	40	

⁽¹⁾ Als zVT hat die Kyowa Kirin GmbH eine patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, hergeleitet. Der G-BA hat als zVT eine Phosphatsubstitution festgelegt. Um die formale Vollständigkeit der Suche zu garantieren, wurde ebenfalls nach Studien mit dem Komparator Phosphat gesucht.

Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO ergab 47 Einträge für 40 Studien. Kein Treffer erfüllte die prädefinierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 aufgeführt.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

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

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 aufgeführt.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Burosumab (Crysvita®)

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-115: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien

Studienregister	Einträge	Ausgeschlossen	Eingeschlossen
clinicaltrials.gov	33	33	0
EU-CTR	8	8	0
ICTRP	37	37	0
Gesamt	78	78	0

Tabelle 4-116: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO)	NCT05357573	A7
2	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04842019	A1
3	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH)	NCT04842032	A1
4	An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	NCT04695860	A1
5	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A1
6	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT04320316	A1
7	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy	NCT04146935	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
8	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT04188964	A1
9	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03920072	A1
10	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS)	NCT03993821	A1
11	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study	NCT04419363	A1
12	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT03581591	A1
13	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT03233126	A1
14	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02915705	A1
15	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	A5
16	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)	NCT02750618	A1
17	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A1
18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02526160	A1
19	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02312687	A1
20	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	A5
21	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)	NCT02163577	A1
22	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
23	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01571596	A1
24	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01340482	A1
25	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5
26	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04159675	A1
27	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	NCT00830674	A1
28	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04184661	A1
29	An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth	NCT05181839	A1
30	X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program (XLH-DMP)	NCT03651505	A1
31	Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP)	NCT04783428	A3
32	A UK Multicentre, Non-interventional, Observational, Health-Related Quality of Life Study for Children and Adolescents With X-linked Hypophosphataemia	NCT04819490	A1
33	An International, Multicentre, Prospective, Non-interventional Observational Registry for Patients With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03193476	A1

Tabelle 4-117: Ausgeschlossene Studien EU-CTR

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
34	Hypophosphatemia (XLH)	2018-000202- 37	A1
35	An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	2019-003190- 26	A1
36	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2019-000469- 19	A1
37	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
38	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)	2018-001983- 49	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
39	X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2016-000600- 29	A1
40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
41	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2015-001775- 41	A1

Tabelle 4-118: Ausgeschlossene Studien ICTRP

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
42	An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth	NCT05181839	A1
43	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X- linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04842019	A1
44	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH)	NCT04842032	A1
45	An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti- FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	NCT04695860	A1
46	An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	2019-003190- 26	A1
47	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study	NCT04419363	A1
48	Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 205284	A1
49	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT04320316	A1
50	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A1
51	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04184661	A1
52	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT04188964	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
53	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04159675	A1
54	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy	NCT04146935	A1
55	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody,	2018-000202- 37	A1
56	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS)	NCT03993821	A1
57	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5
58	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03920072	A1
59	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2018-000202- 37	A1
60	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT03581591	A1
61	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 173614	A5
62	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23	2016-000600- 29	A1
63	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	A5
64	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)	NCT02750618	A1
65	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
66	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
67	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A1
68	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02526160	A1
69	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
70	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02312687	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
71	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	A5
72	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A1
73	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 142601	A1
74	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
75	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01571596	A1
76	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01340482	A1
77	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	NCT00830674	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Burosumab zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-119: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien

Studienregister	Einträge	Ausgeschlossen	Eingeschlossen
clinicaltrials.gov	33	31	2
EU-CTR	8	8	0
ICTRP	37	35	2
Gesamt	78	74	4

Tabelle 4-120: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO)	NCT05357573	A7
2	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04842019	A1
3	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH)	NCT04842032	A1
4	An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	NCT04695860	A1
5	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A1
6	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT04320316	A1
7	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy	NCT04146935	A1
8	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT04188964	A1
9	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03920072	A1
10	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS)	NCT03993821	A1
11	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study	NCT04419363	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
12	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT03581591	A1
13	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT03233126	A1
14	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02915705	A1
15	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	E
16	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)	NCT02750618	A1
17	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A1
18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02526160	A1
19	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02312687	A1
20	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	Е
21	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)	NCT02163577	A1
22	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A1
23	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01571596	A1
24	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01340482	A1
25	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
26	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04159675	A1
27	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	NCT00830674	A1
28	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04184661	A1
29	An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth	NCT05181839	A1
30	X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program (XLH-DMP)	NCT03651505	A1
31	Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP)	NCT04783428	A3
32	A UK Multicentre, Non-interventional, Observational, Health-Related Quality of Life Study for Children and Adolescents With X-linked Hypophosphataemia	NCT04819490	A1
33	An International, Multicentre, Prospective, Non-interventional Observational Registry for Patients With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03193476	A1

Tabelle 4-121: Ausgeschlossene Studien EU-CTR

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
34	Hypophosphatemia (XLH)	2018-000202- 37	A1
35	An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	2019-003190- 26	A1
36	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2019-000469- 19	A1
37	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
38	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)	2018-001983- 49	A1
39	X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2016-000600- 29	A1
40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
41	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2015-001775- 41	A1

Tabelle 4-122: Ausgeschlossene Studien ICTRP

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
42	An Observational, Prospective, European, Multicentre, Mixed Methods Study to Describe the Lived Experience of X-Linked Hypophosphatemia (XLH) for Adolescents at End of Skeletal Growth	NCT05181839	A1
43	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X- linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04842019	A1
44	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH)	NCT04842032	A1
45	An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With Xlinked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	NCT04695860	A1
46	An investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti-FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER	2019-003190- 26	A1
47	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study	NCT04419363	A1
48	Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 205284	A1
49	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT04320316	A1
50	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A1
51	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04184661	A1
52	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT04188964	A1
53	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04159675	A1
54	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy	NCT04146935	A1
55	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody,	2018-000202- 37	A1
56	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS)	NCT03993821	A1
57	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
58	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03920072	A1
59	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2018-000202- 37	A1
60	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT03581591	A1
61	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 173614	A5
62	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23	2016-000600- 29	A1
63	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	Е
64	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)	NCT02750618	A1
65	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
66	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
67	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A1
68	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02526160	A1
69	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
70	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02312687	A1
71	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	E
72	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A1
73	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN- JapicCTI- 142601	A1
74	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
75	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01571596	A1
76	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01340482	A1
77	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	NCT00830674	A1

Suche nach Studien mit einer Phosphatsubstitution und/oder einer patientenindividuelle Therapie, die sowohl Maßnahmen wie Bestrahlung und Ablation des Tumors, als auch BSC zur Linderung der Begleiterscheinungen und Folgeschäden der Erkrankung umfasst, zur Behandlung der TIO

Tabelle 4-123: Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien

Studienregister	Einträge	Ausgeschlossen	Eingeschlossen
clinicaltrials.gov	45	45	0
EU-CTR	11	11	0
ICTRP	40	40	0
Gesamt	96	96	0

Tabelle 4-124: Ausgeschlossene Studien ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	68Ga-DOTATATE PET for Localization of Phosphaturic Mesenchymal Tumors in Patients With Tumor Induced Osteomalacia	NCT03736564	A5
2	Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP)	NCT04783428	A5
3	BGJ398 for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia	NCT03510455	A2
4	68Ga-DOTATATE PET/CT for Detection and Evaluation of the Causative Tumor of Oncogenic Osteomalacia	NCT01524016	A5
5	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT03233126	A1
6	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A1
7	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	A2
8	Head-to-head Comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 68Ga-DOTA-JR11 PET/CT in Patients With Tumor-induced Osteomalacia	NCT04689893	A2
9	Molecular Pathways Involved in the Pathogenesis and Behavior of Mesenchymal Phosphaturic Tumors	NCT02331966	A5
10	An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO)	NCT05357573	A7
11	Effects Of Vitamin D Replacement Therapy on Serum FGF-23 Concentrations in Vitamin D Deficient Women In Short Term	NCT01102751	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
12	Selective Venous Catheterization for the Localization of Phosphaturic Mesenchymal Tumors	NCT00099762	A2
13	Open-label Dose-titration Study of the Tolerability and Efficacy of Cinacalcet to Treat Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)-Mediated Hypophosphatemia	NCT01748812	A2
14	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	A2
15	Study of the Diagnostic Value of Hybrid PET/MR and PET/CT in Neuroendocrine Diseases and Tumor Induced Osteomalacia	NCT04045834	A5
16	Observing the Changes of Fibroblast Growth Factor 23 in Patients of Tumor Induced Osteomalacia	NCT01660308	A5
17	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A1
18	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A1
19	An International, Multicenter, Prospective, Longitudinal Observational Study for Patient With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT03745521	A1
20	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5
21	Prosthetics Dental Implant-based Rehabilitation in Patients With Loss of Teeth and Mineral Metabolism Disorders Due to Vitamin D3 Imbalance	NCT04841213	A1
22	Evaluation and Treatment of Bone and Mineral Disorders	NCT00024804	A1
23	Vitamin D Status in the First 9 Months of Life	NCT02548520	A1
24	Endogenous Calcium Stable Isotope Study (eCaSIS): Evaluation of MC-ICP-MS as a Diagnostic Tool for Metabolic Bone Diseases and Disorders of Calcium Metabolism	NCT02252679	A1
25	Vitamin D Status in Males in Jerusalem Area and Its Correlation to Parathyroid Hormone (PTH) Level and Bone Mineral Density	NCT01025128	A1
26	Evaluate Survivorship for the Biomet® Comprehensive® Reverse Shoulder Mini Baseplate.	NCT02084693	A1
27	Development of a Novel, Safe Method for the Non-invasive Assessment of Human Bone Quality, In Vivo, Using Spatially Offset Raman Spectroscopy	NCT02814591	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
28	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X- linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04842019	A1
29	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH)	NCT04842032	A1
30	Studies of States With Resistance to Vitamin D and Parathyroid Hormone	NCT00001242	A1
31	Serum Sclerostin Level in Patients With Vitamin D Deficiency	NCT01553344	A1
32	Single-Center, Case-Control Study of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) for Treatment of Hypophosphatasia in Children	NCT00894075	A2
33	Long-Term Effects of Giving Nursing-Home Residents Bread Fortified With 125 Micrograms (5000 IU) Vitamin D3 Per Daily Serving	NCT00789503	A1
34	A Multicenter, Post-Approval Clinical Study for Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) Treatment for Patients With Hypophosphatasia (HPP) in Japan	NCT02531867	A2
35	Expanded Access Program for Asfotase Alfa Treatment for Patients With Infantile- or Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP)	NCT02496689	A2
36	A Single-Center, Non-interventional Substudy of ALX-HPP-502 to Assess Functional Natural History Data of Patients With Juvenile Historical Controls in ENB-006-09	NCT02235493	A2
37	A Retrospective, Non-interventional, Epidemiologic Study of the Natural History of Patients With Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP)	NCT02104219	A1
38	A Retrospective, Non-interventional Epidemiologic Study of the Natural History of Patients With Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP)	NCT01419028	A1
39	Extension Study of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue- Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Severely Affected Infants and Young Children With Hypophosphatasia (HPP)	NCT01205152	A1
40	Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children With Hypophosphatasia (HPP)	NCT01203826	A2
41	An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Infants and Children ≤ 5 Years of Age With Hypophosphatasia (HPP)	NCT01176266	A2
42	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults With Hypophosphatasia (HPP)	NCT01163149	A2
43	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children With Hypophosphatasia (HPP)	NCT00952484	A2

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
44	A Multicenter, Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Pharmacology of Asfotase Alfa in up to 10 Severely Affected Patients With for the Treatment of Severely Affected Patients With Infantile Hypophosphatasia (HPP)	NCT00744042	A2
45	A Multicenter, Open-Label, Dose Escalating Study of the Safety, Tolerability and Pharmacology of Human Recombinant Tissue Non- Specific Alkaline Phosphatase Fusion Protein Asfotase Alfa in Adults With Hypophosphatasia (HPP)	NCT00739505	A2

Tabelle 4-125: Ausgeschlossene Studien EU-CTR

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
46	Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP)	2017-001831- 38	A1
47	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2015-001775- 41	A1
48	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-005529- 11	A1
49	X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2016-000600- 29	A1
50	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2014-000406- 35	A1
51	An open-label, intra-patient dose-escalation study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and preliminary efficacy of multiple infusions of BPS804 in adults with hypophosphatasia	2010-024013- 31	A1
52	Hypophosphatemia (XLH)	2018-000202- 37	A1
53	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	2019-000469- 19	A1
54	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP)	2015-001128- 52	A1
55	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)	2018-001983- 49	A1
56	A Multicenter, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency	2011-004287- 30	A1

Tabelle 4-126: Ausgeschlossene Studien ICTRP

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
57	An Open-Label, Multi Center, Single-Cohort, Post-Marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) - WHO ICTRP	NCT05357573	A7
58	Clinical trials investigating the efficacy and safety of TM5614 for congenital FGF23-related hypophosphatemic rickets / osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN- jRCTs031210 704	A1
59	Prosthetics Dental Implant-based Rehabilitation in Patients With Loss of Teeth and Mineral Metabolism Disorders Due to Vitamin D3 Imbalance - WHO ICTRP	NCT04841213	A1
60	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Chinese Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (XLH) - WHO ICTRP	NCT04842032	Al
61	An Open-label, Multi-center, Single-cohort, Post-marketing Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Adult Chinese Patients With X- linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT04842019	A1
62	Tumor-induced Osteomalacia Disease Monitoring Program (TIO DMP) - WHO ICTRP	NCT04783428	A5
63	Molecular genetic mechanism of FGF23-dependent phosphaturic mesenchymal tumor induced hypophosphatemia osteomalacia - WHO ICTRP	ChiCTR21000 42796	A5
64	Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN- JapicCTI- 205284	A1
65	Causes and treatment of low bone density and multiple vertebral fractures in women after childbirth - WHO ICTRP	ChiCTR20000 32351	A1
66	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT04308096	A1
67	Study of the Diagnostic Value of Hybrid PET/MR and PET/CT in Neuroendocrine Diseases and Tumor Induced Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT04045834	A5
68	Expanded Access to Burosumab - WHO ICTRP	NCT03775187	A5
69	An International, Multicenter, Prospective, Longitudinal Observational Study for Patient With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT03745521	A1
70	68Ga-DOTATATE PET for Localization of Phosphaturic Mesenchymal Tumors in Patients With Tumor Induced Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT03736564	A5
71	BGJ398 for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT03510455	A2
72	Study of longitudinal observation for patient with X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia in collaboration with Asian partners - SUNFLOWER Study - WHO ICTRP	JPRN- UMIN000031 605	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund	
73	Efficacy of systemic venous sampling of FGF23 to localize responsible tumors in tumor-induced rickets/osteomalacia - Efficacy of systemic venous sampling of FGF23 - WHO ICTRP	JPRN- UMIN000031 742	A5	
74	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN- JapicCTI- 173614	A1	
75	Effect of Phosphate on hypophosphatemia - WHO ICTRP	ChiCTR- OOC- 16010095	A1	
76	Development of a Novel, Safe Method for the Non-invasive Assessment of Human Bone Quality, In Vivo, Using Spatially Offset Raman Spectroscopy - WHO ICTRP	NCT02814591	A1	
77	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - WHO ICTRP	NCT02722798	A2	
78	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	2014-005529- 11	A1	
79	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	2014-005529- 11	A1	
80	Vitamin D Status in the First 9 Months of Life - WHO ICTRP	NCT02548520	A1	
81	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02537431	A1	
82	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP	NCT02526160	A1	
83	Molecular Pathways Involved in the Pathogenesis and Behavior of Mesenchymal Phosphaturic Tumors - WHO ICTRP	NCT02331966	A5	
84	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT02304367	A2	
85	Endogenous Calcium Stable Isotope Study (eCaSIS): Evaluation of MC-ICP-MS as a Diagnostic Tool for Metabolic Bone Diseases and Disorders of Calcium Metabolism - WHO ICTRP	NCT02252679	A1	
86	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - WHO ICTRP	JPRN- JapicCTI- 142601	A1	
87	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia WHO ICTRP	NCT02181764	A1	
88	Evaluate Survivorship for the Biomet® Comprehensive® Reverse Shoulder Mini Baseplate WHO ICTRP	NCT02084693	A1	
89	Open-label Dose-titration Study of the Tolerability and Efficacy of Cinacalcet to Treat Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)-Mediated Hypophosphatemia - WHO ICTRP	NCT01748812	A2	

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
90	Observing the Changes of Fibroblast Growth Factor 23 in Patients of Tumor Induced Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT01660308	A5
91	68Ga-DOTATATE PET/CT for Detection and Evaluation of the Causative Tumor of Oncogenic Osteomalacia - WHO ICTRP	NCT01524016	A5
92	Effects Of Vitamin D Replacement Therapy on Serum FGF-23 Concentrations in Vitamin D Deficient Women In Short Term - WHO ICTRP	NCT01102751	A1
93	Vitamin D Status in Males in Jerusalem Area and Its Correlation to Parathyroid Hormone (PTH) Level and Bone Mineral Density - WHO ICTRP	NCT01025128	A1
94	Selective Venous Catheterization for the Localization of Phosphaturic Mesenchymal Tumors - WHO ICTRP	NCT00099762	A2
95	Evaluation and Treatment of Bone and Mineral Disorders - WHO ICTRP	NCT00024804	A1
96	Studies of States With Resistance to Vitamin D and Parathyroid Hormone - WHO ICTRP	NCT00001242	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023T-CL201

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studien	ziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit, der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Burosumab bei Patienten mit TIO, deren Tumor nicht lokalisierbar oder vollständig resezierbar ist, oder bei Patienten mit Epidermal-Naevus-Syndrom(ENS)-assoziierter Osteomalazie, bei denen eine Entfernung der ursächlichen Hautläsion nicht als Therapieoption infrage kommt. Aufgrund der Ähnlichkeit der zugrundeliegenden Pathophysiologie der XLH – einer wesentlich erhöhten FGF23-Konzentration – ist die zugrundeliegende Hypothese, dass Burosumab für Patienten mit TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie ebenfalls einen therapeutischen Nutzen besitzt.
Method	en	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich bei der Studie um eine offene, einarmige, multizentrische Phase II Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	 Amendment 1 datiert auf den 21.01.2015: Die Durchführung der Studie wurde von einem Zentrum auf mehrere Zentren ausgeweitet. Der erste telefonische Kontakt wurde in einen Hausarztbesuch geändert (Woche 1). Ein weiterer Hausarztbesuch zu Woche 21 wurde hinzugefügt. Erweiterung des Einschlusskriteriums bezüglich des eGFR-Werts. Patienten mit einer eGFR ≥ 30 mL/min bis < 60 mL/min können trotzdem eingeschlossen werden, sofern die verminderte Nierenfunktion nicht auf eine Nephrokalzinose zurückzuführen ist. Declomycin wurde aus dem Ausschlusskriterium #11 gestrichen. Ausschlusskriterium #12 wurde geändert, um klarzustellen, dass sowohl der Prüfarzt als auch der Sponsor entscheiden können, ob bei einem Patienten Umstände vorliegen, die kritisch für die Sicherheit des Patienten sein könnten oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten. Änderung in der Markierung der Knochenbiopsien: Statt einer Markierung mit Declomycin und einer Markierung mit Tetracyclin durchgeführt. Es wurde hinzugefügt, dass eine Knochenbiopsie zu Baseline nicht notwendig war, sofern eine vorangegangene Knochenbiopsie die Diagnose der Osteomalazie bestätigt

Analysen innerhalb der Studie zur Verfügung gestellt wurden.

Stand: 22.08.2022

- Der 6MWT wurde durch den STS-Test und den WAL-Test ersetzt.
- Um die Veränderung von Tumorgröße und -volumen zu überwachen, wurde die regelmäßige Bildgebung des Tumors hinzugefügt
- Erweiterung der avisierten Nüchtern-Serumphosphat-Konzentration von 2,5 – 3,5 mg/dl auf 2,5 – 4 mg/dl.
- Die Verwendung der Knochenscans wurde von der Bewertung des Knochenumsatzes auf die Identifizierung potenzieller Pseudofrakturen verändert; dadurch wurde die Zahl der Gutachter reduziert

Amendment 2 datiert auf den 14.10.2015:

- Erhöhung der Patientenzahl von ungefähr sechs auf ungefähr 15 erwachsene Patienten.
- Die Definition von ENS wurde im gesamten Protokoll aktualisiert, um klarzustellen, dass ENS keine Variante der TIO ist, sondern eine eigenständige angeborene Störung, bei der eine FGF23-induzierte Hypophosphatämie und die damit assoziierte Osteomalazie vorliegt. ENS und TIO teilen sich dabei das gleiche biochemische und klinische Profil.
- Aktualisierung einiger Abschnitte im Protokoll, um die koprimären Endpunkte zu spezifizieren (d. h. die Veränderung der Serumphosphat-Konzentration über die Zeit im Vergleich zu Baseline und die prozentuale Änderung der Osteomalazie-Marker über die Zeit im Vergleich zu Baseline, evaluiert anhand der histomorphometrischen Analysen der Knochenbiopsien).
- Einschlusskriterium #4 wurde modifiziert. Ein Wert von iGFG23 ≥ 100 pg/ml wurde als Einschlusskriterium definiert. Vorher war als Einschlusskriterium ein FGF23-Wert größer als der zweifache Wert der oberen Normgrenze definiert.
- Hinzufügen zusätzlicher Details zur Akzeptanz der Verwendung von Ergebnissen einer früheren Knochenbiopsie als Baseline-Wert.
- Änderung der Methoden und Bewertung der Ergebnisse:
 Der 6MWT wurde hinzugefügt; der Timed Up and Go und
 der Western Ontario and McMaster Universities
 Osteoarthritis Index wurden entfernt; die Methodik der
 Tumorbildgebung wurde definiert; Aktualisierung der
 Zeitpunkte, an denen die Hautläsionen der Patienten mit
 ENS-assoziierter Osteomalazie fotografiert wurden.

Amendment 3 datiert auf den 17.02.2016:

- Das Studiendesign und der Studienplan wurden modifiziert, um die Dauer der Studie anzupassen. Nach Beendigung der 48-wöchigen Behandlungsphase, konnten die Patienten die Behandlung für weitere 96 Wochen in der Behandlungs-Extensionsphase fortführen.
- Die Formulierungen bezüglich der Untersuchung des Skeletts beim Screening wurde präzisiert, um

sicherzugehen, dass die Anforderungen an die zentrale Bildgebung erfüllt wurden.

Stand: 22.08.2022

- Untersuchungen der Serum-Lipase wurden für alle Patienten hinzugefügt. Zusätzlich wurde spezifiziert, dass weitere Laboranalysen reflexartig bei prospektiv entnommenen Proben durchgeführt werden, sofern die Serum-Amylase-Werte auf mehr als die doppelte Obergrenze des Referenzbereichs (*Upper Limit of Reference Range*, ULRR) erhöht sind.
- Erweiterung der Aufnahme von UE nach Beendigung der Studienmedikation von 30 Tagen auf 12 Wochen (entspricht ungefähr fünf Halbwertszeiten). Parallel dazu Anpassung der weiteren Durchführung von kontrazeptiven Maßnahmen nach Beendigung der Studienmedikation.
- Einschlusskriterium #9 wurde aktualisiert um die 12wöchige Durchführung von kontrazeptiven Maßnahmen nach Beendigung der Studienmedikation aufzunehmen. Ausschlusskriterium #9 wurde aktualisiert, um sicherzustellen, dass die Patienten an einer klassischen TIO litten.
- Klarstellung der Formulierung zur Nutzung von Tetracyclin und der Erleichterung der histomorphometrischen Analysen.
- Hinzufügung, dass ECHOs zentral ausgewertet werden.
- Aktualisierung der Beschreibung des Krankheitsbilds von TIO und ENS sowie der Risiken und des potenziellen Nutzens von Burosumab zur Angleichung an die aktualisierte *Investigator's Brochure*

Amendment 4 datiert auf den 10.11.2017:

- Erweiterung des Behandlungszeitraums auf 216 Wochen oder bis zum 30. Juni 2019, abhängig davon, was zuerst eintritt. Hinzufügung eines weiteren Sicherheits-Follow-Up-Telefonats acht Wochen nach der letzten Studienvisite des Patienten.
- Aktualisierung des maximalen Injektionsvolumens von Burosumab von 1,0 ml auf 1,5 ml und Hinzufügung, dass sofern mehrere Injektionen notwendig sind, diese auf die verschiedenen Quadranten des Bauches verteilt werden können.
- Hinzufügung folgender Kriterien, aufgrund derer ein Patient von der Behandlung und der Auswertung ausgeschlossen werden konnte: (1) Schwangerschaft während der Studie und (2) Identifizierung eines vormals nicht-identifizierten ursächlichen Tumors, der für eine chirurgische Entfernung zugänglich ist.
- Die Methoden und Bewertungen wurden wie folgt geändert: Änderung des Zeitpunkts der ersten Tetracyclin-Behandlung; Hinzufügung einer Hausarztvisite zu Woche 142; Hinzufügung der Erhebung von Serumphosphat-Konzentrationen, um diese an die verlängerte Studiendauer anzupassen; Entfernung der physischen Untersuchung während der Hausarztvisiten in der Behandlungs-Extensionsphase; Hinzufügung der Bestimmung der Serum-Burosumab-Konzentration und ADA während der Studienvisiten in der Behandlungs-Extensionsphase; Änderung der Frequenz der

Tumorbildgebung während der Behandlungs-Extensionsphase von einem sechsmonatigen Intervall auf ein zwölfmonatiges Intervall; Hinzufügung, dass bei jedem TIO-Patienten, dessen Tumor nicht zu Baseline lokalisiert werden konnte, ab Woche 120 einmal jährlich überprüft wird, ob der Tumor lokalisiert werden kann; Entfernung der Knochendichtemessung mittels der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) des Handgelenks; Hinzufügung der Bewertung des ambulanten Status; Entfernung der Serienfotografie der Hautläsionen für Patienten mit ENSassoziierter Osteomalazie.

Stand: 22.08.2022

- Aktualisierung der Formulierung bezüglich des koprimären Endpunkts der histomorphometrischen Analysen: statt der prozentualen Veränderung im Vergleich zu Baseline, wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline des überschüssigen Osteoids als ko-primärer Endpunkt definiert, basierend auf der Knochenbiopsie nach einer Behandlung mit Burosumab für 48 Wochen unter Verwendung der folgenden histomorphometrischen Parameter: O.Th, OS/BS, OV/BV und MLt.
- Aktualisierung des Richtwerts für eine Wiederaufnahme der Burosumab-Behandlung nach Unterbrechung durch eine Behandlung des ursächlichen Tumors.
 Wiederaufnahme der Burosumab-Behandlung mit einer Dosis von 0,3 mg/kg KG alle vier Wochen, danach Titrieren der Dosis basierend auf den Höchst- und Tiefstwerten der Serumphosphat-Konzentration bis zu einer Maximaldosis von 2,0 mg/kg KG.
- Aktualisierung der Liste hocheffektiver kontrazeptiver Maßnahmen.
- Das EKG wurde als Bewertung der ektopischen Mineralisierung entfernt und stattdessen als Bewertung der generellen Sicherheit eingeführt.
- Aktualisierte Formulierung bzgl. der Aufbewahrung der Unterlagen
- Aktualisierte Formulierung bezüglich der Meldung von UE und der Umstand, dass, sofern möglich, die Schwere der UE anhand der NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft werden sollte.

Amendment 5 datiert auf den 27.04.2018:

- Analyse des Mutationsstatus des PHEX-Gens, um die Diagnose XLH aufgrund ähnlicher klinischer Merkmale auszuschließen. Grund dafür war ein Patient, dessen Hypophosphatämie und Symptome seit der Kindheit persistierten und dessen Tumor nicht lokalisiert werden konnte
- Erweiterung des Behandlungszeitraums von 216 Wochen oder bis zum 30. Juni 2019, auf bis zu 244 Wochen oder bis zum 31. Dezember 2019 abhängig davon, was zuerst eintritt. Zudem wurde die Sicherheits-Follow-Up-Periode ausgeweitet, um eine Fortführung der Behandlung bis zum approximierten Datum der Marktzulassung zu gewährleisten.
- Erlaubnis, die Dosis auch nach der 16-wöchigen Titrationsphase anzupassen und Bereitstellung zusätzlicher Richtlinien zur Anpassung der Dosis.

 Es wurden zusätzliche Datenerhebungen zu Beginn und im Anschluss an eine Dosisoptimierung, inklusive Messung der Serumphosphat-Konzentration, PRO und funktionaler Endpunkte (STS-Test) eingeführt, um die Evaluation der neuen Dosis in Bezug auf die Änderung des Gefühlszustands und der Leistungsfähigkeit des Patienten in der Mitte und am Ende eines Dosisintervalls zu ermöglichen.

Stand: 22.08.2022

- Die Datenerhebung der Serum-Burosumab-Konzentrationen zu Woche 8, 32, 36 und 40 wurde wieder aufgenommen, um eine retrospektive Bewertung jener Proben zu ermöglichen, die zu diesen Zeitpunkten Patienten entnommen und eingelagert wurden. So sollte eine vollständige Bewertung der Korrelation zwischen der Serumphosphat-Konzentration, der Burosumab-Dosis und der Burosumab-Serum-Konzentration ermöglicht werden.
- Die Auswahl und die Aufgaben eines *Coordinating Investigator* wurden hinzugefügt, da ein *Coordinating Investigator* für die Studie bestimmt wurde.
- Der Zeitpunkt des Sicherheits-Follow-Up-Telefonats wurde geändert, um gleichmäßige Zeitspannen seit der letzten Dosis zu ermöglichen, für den Fall, dass ein Patient alle zwei Wochen Burosumab bekam.
- Vermerk, dass die Zulassung der FDA von Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) und die Marktzulassung in der EU zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase erfolgt ist.

Amendment 6 datiert auf den 26.09.2019:

- Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls wurde aktualisiert, um die Gesamtlänge der Studie zu erweitern. Statt 244 Wochen oder bis zum 31. Dezember 2019, wurde die Studienlaufzeit nun auf 300 Wochen oder bis zum 31. Januar 2021 verlängert bzw. bis zur kommerziellen Zulassung von Burosumab oder der Verschreibung durch den behandelnden Arzt, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Dementsprechend wurden die Erhebungen zum Studienende zu Woche 244 entfernt und die neuen Erhebungszeitpunkte bis zum Ende der Studie hinzugefügt (Tabelle 2.6).
- Der Studienzeitplan (Abschnitt 7.1 und Tabelle 2.6) und die damit verbundenen Abschnitte wurden aktualisiert. Der letzte telefonische Sicherheits-Follow-Up-Anruf erfolgt ca. 6 Wochen (+5 Tage) nachdem ein Patient die letzte Dosis der Studienmedikation bekommen hat, um jegliche derzeitige UE, schwerwiegende UE und Komedikationen zu protokollieren. Ein zusätzliches telefonisches Sicherheits-Follow-Up wird ca. 12 Wochen (+5 Tage) nach letztmaliger Einnahme der Studienmedikation durchgeführt. Sofern ein Patient zum Sicherheits-Follow-Up sechs Wochen nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation eine Burosumab-Therapie auf anderem Weg begonnen hat (z. B. über eine kommerzielle Behandlung), kann der Anruf für das Sicherheits-Follow-Up nach 12 Wochen entfallen.

 Der zusätzliche Studienplan zur Beschreibung der Erhebungen, die im Anschluss an eine Dosisoptimierung oder nach Woche 96 durchgeführt werden sollen, wurde aus dem Studienplan entfernt und darauf bezugnehmende Abschnitte im Protokoll gelöscht. Dies betrifft Erhebungen zur Serum-Burosumab-Konzentration, zum BPI, zum BFI, zum SF-36 und zum STS-Test.

- Die Studienvisiten zu Woche 142, 166, 192 und 214 wurden aus der Behandlungs-Extensionsphase entfernt.
- Die Erhebung des STS wurde aus der Behandlungs-Extensionsphase entfernt. Dies gilt für Patienten die eine Dosiserhöhung oder eine Anpassung der Dosisfrequenz zu Woche 96 oder danach erhalten haben.
- Abschnitt 7.5.4.3, der Studienzeitplan und darauf aufbauende Abschnitte wurden hinsichtlich der Röntgenuntersuchungen aktualisiert. Es wurde klargestellt, dass die Röntgenaufnahmen von den Lokalisationen gemacht werden, bei denen beim Screening oder danach eine (Pseudo-)Fraktur identifiziert wurde. Die Röntgenaufnahmen erfolgen alle 24 Wochen ab Woche 72 bis zur Heilung oder bis Woche 240.
- Abschnitt 7.5.6.9 und die damit verbundenen Erhebungen im Studienzeitplan wurden angepasst, um klarzustellen, dass bei Patienten mit TIO, bei denen zum Screening der Tumor lokalisiert oder visualisiert werden konnte, eine Bildgebung des Tumors zum Screening und danach alle 24 Wochen bis Woche 144, dann alle 48 Wochen (oder zur nächsten Studienvisite) für den Rest der Studie erfolgt. Für Patienten, deren Tumor nicht beim Screening lokalisiert werden konnte, erfolgt der erneute Versuch den Tumor mit bildgebenden Verfahren zu lokalisieren alle 48 Wochen (oder zu jeder regulären Studienvisite), beginnend ab Woche 120. Die präferierte Bildgebung ist die ⁶⁸Ga-DOTATATE Positronenemissionstomografie (PET)/Computertomografie (CT). Eine Bildgebung zur Lokalisierung des Tumors sollte außerdem bei nichtregulären Studienvisiten erfolgen, sofern neues Tumorwachstum vermutet wird. Wenn der Tumor lokalisiert werden kann und als nicht-resezierbar eingestuft wird, sollte innerhalb der nächsten 21 (±7) Tage ein MRT oder CT durchgeführt werden, um die Tumorgröße zu bestimmen. Notfalls ist hierzu eine nicht-reguläre Studienvisite von Nöten, danach erfolgt die Bildgebung gemäß Studienzeitplan.
- In Abschnitt 7.4.5 und damit verbunden Abschnitten wurde eine Definition der Erhaltungsdosis hinzugefügt (definiert als Dosis, bei der zwei aufeinanderfolgende Tal-Serumphosphat-Konzentrationen innerhalb des avisierten Zielbereichs von 2,5 4,0 mg/dl liegen).
- Die Dosis-Titration von Burosumab wurde wie folgt angepasst:
 - (a) Tabelle 7.4.5.1 wurde überarbeitet, um nur das initiale Dosis-Titrations-Schema zu beinhalten;
 Dosis-Anpassungen für Patienten, die sich gerade einer Behandlung des primären Tumors unterziehen, wurden entfernt und stattdessen in Abschnitt 7.4.5.1 und Tabelle 7.4.5.3 beschrieben

		 (b) Tabelle 7.4.5.2 und darauf aufbauende Abschnitte im Text wurden aktualisiert, um klarzustellen, welche Kriterien und welches Dosis-Titrations-Schema für Dosis-Anpassungen und Frequenz-Erhöhungen zu Woche 96 oder danach gelten. Es wurden Kriterien zur Dosis-Anpassung basierend auf dem Talspiegel der Serumphosphat-Konzentration hinzugefügt. Für Patienten, deren Burosumab-Dosis gemäß Tabelle 7.4.5.2 auf 2,0 mg/kg KG Q2W erhöht wurde, wurden zusätzliche Serumphosphat-Messungen vor jeder Dosis hinzugefügt. Diese erfolgten alle vier Wochen für 12 Wochen, um sicherzugehen, dass die Patienten keine dosislimitierende Toxizität erfuhren. (c) Abschnitt 7.4.5.1 und Tabelle 7.4.5.3 wurden erstellt, um die Dosisanpassungen und das Dosis-Titrations-Schema für jene Patienten anzupassen, die sich einer Behandlung des primären Tumors unterziehen. Formulierungen wurden eingefügt, um klarzustellen, dass die Serumphosphat-Konzentrationen alle vier Wochen für 24 Wochen nach Wiederaufnahme der Burosumab-Therapie gemessen werden sollten. Dazu sollen außerplanmäßige Blutentnahmen verwendet werden, die zum Zeitpunkt der höchsten Serumphosphat-Konzentration durchgeführt werden. Die Burosumab-Dosis wird dann anhand der Höchstwerte der Serumphosphat-Konzentration gemäß Tabelle 7.4.5.3 titriert. Danach erfolgt die Dosierung basierend auf den Talspiegeln der Serumphosphat-Konzentration gemäß Tabelle 7.4.5.2, die Bestimmung der Serumphosphat-Konzentration erfolgt gemäß dem Studienzeitplan. Die vorangegangen und aktuellen klinischen Studien und eine Zusammenfassung der Risiken und des potenziellen Nutzens von Burosumab wurden aktualisiert, um die aktuellen Informationen aus den klinischen Studien widerzuspiegeln. Kleine Aktualisierungen wurden hinsichtlich der Regeln zum Studienabbruch (Abschnitt 7.3.3.1) gemacht, um klarzustellen, unter welchen Bedingungen die Behandlung mit der Studie ausgeschlossen wird. In Abschnitt 8.5.4.6 wurde Mary Scott Roberts, MD als medizinischer M
4	Probanden / Patienten	Patienten ≥ 18 Jahre mit diagnostizierter TIO oder ENS- assoziierter Osteomalazie, basierend auf einem unverhältnismäßig hohen FGF23-Spiegel, deren Tumor/Läsion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Item ^a 4a		 Einschlusskriterien: Klinische Diagnose der TIO/ENS-assoziierten Osteomalazie, basierend auf einem exzessiven FGF23- Spiegel, die nicht durch eine vollständige Resektion des zugrundeliegenden Tumors oder der zugrundeliegenden Läsion behandelbar ist ≥ 18 Jahre Nüchtern-Serumphosphat-Konzentration < 2,5 mg/dl iFGF23-Konzentration ≥ 100 pg/ml, festgestellt mit Hilfe des Kainos-Assay TmP/GFR < 2,5 mg/dl eGFR ≥ 60 ml/min (bestimmt mittels Cockcroft-Gault- Formel). Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min aber < 60 ml/min konnten trotzdem eingeschlossen werden, sofern die verminderte Nierenfunktion nicht auf eine Nephrokalzinose zurückzuführen war. Korrigiertes Serum-Kalzium < 10,8 mg/dl Frauen im gebärfähigen Alter mussten zum Screening und zur Baseline einen negativen urinbasierten Schwangerschaftstest vorlegen und einverstanden sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen. Frauen wurden nicht als gebärfähig angesehen, wenn sie noch keine Menarche erlebt haben,
		 Einverständnis, vorangegangene medizinische Untersuchungsergebnisse zur Verfügung zu stellen. Dies beinhaltet die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren, biochemische Analysen und diagnostische, medizinische und chirurgische Daten. Unterschriebene Einverständniserklärung nach eingehender Erklärung des Studienprinzips und vor der ersten forschungsorientierten Untersuchung. Die Zusicherung, alle Aspekte der Studie zu erfüllen, die Studienvisiten einzuhalten und die entsprechenden Datenerhebungen gewissenhaft durchzuführen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Ausschlusskriterien: Vorangegangene Diagnose von HIV, Hepatitis B und/oder Hepatitis C Vorgeschichte einer wiederkehrenden Infektion, eine
		Prädisposition für Infektionen oder eine bekannte Immundefizienz
		Schwangere oder stillende Patientinnen, oder Patientinnen mit der Absicht schwanger zu werden oder deren Partner
		Vorangegangene Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Burosumab eingeschlossen) innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Screening oder eine bekannte Allergie oder anaphylaktische Reaktion gegen monoklonale Antikörper
		Aktuelle oder vorangegangene Hypersensitivität auf Bestandteile der Burosumab-Lösung, die nach Ansicht des Studienarztes zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Ereignissen führen können
		Einnahme von pharmakologischen Vitamin D Metaboliten oder deren Analoga (Calcitriol, Doxercalciferol oder Paricalcitol), Phosphat oder Aluminiumhydroxidantazida innerhalb der letzten zwei Wochen vor dem Screening oder während der Studie
		Einnahme von Medikamenten zur Unterdrückung des Parathormons innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Screening
		Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre vor Studienbeginn, mit Ausnahme von PMT-MCT (Phosphaturische mesenchymale Tumore vom Typ mixed connective tissue) oder nicht-melanotischen Hauttumoren wie dem Basalzellkarzinom
		Blutspende oder Spende von Blutbestandteilen innerhalb der letzten 60 Tage vor dem Screening
		Vorangegangene allergische Reaktionen oder unerwünschte Reaktionen gegen Tetrazykline, Benzodiazepine, Fentanyl oder Lidocain
		Sonstige Umstände, die nach Meinung des Studienarztes oder Studiensponsors kritisch für die Sicherheit des Patienten sein könnten oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Novato, CA, USA.
		Die Studie wurde an insgesamt acht Studienzentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten der Studie bekamen alle vier Wochen eine subkutane Injektion von Burosumab. Die Startdosis zu Woche 0 betrug 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG). Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Dosis nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell titriert. Ausschlaggebend hierfür war die gemessene Serumphosphat-Konzentration zwei Wochen vor der nächsten geplanten Injektion. Sofern die gewünschte Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl nicht erreicht wurde, konnte die Burosumab-Dosis zu Woche 4 auf 0,6 mg/kg KG erhöht werden. In den folgenden Wochen wurde die Burosumab-Dosis dann bei Bedarf in Schritten von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0,2 mg/kg KG weiter erhöht. Die Maximaldosis an Burosumab betrug 2 mg/kg KG alle zwei Wochen. Bei Sicherheitsbedenken oder bei einer Serumphosphat-Konzentrationen von ≥ 4 mg/dl konnte die Burosumab-Dosis entsprechend verringert werden.
		Burosumab wurde als sterile, durchsichtige, farblose Lösung ohne Konservierungsstoffe in 5 ml-Injektionsflaschen mit jeweils 1 ml Burosumab (30 mg) mit einer Konzentration von 30 mg/ml bereitgestellt. Die Injektionsflaschen wurden lichtgeschützt bei einer Temperatur zwischen 2°C und 8°C gelagert. Die Applikation erfolgte unverdünnt.
		Die Patienten bekamen Burosumab als subkutane Injektion in den Bauch, den Oberarm oder die Oberschenkel verabreicht. Die Injektionsstelle wurde bei jeder Injektion gewechselt. Pro Injektion wurden nicht mehr als 1,5 ml verabreicht. Sofern ein Patient mehr als 1,5 ml pro Applikation benötigte, wurde für jede Applikation eine andere Einstichstelle gewählt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Wirksamkeit Primäre Wirksamkeitsendpunkte: • Anteil an Studienteilnehmern, die gemittelt über die Zeit von Baseline bis Woche 24 in der Mitte eines
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Dosisintervalls (zwei Wochen nach der letzten Burosumab-Injektion) eine Serumphosphat-Konzentration im oberen Normbereich (≥ 2,5 mg/dl) erreichen • Veränderung des überschüssigen Osteoids nach 48 Wochen Burosumab-Behandlung im Vergleich zu Baseline, basierend auf den Analysen der Knochenbiopsien und unter Zuhilfenahme folgender histomorphometrischer Parameter: ○ Osteoiddicke (O.Th.) ○ Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche (OS/BS) ○ Osteoidvolumen/Knochenvolumen (OV/BV) ○ Mineralisierungsverzögerungszeit
		Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:
		 Weitere Messungen zur Bestimmung der Serumphosphat-Konzentrationen über die Zeit: Anteil an Studienteilnehmern, die gemittelt über die Zeit von Baseline bis Woche 24 am Ende eines Dosisintervalls (vier Wochen nach der letzten Burosumab-Injektion) eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl) erreichen In der Mitte des Dosisintervalls: durchschnittliche und prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline, jeweils gemittelt über die Zeit zwischen Baseline und Woche 24 Am Ende des Dosisintervalls: durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline, gemittelt über die Zeit zwischen Baseline und Woche 24
		• Veränderung im Vergleich zu Baseline: Serum-FGF23, ALP, 1,25(OH) ₂ D, Urin-Phosphat, TRP, TmP/GFR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Veränderung im Vergleich zu Baseline von Serum-Biomarkern des Knochenumsatzes: BALP, CTx, P1NP und Osteocalcin Veränderung der Muskelkraft im Vergleich zu Baseline, erhoben mit Hilfe des HHD, STS-Tests, WAL-Tests und des 6MWT Veränderung im Vergleich zu Baseline in den erhobenen Fragebögen BPI, BFI und SF-36v2
		Pharmakokinetische Endpunkte:
		Burosumab Serum-Konzentration
		Explorative Endpunkte:
		 Veränderung in anderen Parametern der strukturellen und dynamischen Histomorphometrie in den Knochenbiopsien Veränderung des Knochenzustands und Heilung früherer (Pseudo-)Frakturen und Frakturen der Langknochen, bewertet mit Hilfe der 99mTc-Skelettszintigraphie Veränderung der Knochendichte und des Mineralgehalts der Knochen, gemessen mittels DXA an Lendenwirbelsäule und Hüfte Veränderung der Knochendichte, des Mineralgehalts der Knochen, der Knochengeometrie und der Mikroarchitektur der kortikalen und trabekulären Bereiche der Speiche und des Schienbeins, gemessen mittels XtremeCT (sofern verfügbar)
		Sicherheitsendpunkte:
		 Auftreten, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse (UEs) und der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) Klinisch signifikante Änderung im Vergleich zu Baseline in einer der folgenden Variablen: Vitalparameter und Gewicht Körperliche Untersuchung eGFR Serumkonzentration von Calcium, -Phosphat, intaktem Parathormon oder Konzentration von Calcium oder Kreatinin im Urin Chemische, hämatologische und urinbasierte Analysen, eingeschlossen zusätzliche Burosumab-/TIO-assoziierte biochemische Parameter von Interesse (Serum-Konzentration von 1,25(OH)₂D, Lipase, Amylase, Kreatinin und FGF23) Tumorimaging oder dermatologische Untersuchungen der Hautläsionen (für Patienten mit ENS-assoziierter Osteomalazie) Anti-Burosumab Antikörper Dosislimitierende Toxizität, definiert als:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Serumphosphat-Konzentration von ≥ 6,5 mg/dL (Hyperphosphatämie) zu irgendeinem Zeitpunkt nach Dosisbestimmung Ko-Medikation Urinbasierter Schwangerschaftstest Bewertung der Ektopischen Mineralisierung mit Hilfe von: Echokardiogramm (ECHO) und Elektrokardiogramm (ECG) Ultraschall der Nieren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	 Der 6MWT wurde durch den STS-Test und den WAL-Test ersetzt. Um die Veränderung von Tumorgröße und -volumen zu überwachen, wurde die regelmäßige Bildgebung des
		 Tumors hinzugefügt. Erweiterung der avisierten Nüchtern-Serumphosphat- Konzentration von 2,5 – 3,5 mg/dl auf 2,5 – 4 mg/dl.
		Der 6MWT wurde hinzugefügt; der <i>Timed Up and Go</i> und der <i>Western Ontario and McMaster Universities</i> Osteoarthritis Index wurden entfernt.
		Statt der prozentualen Veränderung im Vergleich zu Baseline, wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline des überschüssigen Osteoids als ko-primärer Endpunkt definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass der Anteil der Patienten, deren Serumphosphat-Konzentration zwei Wochen nach Injektion von Burosumab und gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und Woche 24 oberhalb des Grenzwerts von 2,5 mg/dl liegt, 60 % beträgt. Daraus ergibt sich bei einer Stichprobengröße von 15 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollten, ein 95 %-Konfidenzintervall mit einer halben Breite von höchstens 24,8 %. Es wurde weiter angenommen, dass bei allen Probanden, bei denen gepaarte Knochenbiopsien vorliegen, eine Verringerung des überschüssigen Osteoids von ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline erreicht wird. Es wurde angenommen, dass diese Stichprobengröße und diese Studiendauer ausreichend sind, um die Charakterisierung des Effekts von Burosumab auf die Serumphosphat-Konzentration und auf die histomorphometrischen Knochenparameter zu ermöglichen sowie das Sicherheitsprofil von Burosumab zu bewerten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde <i>a priori</i> ein Datenschnitt zu Woche 48 festgelegt. Weitere Datenschnitte folgten zu Woche 72 und Woche 144.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt. Die Bewertung der Röntgenaufnahmen hinsichtlich vorhandener (Pseudo-)Frakturen und die Analyse der entsprechenden histomorphometrischen Parameter erfolgte allerdings ohne Kenntnis patientenspezifischer Daten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte: Für die Studie UX023T-CL201 wurde ursprünglich das Full Analysis Set als Auswertungspopulation definiert, welches alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Injektion der Prüfsubstanz erhalten haben. Zusätzlich wurde das TIO Biopsy Analysis Set definiert, welches nur Patienten berücksichtigt, bei denen zu Baseline und zu Woche 48 eine Knochenbiopsie vorlag. Abweichend davon wurde das Per Protocol TIO Biopsy Analysis Set definiert. Es berücksichtigt nur Patienten, bei denen zu Baseline und zu Woche 48 eine Knochenbiopsie vorlag und schließt einen Patienten aus, bei dem über die Studiendauer nahezu physiologische Serumphosphat-Konzentrationen vorlagen. Für die abschließenden Analysen im Dossier wurde das TIO Analysis Set verwendet. Das TIO Analysis Set wurde erst bei der Auswertung der Studie definiert und enthält nur Patienten mit TIO, die mindestens eine Injektion der Prüfsubstanz erhalten haben. Ausgeschlossen wurden hierbei drei Patienten, bei denen nach Studienbeginn XLH (n = 2) bzw. Epidermal-Naevus-Syndrom (ENS)-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziierte Osteomalazie (n = 1) diagnostiziert wurde und sie daher nicht länger die Einschlusskriterien erfüllten. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand des <i>Full Analysis Set</i> .
		Statistische Auswertung der primären Endpunkte:
		Für den primären Endpunkt <i>Serumphosphat</i> wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten dargestellt, die eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl aufwiesen. Die 95 %igen-Konfidenzintervalle (95 %-KI) wurden mit der Wilson-Score-Methode bestimmt.
		Für den primären Endpunkt <i>Knochengesundheit</i> wurden die erhobenen Werte der untersuchten Parameter zu Baseline und zu Woche 48, sowie die totale Veränderung und die prozentuale Veränderung zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde mithilfe des T-Test geprüft, sofern die Annahme der Normalverteilung gültig war. Wenn die Annahme der Normalverteilung nicht gültig war, wurde ein Vorzeichentest verwendet.
		Statistische Auswertung der sekundären Endpunkte:
		Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten, die gemittelt zwischen Baseline und Woche 24 eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl zum Ende eines Dosiszyklus erreichten, wurde zusammen mit den dazugehörigen 95 %-KI dargestellt.
		Die Darstellung weiterer Messungen der Serumphosphat- Konzentration über die Studiendauer erfolgte zusammenfassend deskriptiv.
		Die erhobenen Werte sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Parameter zur pharmakodynamischen Charakterisierung von Burosumab (FGF23, 25(OH) ₂ D, Urin-Phosphat, TRP, TmP/GFR, FEP) wurden zusammenfassend deskriptiv dargestellt und mit Hilfe eines GEE-Modells ausgewertet.
		Die erhobenen Werte sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Parameter ALP, BALP, CTx, P1NP und Osteocalcin wurden zusammenfassend deskriptiv dargestellt und mit Hilfe eines GEE-Modells ausgewertet.
		Für den STS-Test wurde die Anzahl der Wiederholungen zu Baseline und die Veränderung im Vergleich zu Baseline zusammenfassend deskriptiv dargestellt und mit Hilfe eines GEE-Modells ausgewertet.
		Für den 6MWT wurde die absolute Gehdistanz und die relative Gehdistanz sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline zusammenfassend deskriptiv dargestellt und mit Hilfe eines GEE-Modells ausgewertet.
		Für die patientenberichteten Endpunkte (BPI, BFI und SF-36v2) wurden die erhobenen Werte, die Veränderung im Vergleich zu Baseline und der Anteil der Responder (nur BPI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und SF-36v2) zusammenfassend deskriptiv dargestellt und mit Hilfe eines GEE-Modells ausgewertet.
		Statistische Auswertung der explorativen Endpunkte:
		Die Ergebnisse der explorativen Endpunkte wurden ebenfalls deskriptiv dargestellt.
		Allgemeine statistische Auswertungen:
		Die Ergebnisse der Studie wurden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem zweiseitigem 95 %-KI und zweiseitigen p-Werten geeigneter statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Sofern die Stichprobengröße und die Anzahl an Erhebungen es zuließen, wurde in der Studie die Änderung gegenüber Baseline über die Zeit und die binären Endpunkte über die Zeit anhand von Mittelwerten inklusive SD berechnet und Unterschiede mit Hilfe eines GEE (generalized estimation equations)-Modell analysiert. In diesem wird die Zeit als Faktor, sowie der Baseline-Wert des entsprechenden Endpunkts als Kovariable berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur, die für das GEE-Modell verwendet wird, ist eine "compound symmetry", die eine konstante Varianz für die einzelnen Messungen und eine konstante Kovarianz zwischen den Messungen im Verlauf über die Zeit festlegt. Sofern genügend Datenpunkte vorhanden waren, wurde eine unstrukturierte Kovarianz berücksichtigt. Wenn die Anzahl der Messungen für eine Analyse mit dem GEE-Modell nicht ausreichend war, wurde ausschließlich eine deskriptive Zusammenfassung erstellt.
		Umgang mit fehlenden Werten
		Eine Imputation fehlender Daten erfolgte nicht, sofern es nicht explizit angegeben ist. Ausgenommen davon sind fehlende Werte der Mineralisierungsverzögerungszeit (MLt). Fehlten MLt-Daten aufgrund der schlechten Qualität der Knochenbiopsien, wurde der Parameter MLt als fehlend behandelt. Fehlten MLt-Daten aufgrund des verminderten Mineralisierungsprozesses (d. h. mindestens ein anderer histomorphometrischer Parameter konnte erhoben werden), wurde die MLt wie folgt berechnet: (0.Th)/(MAR * MS/OS)
		Für MAR wurde ein Wert von 0,3 µm/Tag angenommen, die anderen Parameter (O.Th, MS und OS) wurden anhand der Biopsie desselben Patienten von demselben Tag ermittelt. Sofern einer dieser drei Parameter nicht von demselben Tag vorlag, wurde die MLt als fehlend behandelt. Bei den Endpunkten, bei denen die Änderung zu Baseline evaluiert wurde, wurden nur die Studienteilnehmer mit in die Analysen aufgenommen, bei denen sowohl ein Baseline- als auch ein Post-Baseline-Wert vorhanden war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultat	e	
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Entfällt, da einarmige Studie b) 17 (Full Analysis Set) bzw. 14 (TIO Analysis Set) c) 17 (Full Analysis Set) bzw. 14 (TIO Analysis Set)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient verstarb während der Studie aufgrund eines Herzinfarkts, der nach Ansicht des Prüfarztes aber nicht auf die Burosumab-Behandlung zurückzuführen ist. Ein Patient musste die Studie verlassen, da er die Therapie mit Burosumab wegen des Fortschreitens der Tumorerkrankung unterbrach und die Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration dementsprechend ausblieb. Ein Patient wurde durch den Prüfarzt und den Sponsor aus der Studie ausgeschlossen, da dessen Serumphosphat-Konzentrationen größtenteils im Normbereich lagen und er deshalb nur eine minimale Burosumab-Dosis bekam (insgesamt vier Dosen bis Woche 72 mit 0,15 – 0,3 mg/kg KG). Zwei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen XLH diagnostiziert wurde und sie dementsprechend nicht mehr die Einschlusskriterien erfüllten. Ein Patient verstarb aufgrund eines Ovarialkarzinoms und multiplen Organversagen, beides ist nach Ansicht des Prüfarztes aber nicht auf die Burosumab-Behandlung zurückzuführen. Ein Patient wurde durch den Prüfarzt aus der Studie ausgeschlossen, da dieser trotz Gabe der Höchstdosis Burosumab eine persistierende Hypophosphatämie aufwies. Ein Patient musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da dieser die Studienvisiten aufgrund der Restriktionen im Rahmen der COVID19-Pandemie nicht mehr realisieren konnte.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Als Studienbeginn ist der 24. März 2015 festgesetzt. An diesem Tag wurde die erste Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Die Studie endete am 21. Januar 2021 mit der letzten Visite des letzten Patienten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

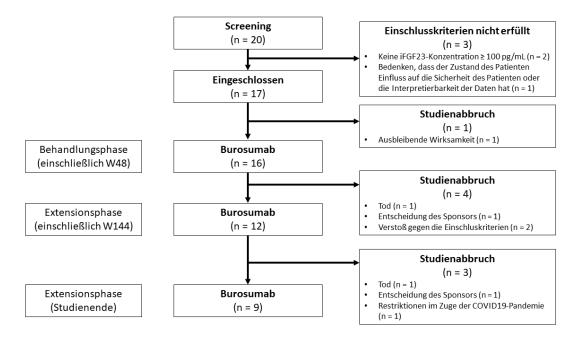


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie UX023T-CL201

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KRN23-002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienz	iel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit, der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Burosumab bei Patienten mit TIO, deren Tumor nicht lokalisierbar oder vollständig resezierbar ist, oder bei Patienten mit ENS-assoziierter Osteomalazie, bei denen eine Entfernung der ursächlichen Hautläsion nicht als Therapieoption infrage kommt.
		Aufgrund der Ähnlichkeit der zugrundeliegenden Pathophysiologie der XLH – einer wesentlich erhöhten FGF23-Konzentration – ist die zugrundeliegende Hypothese, dass Burosumab für Patienten mit TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie ebenfalls einen therapeutischen Nutzen besitzt.
Methode	en	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich bei der Studie um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie.
3b		 Zusammenfassung der Amendments (nur Japan): Amendment 1 vom 6. Januar 2016: Die Methode der Anästhesie für die Knochenbiopsie wurde von "lokal" auf "jede Methode" geändert. Amendment 2 vom 8. März 2016: Die Beschreibung des Ausschlusskriteriums 4) wurde geändert, um ungeeignete Patienten von der Teilnahme an dieser Studie adäquat auszuschließen. 99mTc-Skelettszintigrafie, Knochendichtemessung mittels der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und Röntgenaufnahmen wurden als explorative Endpunkte hinzugefügt. Es wurde präzisiert, wann der erste Zeitpunkt der Studienvisite gestattet ist. Das Dosierungsschema für Tetracyclin wurde so geändert, dass es mit dem Dosierungsschema in der Studie UX023T-CL201 übereinstimmt. Die Messung des Amylase-Isoenzyms wurde hinzugefügt. Die Verfahren für Echokardiographie und

an den einzelnen Prüfzentren übereinzustimmen.

Amendment 3 vom 6. Juni 2016:

 Die angestrebte Anzahl an Probanden wurde im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Studie geändert.

Stand: 22.08.2022

- Der erlaubte Zeitraum für die Untersuchungen wurde geändert.
- Der Zeitpunkt der Probenentnahme des Serum-Kreatinins zur Berechnung von TmP/GFR wurde präzisiert.

Amendment 4 vom 9. August 2016:

- Eine neue Einrichtung für die Laboruntersuchungen wurde hinzugefügt.
- Das Volumen der zu entnehmenden Blutproben wurde geändert.

Amendment 5 vom 10. November 2016:

- Die Kriterien zur Dosisanpassung wurden geändert.
- Es wurde klargestellt, dass die Knochenbiopsie zu Woche 48 oder zum Ende der Behandlung nicht durchgeführt werden sollte, wenn zu Baseline keine Knochenbiopsie des Patienten vorlag oder durchgeführt wurde.

Amendment 6 vom 14. März 2017:

- Die Dauer der Dosierung wurde von 48 Wochen auf 144 Wochen erweitert.
- Untersuchungen zu Woche 48 wurden beim Cut-Off berücksichtigt.
- Die Selbstverabreichung wurde erlaubt, wenn die Probanden in der Lage waren, sich die Studienmedikation selbst zu injizieren.

Amendment 7 vom 20. April 2017:

• Es wurde hinzugefügt, dass die Studie beendet wird, sobald Burosumab zugelassen wird.

Amendment 8 vom 26. Juli 2017:

- Die Beschreibung der Kriterien für den Beginn der Selbstverabreichung wurde geändert.
- Der Zeitpunkt des Datenschnitts wurde geändert.

Amendment 9 vom 14. Mai 2018:

 Der Zeitpunkt für die Berechnung und Anpassung der Dosis wurde geändert in "zu und nach Woche 92".

Zusammenfassung der Amendments (nur Südkorea):

Amendment 1 vom 14. März 2016:

 Die Beschreibung des Ausschlusskriteriums 4) wurde geändert, um ungeeignete Patienten von der Teilnahme an dieser Studie adäquat auszuschließen.

Stand: 22.08.2022

- 99mTc-Skelettszintigrafie, DXA und Röntgenaufnahmen wurden als explorative Endpunkte hinzugefügt.
- Es wurde präzisiert, wann der erste Zeitpunkt der Studienvisite gestattet ist.
- Das Dosierungsschema für Tetracyclin wurde so geändert, dass es mit dem Dosierungsschema in der Studie UX023T-CL201 übereinstimmt.
- Die Messung des Amylase-Isoenzyms wurde hinzugefügt.
- Die Verfahren für Echokardiographie und DXA wurden geändert, um mit den Verfahren an den einzelnen Prüfzentren übereinzustimmen.

Amendment 2 vom 24. Juni 2016:

- Die angestrebte Anzahl der Probanden wurde im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Studie geändert
- Der erlaubte Zeitraum für die Untersuchungen wurde geändert.
- Der Zeitpunkt der Probenentnahme zur Bestimmung des Serum-Kreatinins wurde präzisiert, um die TmP/GFR zu berechnen.

Amendment 3 vom 18. August 2016:

- Eine neue Einrichtung für die Laboruntersuchungen wurde hinzugefügt.
- Das Volumen der zu entnehmenden Blutproben wurde geändert.

Amendment 4 vom 19. September 2016:

• Die Adresse von Kyowa Hakko Kirin Korea Co., Ltd. wurde geändert.

Amendment 5 vom 16. November 2016:

- Die Kriterien zur Dosisanpassung wurden geändert.
- Es wurde klargestellt, dass die Knochenbiopsie zu Woche 48 oder zum Ende der Behandlung nicht durchgeführt werden sollte, wenn zu Baseline keine Knochenbiopsie des Patienten vorlag oder durchgeführt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Amendment 6 vom 17. März 2017: Die Dauer der Dosierung wurde von 48 Wochen auf 144 Wochen erweitert. Untersuchungen zu Woche 48 wurden beim Cut-Off berücksichtigt. Amendment 7 vom 10. August 2017: Der Zeitpunkt des Datenschnitts wurde geändert Amendment 8 vom 15. Mai 2018: Der Zeitpunkt für die Berechnung und Anpassung der Dosis wurde geändert in "zu und nach Woche 92".
4	Probanden / Patienten	Patienten ≥ 18 Jahre mit diagnostizierter TIO oder ENS-assoziierter Osteomalazie, basierend auf einem unverhältnismäßig hohen FGF23-Spiegel, deren Tumor/Läsion nicht zur vollständigen Resektion zugängig ist. Die Patienten mussten weiterhin eine niedrige Serumphosphat-Konzentration (< 2,5 mg/dl), eine niedrige Phosphatrückresorption TmP/GFR (< 2,5 mg/dl) und eine hohe FGF23-Serumkonzentration (≥ 100 pg/ml) aufweisen.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	 Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre und freiwillige Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Bei Patienten < 20 Jahre musste ebenfalls eine Einverständniserklärung eines gesetzlichen Vertreters oder einer gesetzlichen Vertreterin vorliegen. Klinische Diagnose der TIO/ENS-assoziierten Osteomalazie, basierend auf einem exzessiven FGF23-Spiegel, die nicht durch eine vollständige Resektion des zugrundeliegenden Tumors oder der zugrundeliegenden Läsion behandelbar ist. Serumphosphat-Konzentration zum Screening < 2,5 mg/dl iFGF23-Konzentration zum Screening ≥ 100 pg/ml TmP/GFR zum Screening < 2,5 mg/dl Eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings. Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und 60 ml/min/1,73 m² konnten trotzdem eingeschlossen werden, sofern die verminderte Nierenfunktion nicht auf eine Nephrokalzinose zurückzuführen war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 Korrigiertes Serum-Kalzium < 10,8 mg/dl Frauen im gebärfähigen Alter mussten zum Screening und zur Baseline einen negativen urinbasierten Schwangerschaftstest vorlegen und einverstanden sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen. Frauen wurden nicht als gebärfähig angesehen, wenn sie seit mehr als zwei Jahren eine Amenorrhoe ohne Ausschluss anderer medizinischer Gründe aufwiesen oder bei ihnen eine Sterilisation mehr als ein Jahr vor dem Screening, oder eine vollständige Hysterektomie durchgeführt wurde. Einverständnis, eine hochwirksame kontrazeptive Methode zu verwenden. Einverständnis, vorangegangene medizinische Untersuchungsergebnisse zur Verfügung zu stellen. Dies beinhaltet die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren, biochemische Analysen und diagnostische, medizinische und chirurgische Daten. Die Zusicherung, alle Aspekte der Studie zu erfüllen, die Studienvisiten einzuhalten und die entsprechenden Datenerhebungen gewissenhaft durchzuführen.
		Ausschlusskriterien: • Einnahme von pharmakologischen Vitamin D Metaboliten oder deren Analoga (Calcitriol, Doxercalciferol oder Paricalcitol), Phosphat, Aluminiumhydroxidantazida, Acetazolamid oder Thiazid-Diuretika innerhalb der letzten zwei Wochen vor dem Screening.
		Einnahme von Medikamenten zur Unterdrückung des Parathormons innerhalb der letzten 60 Tage vor dem Screening.
		Transfusion von Blut oder Blutbestandteilen innerhalb der letzten 60 Tage vor dem Screening.
		Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre vor Studienbeginn, mit Ausnahme von PMT-MCT (Phosphaturische mesenchymale Tumore vom Typ <i>mixed</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 connective tissue) oder nicht-melanotischen Hauttumoren wie dem Basalzellkarzinom. Vorangegangene Diagnose von HIV,
		 Hepatitis B und/oder Hepatitis C. Vorgeschichte einer wiederkehrenden Infektion, eine Prädisposition für Infektionen
		 oder eine bekannte Immundefizienz. Schwangere oder stillende Patientinnen, oder Patienten mit der Absicht schwanger zu werden oder deren Partner.
		Einnahme oder Benutzung eines Studienpräparats innerhalb der letzten vier Monate vor dem Screening, oder die Absicht ein anderes Studienpräparat einzunehmen oder zu benutzen bevor die letzte Auswertung in dieser Studie erfolgt.
		Vorangegangene Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Burosumab eingeschlossen) innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Screening.
		Aktuelle oder vorangegangene Hypersensitivität auf Burosumab, Bestandteile der Burosumab-Lösung oder andere monoklonale Antikörper.
		Personen, die nach Meinung der Prüfärzten aus anderen Gründen als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie angesehen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., Tokyo, Japan Die Studie wurde an insgesamt sieben Studienzentren durchgeführt. Vier davon befanden sich in Japan, drei in Südkorea.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten der Studie bekamen alle vier Wochen eine subkutane Injektion Burosumab. Die Startdosis zu Woche 0 betrug 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Maximaldosis Burosumab betrug 2 mg/kg KG alle vier Wochen.
		Eine Dosisanpassung in den ersten 16 Wochen konnte zu Woche 4, 8, 12 und 16 erfolgen. Sofern die gewünschte Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl nicht erreicht wurde, konnte die Dosis in Schritten von 0,2 mg/kg KG weiter erhöht werden. Bei einer Serumphosphat-Konzentration zwischen 2,5 – 4,0 mg/dl wurde dieselbe Dosis verwendet. Bei einer Serumphosphat-Konzentration zwischen 4,0 – 4,5 mg/dl wurde die Dosis um 0,2 mg/kg KG verringert. Bei Serumphosphat-Konzentrationen von ≥ 4,5 mg/dl wurde die Behandlung für diese Woche ausgesetzt. Für
		Patienten, die vorher eine Dosis von 0,3 mg/kg KG erhielten und zum ersten Mal eine Dosiserhöhung bekamen, wurde die Burosumab-Dosis auf 0,6 mg/kg KG erhöht. Bei Sicherheitsbedenken oder unerwünschten Ereignissen war es nach Maßgabe des Prüfarztes erlaubt, die Dosis zu

reduzieren (um 0,2 mg/kg KG) oder die Behandlung für die jeweilige Woche auszusetzen.

Stand: 22.08.2022

Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Dosis nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell titriert, wenn Sicherheitsbedenken oder eine suboptimale Wirksamkeit vorlagen. Ausschlaggebend hierfür war die gemessene Serumphosphat-Konzentration vier Wochen vor der nächsten geplanten Injektion. Wenn diese Serumphosphat-Messung nicht vorlag, wurde dieselbe Dosis wie zuvor eingesetzt. Für Patienten, die vorher eine Dosis von 0,3 mg/kg KG erhielten und zum ersten Mal eine Dosiserhöhung bekamen, wurde die Burosumab-Dosis auf 0,6 mg/kg KG erhöht. Ansonsten erfolgte eine Anpassung der Dosis in 0,2 mg/kg KG-Schritten. Bei einer Dosiserhöhung wurde zusätzlich zwei Wochen nach der Injektion eine Blutprobe entnommen, um die Serumphosphat-Konzentrationen zu beobachten.

Im Falle einer Unterbrechung der Behandlung aufgrund einer Serumphosphat-Konzentration von ≥ 4,5 mg/dl, kann die Behandlung mit einer um 0,2 mg/kg KG verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt die Serumphosphat-Konzentration beträgt zwei Wochen nach dem Tag der Unterbrechung < 4,5 mg/dl.

Auch wenn die Unterbrechung nach dem Ermessen des Prüfers erfolgt, kann die Verabreichung von Burosumab vier Wochen nach dem Tag der Unterbrechung wieder aufgenommen werden. In diesem Fall wird die Dosis um 0,2 mg/kg KG gegenüber der Dosis vor der Unterbrechung reduziert.

Burosumab wurde als sterile, durchsichtige, farblose und konservierungsstofflose Lösung in 5 ml-Injektionsflaschen mit jeweils 1 ml Burosumab (30 mg) mit einer Konzentration von 30 mg/ml bereitgestellt. Die Injektionsflaschen wurden lichtgeschützt bei einer Temperatur zwischen 2°C und 8°C gelagert. Die Applikation erfolgte unverdünnt.

Die Patienten bekamen Burosumab als subkutane Injektion in den Bauch, Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionsstelle wurde bei jeder Injektion gewechselt. Pro Injektion wurden nicht mehr als 1,5 ml verabreicht. Sofern ein Patient mehr als 1,5 ml pro Applikation benötigte, wurde für jede Applikation eine andere Einstichstelle gewählt.

Die Injektion konnte nach Woche 48 auch von den Patienten selbst zu Hause durchgeführt werden. Der Prüfer fragt hierzu den Patienten, ob dieser sich die Studienmedikation selbst verabreichen möchte. Auf der Grundlage eines Handbuchs zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Selbstanwendung schult der Prüfer oder der Koordinator der klinischen Studie den Probanden und seine Familie (wenn die Verabreichung von einem Familienmitglied durchgeführt werden soll). Wenn die Dosis und die Serumphosphat-Konzentration des Probanden nach Abschluss der Analysen in Woche 48 als stabil angesehen werden, ist die Selbstverabreichung für den Patient zulässig, wenn der Prüfarzt der Ansicht ist, dass der Patient sich die Studienmedikation angemessen verabreichen kann. Die Selbstverabreichung zu Hause ist nur an den in Tabelle 9.1-3 aufgeführten Tagen der Studienbesuche zulässig. An den anderen Tagen sollen die Patienten das Studienzentrum aufsuchen, um sich die Studienmedikation im Krankenhaus selbst zu verabreichen oder von einem Prüfarzt verabreichen zu lassen. Wenn der Prüfarzt die Dosis der Studienmedikation nach Beginn der Selbstverabreichung unterbrochen werden, bis eine neue, stabile Dosis etabliert ist. Wenn der Prüfarzt die Dosis und die Serumphosphat-Konzentration des Patienten für stabil hält, kann die Selbstmedikation wieder aufgenommen werden.
6	Zielkriterien	Scrostification wieder aufgenommen werden.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeit Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Serumphosphat-Konzentration zu jedem Erhebungszeitpunkt Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Weitere Messungen zur Bestimmung der Serumphosphat-Konzentrationen über die Zeit: Serumphosphat-Konzentration, gemittelt über die Zeit von Baseline bis Woche 24 in der Mitte eines Dosisintervalls (Woche 2, 6, 10, 14 und 22), oberhalb der avisierten Serumphosphat-Konzentration von 2,5 mg/dl Serumphosphat-Konzentration, gemittelt über die Zeit von Baseline bis Woche 48 zum Ende eines Dosisintervalls (vier Wochen nach der Burosumab-Injektion), oberhalb der avisierten Serumphosphat-Konzentration von 2,5 mg/dl In der Mitte des Dosisintervalls: absolute und prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline, jeweils gemittelt über die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
ACHI	Cital arter Isurum	o Am Ende des Dosisintervalls: absolute und prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline, gemittelt über die Zeit zwischen Baseline und Woche 48 ○ Veränderung der Serumphosphat- Konzentration im Vergleich zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt • Veränderung des überschüssigen Osteoids nach 48 Wochen Burosumab-Behandlung im Vergleich zu Baseline: ○ Osteoiddicke (O.Th.) ○ Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche (OS/BS) ○ Osteoidvolumen/Knochenvolumen (OV/BV) ○ Mineralisierungsverzögerungszeit • Veränderung im Vergleich zu Baseline: Serum-FGF23, ALP, 1,25(OH)₂D, Urin- Phosphat, TRP, TmP/GFR • Veränderung im Vergleich zu Baseline von Serum-Biomarkern des Knochenumsatzes: BALP, CTx, P1NP und Osteocalcin • Veränderung der Muskelkraft im Vergleich zu Baseline, erhoben mit Hilfe des HHD, STS- Tests, WAL-Tests und des 6MWT • Veränderung im Vergleich zu Baseline in den erhobenen Fragebögen BPI, BFI und SF-36v2
		Explorative Endpunkte: • 99mTc-Skelettszintigraphie • DXA • Röntgenaufnahmen Sicherheitsendpunkte: • Auftreten, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse (UEs) und der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) • Klinisch signifikante Änderung im Vergleich zu Baseline in einer der folgenden Variablen: • Vitalparameter • Laborparameter • EKG • Ultraschall der Nieren • Echokardiogramm • Tumorimaging oder dermatologische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit ENS-assoziierter Osteomalazie)
		Pharmakokinetische Endpunkte:
		Serum-Konzentration von Burosumab
		Pharmakokinetische Parameter
		Sonstiges:
		Anti-Burosumab-Antikörper
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit Hilfe eines Fragebogens zeigte eine nationale Erhebung, dass in Japan bei etwa 35 Patienten eine TIO diagnostiziert wurde.
		Darauf aufbauend wurde die Gesamtzahl der erwachsenen TIO-Patienten auf 28 berechnet und schätzungsweise 15 dieser Patienten wurden als geeignet für diese Studie angesehen. Unter Berücksichtigung der Durchführbarkeit der Studie (z. B. Häufigkeit der Studienbesuche) wurde die Zahl der einschlussfähigen Probanden auf etwa vier geschätzt. Auch in Korea wurde eine ähnliche Untersuchung an 3 Standorten durchgeführt: die Zahl der Patienten, die als geeignet für diese Studie angesehen wurden, wurde auf 10 geschätzt. Unter Berücksichtigung der Durchführbarkeit der Studie wurde die Zahl der einschlussfähigen Probanden auf etwa zwei geschätzt. Auf der Grundlage dieser Überlegungen wurde die Zahl der Probanden, die in die vorliegende Studie eingeschlossen werden können, auf etwa 6 geschätzt. Die Minimal- und Maximalwerte der Standardabweichung der Serumphosphat-Konzentration während des Studienzeitraums, die anhand einer zuvor außerhalb von Japan durchgeführten Studie (KRN23-INT00) ermittelt wurden, betrugen 0,150 bzw. 0,560 mg/dl. Unter der Annahme, dass die Serumphosphat-Konzentrationen während des Studienzeitraums auch in der vorliegenden Studie einen ähnlichen
		errechneten Anzahl von sechs Patienten, der Minimalwert der Serumphosphat-Konzentration auf 0,061 und der Maximalwert auf 0,229 mg/dl geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	

Item ^a Charakteristikum		Studieninformation		
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war			
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.		
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt. c) Für die Bewertung der 99mTc-Skelettszintigraphie, der Röntgenuntersuchung, des Nieren-Ultraschalls, der TIO/ENS-Bildgebung und der Knochenbiopsie wurden der bewertenden Person nur die notwendigen Daten zur Verfügung gestellt, d. h. es wurden keine weiteren Informationen über die Probanden bereitgestellt.		
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.		
12	Statistische Methoden			
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:		
		Für die Studie KRN23-002 wurde das Efficacy Analysis Set als Auswertungspopulation für die Wirksamkeit definiert. Das Efficacy Analysis Set schließt lediglich die Patienten aus, die keine Dosis von Burosumab injiziert bekommen haben und Patienten, für die nach Beginn der Behandlung mit Burosumab keine Daten zu der Serumphosphat-Konzentration erhoben wurden. Für die Auswertung der Sicherheit wurde das Safety Analysis Set verwendet. Im Safety Analysis Set werden nur die Patienten ausgeschlossen, die keine Dosis Burosumab injiziert bekommen haben. Für die Auswertung der Pharmakokinetik von Burosumab wurde das Pharmacokinetic Analysis		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Set verwendet. Im Pharmacokinetic Analysis Set wurden die Patienten ausgeschlossen, die keine Dosis Burosumab injiziert bekommen haben und Patienten, für die nach Beginn der Behandlung mit Burosumab keine Blutprobe zur Bestimmung der Serum-Konzentration von Burosumab vorlag.
		Statistische Auswertung der primären Endpunkte:
		Der primäre Endpunkt <i>Serumphosphat</i> wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Statistische Auswertung der sekundären Endpunkte:
		Die weiteren Messungen zur Bestimmung der Serumphosphat-Konzentrationen über die Zeit wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Die Veränderung der histomorphometrischen Knochenparameter wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Die Veränderung in den weiteren erhobenen Labor- und Knochenparametern wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Die Veränderung der Muskelkraft im Vergleich zu Baseline (HDD, STS-Test, WAL-Test und 6MWT) wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Die Veränderung der Scores in den patientenberichteten Endpunkten BPI, BFI und SF-36v2 wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet.
		Statistische Auswertung der explorativen Endpunkte:
		Die Ergebnisse der explorativen Endpunkte wurden lediglich deskriptiv dargestellt
		Allgemeine statistische Auswertungen
		Die kategorialen Endpunkte wurden mit Hilfe der Häufigkeit und des Prozentsatzes deskriptiv dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik (Anzahl an Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum, Veränderung im Vergleich zu Baseline) zusammenfassend dargestellt. Um die pharmakokinetischen Parameter zusammenzufassen, wurden der
		Variationskoeffizient und das geometrische Mittel ebenfalls dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.	
Resultate			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Entfällt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.b) 14c) 13	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient zog seine Einverständniserklärung vor der ersten Applikation der Studienmedikation zurück. Ein weiterer Patient zog seine Einverständniserklärung im Verlauf der Studie zurück. Zwei Patienten verließen die Studie aufgrund des Fortschreitens einer Erkrankung. Ein Patient wurde durch den Prüfarzt aus der Studie ausgeschlossen.	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Als Studienbeginn ist der 2. Mai 2016 festgesetzt. An diesem Tag wurde die erste Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Die Studie endete am 14. Oktober 2020 mit der letzten Visite des letzten Patienten.	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

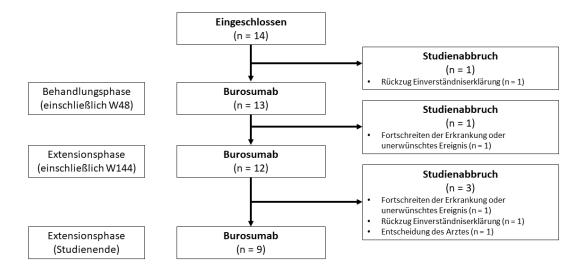


Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie KRN23-002

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter "Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Burosumab (Crysvita®)

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023T-CL201

Kürzel

Studie: UX023T-CL201

Genaue Benennung der Quelle

UX023T-CL201 Protocol

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

UX023T-CL201 SAP
UX023T-CL201 CSR
isierte Studien
randomisierte Studien
ge Studie.
ing der Randomisierungssequenz
der nein, obligate Begründung für die Einstufung:
arallelität der Gruppen
der nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
der nein, obligate Begründung für die Einstufung: CL201 ist eine einarmige Studie.
CL201 ist eine einarmige Studie.
CL201 ist eine einarmige Studie. ruppenzuteilung ("allocation concealment")
CL201 ist eine einarmige Studie.
CL201 ist eine einarmige Studie. ruppenzuteilung ("allocation concealment")
CL201 ist eine einarmige Studie. ruppenzuteilung ("allocation concealment") der nein, obligate Begründung für die Einstufung:
CL201 ist eine einarmige Studie. ruppenzuteilung ("allocation concealment")
i

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

ndpun	ıkt: Serumpho	osphat	
1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
	Angaben zı	ım Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt kei	ne Verblindung vo	or.
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	☐ nein
	Angaben z	rum Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studie	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
	⊠ ja Angaben z	unklar um Kriterium; fal	□ nein Is unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	To wilet bein	- II:	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	⊠ ja	nein nein	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ko	eine sonstigen Asp	pekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
		Verzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):

Bei dem Endpunkt Serumphosphat handelt es sich um einen objektiven, nummerischen Laborparameter mit einem exakt definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das Studienpersonal oder den Patienten ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich der Parameter spontan und ohne Intervention normalisiert. Die Entnahme des Blutserums erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten untersucht. Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Ergebnissicherheit somit nicht eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Serumphosphat wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Endpunkt: Phosphatrückresorption

1.	Verblindung de	er Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>obl</u> i	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine	Verblindung vo	or.
2.	Adäquate Ums	etzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studient	eilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunabh	ängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine	Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstiger	ı (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben zui	m Kriterium; fal	ls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen kein	ne sonstigen Asp	pekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	nstufung des Ve ndomisierte Stud		zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
га	niedrig	nien aurenzutu ho	
_	Begründung für		•••
	-	•	ückresorption handelt es sich um einen objektiven, nummerischen
	Studienpersonal	oder den Patiente	definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das en ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung
	nicht davon ausg	egangen werden	kann, dass sich der Parameter spontan und ohne Intervention normalisiert.

Die Entnahme des Blutserums erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten untersucht. Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Ergebnissicherheit somit nicht eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Phosphatrückresorption wird daher als niedrig

eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Burosumab (Crysvita®)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

□ niedrig □ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt Knochengesundheit handelt es sich um mehrere objektive, nummerische Laborparameter mit einem exakt definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das Studienpersonal oder den Patienten ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich die Parameter spontan und ohne Intervention normalisieren. Die Auswertung der Röntgenaufnahmen und die Bestimmung der entsprechenden histomorphometrischen Parameter erfolgte ohne Kenntnis patientenspezifischer Daten und minimiert so das Verzerrungspotenzial.

1. Verblindung der Endpunkterheber	
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine Verblindung vor.
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
_	
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):
	□ niedrig □ hoch
	Begründung für die Einstufung:
	Da der 6MWT kein objektiv erhobener Endpunkt ist und es sich bei der Studie um eine einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Endpunkterhebung fand durch geschultes Personal und unter Berücksichtigung der ATS-Guidelines als qualitätssichernde Maßnahme statt Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Körperliche Leistungsfähigkeit STS-Test

1.	Verblindung der Endpunkterheber						
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein				
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:						
	Es liegt keine Verblindung vor.						
2.	Adäquate Um	nsetzung des ITT-	Prinzips				
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein				
	Angaben z	um Kriterium; fall	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:				
	Alle Studier	nteilnehmer erhielt	en Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.				
3.	Ergebnisunab	ohängige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine				
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein				
	Angaben z	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					
Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.			ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.				
4.	Keine sonstig	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können				
	⊠ ja	nein nein					
Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.			s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:				
			ekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.				
	ndomisierte St	udien durchzufüh					
	☐ niedrig	⊠ ho	ch				
_	Begründung für	r die Einstufung:					
Da der STS-Test kein objektiv erhobener Endpunkt ist und es sich bei der Studie um eine einarmige Studhandelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Endpunkterhebung fand dur geschulte Personen statt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstig Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.			Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Endpunkterhebung fand durch richterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen				

Endpunkt: Schmerzerhebung BPI

1.	. Verblindung der Endpunkterheber				
	☐ ja	unklar	⊠ nein		
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:					
Es liegt keine Verblindung vor.					
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	-Prinzips		
	⊠ ja	unklar	nein nein		
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
	Alle Studier	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.		
3.	Ergebnisunab	ohängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine		
	⊠ ja	unklar	□ nein		
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
	Es gibt kein	e Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können		
	⊠ ja	nein nein			
	Angaben z	um Kriterium; fall	ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
	Es liegen ke	eine sonstigen Asp	bekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.		
		erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):		
	niedrig	⊠ ho	,		
	Begründung für	die Einstufung:			
-			I erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, te einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.		

Endpunkt: Fatigue BFI

1.	1. Verblindung der Endpunkterheber	
	☐ ja ☐ unklar	
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
	Es liegt keine Verblindung vor.	
2.	2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	
	⊠ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung	für die Einstufung:
	Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden zur Analyse	herangezogen.
•		
3.	3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	
	⊠ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung	für die Einstufung:
	Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.	
	4 17	e 1
4.	4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrunge	n tuhren konnen
	⊠ ja □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Eins	tufung:
	Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial b	eeinflussen könnten.
	Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (a randomisierte Studien durchzuführen):	usschließlich für
	☐ niedrig ⊠ hoch	
	Begründung für die Einstufung:	
-	Die Erhebung des Endpunkts BFI erfolgt patientenberichtet. Bei einarmige dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial un	

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36v2

1.	Verblindung de	er Endpunkterh	eber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine	· Verblindung vo	r.
2.	Adäquate Ums	etzung des ITT-	Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zur	m Kriterium; fall	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studient	eilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunabh	iängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zur	m Kriterium; fall	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine	Hinweise auf ein	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstiger	ı (endpunktspez	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	, 1
	Angaben zu	m Kriterium; fall	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen keir	ne sonstigen Asp	ekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	instufung des Ve andomisierte Stud		zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für nren):
	☐ niedrig	⊠ ho	ch
	Begründung für d	die Einstufung:	
-	•	-	SF-36v2 erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon tete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Endpunkt: Sicherheit

1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☑ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine Verblindung vor.
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
2	Eugahnisunahhängiga Paviahtaustattung diasas Endnunkts allaina
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):
	□ niedrig ⊠ hoch
	Begründung für die Einstufung:
-	Die Erhebung des Endpunktes Sicherheit erfolgt patientenberichtet sowie basierend auf Laborparametern. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KRN23-002

Kürzel

Studie: KRN23-002

KRN23-002 Protocol

Genaue Benennung der Quelle

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

KRN23-002 Clinical Study Report	KRN23-002 SAP
	KRN23-002 CSR
Verzerrungsaspekte auf Studienebene:	
Einstufung als randomisierte Studie	
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomi	sierte Studien
	randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:	
Es handelt sich um eine offene, einarmig	e Studie.
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugu	ng der Randomisierungssequenz
🗌 ja 🔲 unklar 🔲 nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	er nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Pa	rallelität der Gruppen
	••
Angaben zum Kriterium; falls unklar och	er nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Angaben zum Kriterium; falls unklar och Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002	
	2 ist eine einarmige Studie.
Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002	2 ist eine einarmige Studie.
Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002 2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gr ja unklar nein	2 ist eine einarmige Studie.
Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002 2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gr ja unklar nein	2 ist eine einarmige Studie. uppenzuteilung ("allocation concealment")
Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002 2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gr ja unklar nein	2 ist eine einarmige Studie. uppenzuteilung ("allocation concealment")
Nicht zutreffend. Die Studie KRN23-002 2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gr ja unklar nein Angaben zum Kriterium; falls unklar ode	2 ist eine einarmige Studie. uppenzuteilung ("allocation concealment")

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

	r	ınkt: Serun
er	g der Endpunkterl	Verblind
⊠ nein	unklar unklar	☐ ja
Begründung für die Einstufung:	zum Kriterium; <u>obli</u>	Angab
	eine Verblindung vo	Es lieg
nzips	msetzung des ITT-	Adäquat
nein	unklar unklar	⊠ ja
nklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	zum Kriterium; fall	Angal
Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.	enteilnehmer erhiel	Alle St
nein nklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
rgebnisgesteuerte Berichterstattung.	ine Hinweise auf ei	Es gib
chen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	nein nein	⊠ ja
e vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.	keine sonstigen Asp	Es lieg
	zum Kriterium; fall	Angal

Bei dem Endpunkt Serumphosphat handelt es sich um einen objektiven, nummerischen Laborparameter mit einem exakt definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das Studienpersonal oder den Patienten ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich der Parameter spontan und ohne Intervention normalisiert. Die Entnahme des Blutserums erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten untersucht. Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Ergebnissicherheit somit nicht eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Serumphosphat wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Endpunkt: Phosphatrückresorption

1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keir	ne Verblindung vo	or.
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studier	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunah	ohängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es gibt kein	e Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ke	eine sonstigen Asp	oekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
			zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
ra	indomisierte Su indomisierte Su	udien durchzufül hoo	
		r die Einstufung:	AL CONTRACTOR OF THE CONTRACTO
_	Laborparameter	r mit einem exakt	ückresorption handelt es sich um einen objektiven, nummerischen definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das en ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung

nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich der Parameter spontan und ohne Intervention normalisiert. Die Entnahme des Blutserums erfolgte durch ausgebildetes klinisches Personal und wurde mit validierten Analysegeräten untersucht. Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Ergebnissicherheit somit nicht eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Phosphatrückresorption wird daher als niedrig eingestuft und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt Knochengesundheit handelt es sich um mehrere objektive, nummerische Laborparameter mit einem exakt definierten Normalbereich. Das Risiko einer Beeinträchtigung durch das Studienpersonal oder den Patienten ist nicht gegeben, zumal aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich die Parameter spontan und ohne Intervention normalisieren. Die Auswertung der Röntgenaufnahmen und die Bestimmung der entsprechenden histomorphometrischen Parameter erfolgte ohne Kenntnis patientenspezifischer Daten und minimiert so das Verzerrungspotenzial.

		der Endpunkteri	
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keir	ne Verblindung vo	or.
•	A 100 / TT	4	n · ·
2.	Adaquate Um	setzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studier	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
_			
3.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es gibt kein	e Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
_	T Z •		
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ke	eine sonstigen Asp	bekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
		erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	☐ niedrig	⊠ ho	
	Begründung für	r die Einstufung:	
_	D 1 (MW/T	1 : 1:17: 1	
	handelt, wird v durch geschult Maßnahme stat	on einem hohen V tes Personal und t. Die Berichterst	behener Endpunkt ist und es sich bei der Studie um eine einarmige Studie Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dennoch fand die Endpunkterhebung I unter Berücksichtigung der ATS-Guidelines als qualitätssichernde attung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, ergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Körperliche Leistungsfähigkeit STS-Test

1.	Verblindung	der Endpunkterh	eber
	□ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obli</u> g	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keir	ne Verblindung von	:
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Alle Studier	nteilnehmer erhielt	en Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunah	ohängige Berichte	rstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt kein	e Hinweise auf ein	e ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; falls	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ke	eine sonstigen Aspo	ekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	ndomisierte St	udien durchzufüh	
	∐ niedrig	⊠ hoo	ch .
_	Begründung für	r die Einstufung:	
	handelt, wird v durch geschult	on einem hohen V e Personen statt.	obener Endpunkt ist und es sich bei der Studie um eine einarmige Studie erzerrungspotenzial ausgegangen. Dennoch fand die Endpunkterhebung Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine rung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Schmerzerhebung BPI

1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keir	ne Verblindung vo	r.
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	□ nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studier	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt kein	e Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstige	en (endpunktspez	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; fall	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ke	eine sonstigen Asp	ekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
		erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für nren):
	niedrig	⊠ ho	
	Begründung für	die Einstufung:	
_	•	-	erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, te einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Endpunkt: Fatigue BFI

1.	Verblindung de	er Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zum	ı Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine	· Verblindung vo	or.
2.	Adäquate Ums	etzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zui	n Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studient	eilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunabh	ängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein
		_	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine	Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Kojno sonstigor	ı (andnunktena	zifisahan) Asnakta, dia zu Varzarrungan führan kännan
4.	⊠ ja	nein	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	_	_	ls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen keir	ne sonstigen Asp	bekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
E	Sastufana das Va		rials dan Engalarisas das Endonnelles (anscel·liablish 6::n
	andomisierte Stud	0 1	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	☐ niedrig	⊠ ho	och
	Begründung für d	die Einstufung:	
-	•	-	I erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, tte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36v2

1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keir	ne Verblindung vo	or.
2.	Adäquate Um	setzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Alle Studier	nteilnehmer erhiel	ten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunab	hängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es gibt kein	e Hinweise auf ei	ne ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es liegen ke	eine sonstigen Asp	pekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
		erzerrungspoten udien durchzufü	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	niedrig	⊠ ho	
	Begründung für	die Einstufung:	
=	_	-	SF-36v2 erfolgt patientenberichtet. Bei einarmigen Studien ist davon tete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen.

Endpunkt: Sicherheit

1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegt keine Verblindung vor.
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab und wurden zur Analyse herangezogen.
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	∑ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
	instufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für Indomisierte Studien durchzuführen):
	☐ niedrig ☐ hoch
_	Begründung für die Einstufung:
	Die Erhebung des Endpunktes Sicherheit erfolgt patientenberichtet sowie basierend auf Laborparametern. Bei einarmigen Studien ist davon auszugehen, dass patientenberichtete Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial unterliegen

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:					
Einstufung als randomisierte Studie					
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien					
 □ nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden. → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien 					
Angaben zum Kriterium:					
1. <u>für randomisierte Studien:</u>					
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz					
ja : Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).					
unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.					
nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.					
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					
für nicht randomisierte Studien:					
Zeitliche Parallelität der Gruppen					
☐ ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.					
unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.					
nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.					
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					

2.

für randomisierte Studien:

	Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer) Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
	unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
	nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
1	für nicht randomisierte Studien:
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind. Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
	unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
	nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3. \	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
]	Patient:
[ja: Die Patienten waren verblindet.
[unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
[nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ☐ ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat. ☐ unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. ☐ nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob "übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpu	nkt:
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z.B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.
	☐ ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(,, intention to treat ")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

	unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adä	quate Umgang mit	Protokollverletzern und
Lo	st-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.		

3. E	cher Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen nein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu. Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: dregebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine deachte die Hinweise zu Punkt A.4! ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
В	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Argebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4! ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
В	grgebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine leachte die Hinweise zu Punkt A.4! ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
В	ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
В	ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unkiar: Die verrugbaren Angaben lassen eine Emischatzung meht zu.
	nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
z.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können B. • relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen • unplausible Angaben • Anwendung inadäquater statistischer Verfahren ja
	nein Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	fung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisiert n durchzuführen):
Die Ein vorang auf Stu Verzer bedeut	nstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der regangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials dienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit "hoch" erfolgte, ist das rungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit "hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung et hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage ern würden.
	edrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen nkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
☐ ho	ch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
	ründung für die Einstufung: