



IQWiG-Berichte – Nr. 1341

**Burosumab
(X-chromosomale
Hypophosphatämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-11
Version: 1.0
Stand: 28.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-11

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover

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

Beteiligung von Betroffenen

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

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Burosumab, Familiäre Hypophosphatämische Rachitis, Kleinkind, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02915705

Keywords

Burosumab, Familial Hypophosphatemic Rickets, Infant, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02915705

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	35
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	35
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	38
3.2.1 Behandlungsdauer	38
3.2.2 Verbrauch	38
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	41
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	41
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	42
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
5	Literatur	46
Anhang A	Suchstrategien.....	50
Anhang B	Ergebnisse zum Endpunkt Körpergröße	51
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	52
Anhang D	Ergebnisse zum Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT)	55
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab	3
Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	17
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	23
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	26
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	31
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution	33
Tabelle 16: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	35
Tabelle 18: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	41
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	43
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	51
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution...	52
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	54

Tabelle 24: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	54
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution.....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minutes Walking Test (6-Minuten-Gehtest)
CHQ	Child Health Questionnaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V.
FPS-R	Faces Pain Scale – Revised
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSS	Rickets Severity Score
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Burosumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie UX023-CL301 herangezogen. Die Studie UX023-CL301 ist eine offene RCT zum Vergleich von Burosumab mit einer oralen Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologisch nachgewiesener XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) Total Score von mindestens 2.

Bei Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten der Serumphosphat-Wert (Nüchternwert) unter 3,0 mg/dl liegen. Eine PHEX-Mutation oder eine Variante mit unklarer

Bedeutung musste bei der Patientin oder dem Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung vorhanden sein. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneintritt eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder ≥ 3 Jahren) oder für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder < 3 Jahren) bis 7 Tage vor der Randomisierung (Wash-out-Phase).

Nach der Screeningphase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS Total Score $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region (Japan vs. Rest der Welt) den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Burosumab) wurden 29 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Phosphatsubstitution) 32 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 64 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten der Studienzentren in Europa, USA, Kanada und Australien an einer bis zu 76-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Burosumab erhielten. Diese 1-armige Extensionsphase ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. 8 (28 %) Kinder erhielten im Verlauf der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab. 2 dieser 8 Kinder erhielten die Dosierhöhung erst in Woche 64. Wie viele der anderen 6 Kinder eine weitere Dosiserhöhung erhalten hätten, wenn sie gemäß Fachinformation behandelt worden wären, ist unklar. Inwieweit diese Diskrepanz zwischen der maximal möglichen Dosis in der Studie UX023-CL301 und der nach Fachinformation möglichen maximalen Dosis Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese verbleibende Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation der Veränderung der Rachitis gemessen anhand des Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score unter 2

In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 eingeschlossen.

Für die Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe (1 bis 12 Jahre) mit einem RSS Total Score unter 2 liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren

Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren wurden nicht in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen.

Für die Patientengruppe in der Altersgruppe (13 bis 17 Jahre) liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vorliegende Nutzenbewertung von Burosumab wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Phosphatsubstitution mit begleitender Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen.

Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen. Hierzu wurden den Prüffärztinnen und Prüffärzten Therapieempfehlungen von Experten aus der EU und den USA zur Verfügung gestellt. Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der oralen Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20 bis 40 mg/kg/Tag in 2 bis 5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45 bis 70 mg/kg/Tag in 3 bis 4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.

Laut Fachinformation, eines in Deutschland in diesem Anwendungsgebiet zur oralen Phosphatsubstitution zugelassenen Produkts, sollen 50 mg Phosphat pro kg Körpergewicht bei Kindern nicht überschritten werden. In der S1-Leitlinie zu hereditären hypophosphatämische Rachitiden werden 20 bis 40 mg Phosphat/kg/Tag in mehreren Einzeldosen empfohlen. Laut Haffner 2019 werden Startdosierungen von 20 bis zu 60 mg/kg/Tag zur Behandlung der Hypophosphatämie empfohlen. Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45 bis 70 mg/kg/Tag) erscheint daher relativ hoch.

Gemäß den Angaben in Modul 4 A lagen die tatsächlich in der Studie verabreichten oralen Phosphat-Dosierungen durchschnittlich bei 20 bis 60 mg/kg/Tag. Etwa 25 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Phosphat-Dosis > 50 mg/kg. Häufige mögliche Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution (z. B. Hyperparathyreoidismus, Hypocalcämie, Nephrocalzinose) wurden in der Studie UX023-CL301 durch regelmäßige Labor- und körperliche Untersuchungen engmaschig monitort und eine Dosisanpassung konnte bei Bedarf vorgenommen werden. Daher bleibt die Phosphat-Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie UX023-CL301 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Zudem bestehen für alle Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, Unsicherheiten hinsichtlich der maximal möglichen Dosierung im Burosumabarm der Studie UX023-CL301.

Daher können auf Basis der in der Studie UX023-CL301 gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gehfähigkeit (6MWT)

Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der absoluten Laufstrecke (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter im Burosumabarm im Vergleich zum Kontrollarm). Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt dabei allerdings bei 2,3 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Zudem unterscheiden sich die Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich voneinander. Diese Unterschiede sind trotz Adjustierung in den Auswertungen für u. a. den jeweiligen Wert zu Studienbeginn relevant: Im Burosumabarm legten die Kinder zu Studienbeginn 365,9 m zurück (dies entspricht ca. 62 % der zu erwartenden Laufstrecke), im Kontrollarm hingegen 450,5 m (dies entspricht ca. 76 % der zu erwartenden Laufstrecke). Durch diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, ist von einem höheren Steigerungspotenzial in der Gehfähigkeit bei den Kindern im Burosumabarm als bei den Kindern im Kontrollarm auszugehen. Bei der Änderung der Gehfähigkeit, dargestellt als prozentualer Anteil der erwarteten Laufstrecke, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für die Gehfähigkeit (6MWT) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility)

Für den Endpunkt körperliche Funktion/Mobilität erhoben mittels des Pediatric Physical Function Mobility Domain Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (PROMIS Pediatric Pain Interference)

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzintensität (gemessen mittels Face Pain Scale – Revised [FPS-R])

Für den Endpunkt Schmerzintensität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dentale Ereignisse

Für den Endpunkt dentale Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie UX023-CL301 wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege (UEs), des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Obstipation (UEs)

Für den Endpunkt Obstipation (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 vor. Für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren und / oder einem RSS Total Score unter 2 liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Burosumab für diese Patientengruppen getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score von mindestens 2

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs.

Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten. Diese Einschätzung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (wie bspw. 6MWT) sowie der Tatsache, dass sich die negativen Effekte ausschließlich in Endpunkten aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2

Für die Patientengruppe der Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2 liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit XLH

Für die Patientengruppe mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

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

Tabelle 3: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution ^b	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren: RSS Total Score $\geq 2,0$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt RSS Total Score $< 2,0^c$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Jugendliche mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. c. Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSS: Rickets Severity Score; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Burosumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit einer Phosphatsubstitution als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Burosumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Burosumab (Stand zum 02.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Burosumab (letzte Suche am 02.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Burosumab (letzte Suche am 02.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Burosumab (letzte Suche am 05.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Burosumab (letzte Suche am 17.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
UX023-CL301	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-15]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie UX023-CL301 herangezogen. Dabei wird die Studienphase von Woche 0 bis 64 betrachtet. Die sich in der Studie anschließende optionale, 1-armige Extensionsphase (Woche 65 bis 140) ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Relevanz (siehe Abschnitt 2.3.2). Das Vorgehen und der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
UX023-CL301	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie im Alter von 1 bis 12 Jahren und <ul style="list-style-type: none"> ▪ radiologischem Hinweis auf eine Rachitis mit einem RSS Total Score $\geq 2,0$ ▪ Serumphosphat $< 3,0$ mg/dl (0,97 mmol/l)^b ▪ bestätigte PHEX-Mutation (Patientin/Patient oder in direkter Verwandtschaft) ▪ Vortherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D 	Burosumab N = 29 Phosphatsubstitution ^c N = 32	Screening: bis zu 8 Wochen einschließlich Wash-out-Phase ^d Behandlung: 64 Wochen, gefolgt von einer freiwilligen Teilnahme an einer 1-armigen Extensionsphase bis zu Woche 140 ^e Beobachtung: 5 bzw. 12 Wochen nur für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase teilnehmen ^f	16 Studienzentren in Australien, Japan, Kanada, Schweden, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich 09/2016–07/2019 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 40 ▪ Woche 64 	primär: Veränderung der Rachitis (RGI-C global Score) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. basierend auf Nüchternwerten (mindestens 4 Stunden) zu Screening und / oder Studienbeginn</p> <p>c. Zusätzlich wurde eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Alfacalcidol oder Calcitriol) vorgenommen.</p> <p>d. Alle Patientinnen und Patienten durften vor der Randomisierung für 7 Tage keine orale Phosphat- und aktive Vitamin-D-Therapie erhalten haben.</p> <p>e. Die Extensionsphase für Patientinnen und Patienten in Europa, den USA, Kanada und Australien wurde mit Amendment 1 des Studienprotokolls eingeführt. Patientinnen und Patienten in den Ländern Japan und Südkorea konnten nicht an der Extensionsphase teilnehmen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten kein Burosumab in Woche 64. Die Extensionsphase ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Im ursprünglichen Protokoll war eine Nachbeobachtungszeit für Endpunkte zu Nebenwirkungen von 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen. Diese Nachbeobachtungszeit war nach Amendment 1 nur noch für die Patientinnen und Patienten vorgesehen, die nach Woche 64 nicht im Rahmen der Extensionsphase oder außerhalb der Studie mit Burosumab therapiert wurden. Für Patientinnen und Patienten, die außerhalb der Extensionsphase weiter mit Burosumab therapiert wurden, war die Nachbeobachtung 5 Wochen.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGI-C: Radiographic Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Intervention	Vergleich
UX023-CL301	Burosumab 0,8 mg/kg Körpergewicht, s. c. alle 2 Wochen	orales Phosphat ^a : patientenindividuelle Dosierung nach ärztlichem Ermessen ^b
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Burosumab: Basierend auf den Nüchtern-Serumphosphatwerten konnte die Dosis erhöht werden (auf 1,2 mg/kg Körpergewicht; maximal 90 mg)^c oder erniedrigt^d werden. ▪ orales Phosphat / aktives Vitamin D: Die jeweilige Dosis konnte auf Basis klinischer Parameter und Labor-Parameter jederzeit patientenindividuell angepasst werden. <p>Vorbehandlung</p> <p>orales Phosphat und aktives Vitamin D bis 7 Tage vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Kindern ≥ 3 Jahre: für ≥ 12 aufeinanderfolgende Monate ▪ bei Kindern < 3 Jahre: für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin oder andere Wirkstoffe, die die Pubertät verzögern ▪ Wachstumshormone ≤ 12 Monate vor Screeningvisite ▪ PTH-Suppressoren ≤ 2 Monate vor Screeningvisite) ▪ monoklonale Antikörper ≤ 90 Tage vor Screeningvisite ▪ Aluminiumhydroxy-Antazida ≤ 7 Tage vor Screeningvisite ▪ systemisches Kortison ≤ 7 Tage vor Screeningvisite ▪ Acetazolamid ≤ 7 Tage vor Screeningvisite ▪ Thiazide ≤ 7 Tage vor Screeningvisite <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orales Phosphat und aktives Vitamin D 		
<p>a. Zusätzlich wurde eine Substitution mit aktivem Vitamin D (Alfacalcidol oder Calcitriol) vorgenommen. b. Der pU stellte Empfehlungen zur Dosierung von EU- bzw. US-Experten zur Verfügung [16,17]. c. Die Dosis durfte erhöht werden, wenn 3 Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 aufeinanderfolgende Serum-Phosphat-Werte $<$ Normalbereich und ▫ Serum-Phosphat-Erhöhung $\leq 0,5$ mg/dl gegenüber dem Ausgangswert und ▫ Abnahme des Serum-Phosphat-Wertes nicht aufgrund einer Dosisunterbrechung von Burosumab d. Bei Serum-Phosphat-Werten, die über dem altersgemäßen ULN lagen, musste die Behandlung zunächst unterbrochen werden. Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Serum-Phosphat-Erhöhung konnte die Therapie mit der halben der zuletzt erhaltenen Dosis fortgesetzt werden (maximale Dosis: 40 mg). Nach einer Dosisenkung konnte die vorherige Dosis fortgeführt werden, wenn die 3 oben genannten Kriterien für eine Dosiserhöhung erfüllt waren.</p> <p>PTH: Parathormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ULN: oberer Normalbereich</p>		

Die Studie UX023-CL301 ist eine offene RCT zum Vergleich von Burosumab mit einer oralen Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit röntgenologisch nachgewiesener XLH und einem Rickets Severity Score (RSS) Total Score von mindestens 2.

Bei Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten der Serumphosphat-Wert (Nüchternwert) unter 3,0 mg/dl liegen. Eine PHEX-Mutation oder eine Variante mit unklarer

Bedeutung musste bei der Patientin oder dem Patienten oder einem direkt verwandten Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung vorhanden sein. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneintritt eine konventionelle Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder ≥ 3 Jahren) oder für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate (bei Kinder < 3 Jahren) bis 7 Tage vor der Randomisierung (Wash-out-Phase).

Nach der Screeningphase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS Total Score $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region (Japan vs. Rest der Welt) den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Burosumab) wurden 29 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Phosphatsubstitution) 32 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 64 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten der Studienzentren in Europa, USA, Kanada und Australien an einer bis zu 76-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Burosumab erhielten. Diese 1-armige Extensionsphase ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Behandlung mit Burosumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [18]. Allerdings war in der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab nur bis zu maximal 1,2 mg/kg Körpergewicht möglich und nicht wie in der Fachinformation angegeben 2 mg/kg Körpergewicht. 8 (28 %) Kinder erhielten im Verlauf der Studie UX023-CL301 eine Dosiserhöhung von Burosumab. 2 dieser 8 Kinder erhielten die Dosierhöhung erst in Woche 64. Wie viele der anderen 6 Kinder eine weitere Dosiserhöhung erhalten hätten, wenn sie gemäß Fachinformation behandelt worden wären, ist unklar. Inwieweit diese Diskrepanz zwischen der maximal möglichen Dosis in der Studie UX023-CL301 und der nach Fachinformation möglichen maximalen Dosis [18] Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Aufgrund dieser Unsicherheit, können auf Basis der Studie UX023-CL301 ausschließlich Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation der Veränderung der Rachitis gemessen anhand des Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score unter 2

In die Studie UX023-CL301 wurden ausschließlich pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem Rickets Severity Score (RSS) Total Score von mindestens 2 eingeschlossen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich in der gleichaltrigen Patientengruppe (1 bis 12 Jahre) ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten mit einem

RSS Total Score unter 2 befindet [19,20]. Daten zum Anteil dieser Patientenpopulation legt der pU nicht vor. Der pU legt entsprechend ebenfalls nicht dar, inwiefern die Daten aus der Studie UX023-CL301 auf die Patientengruppe mit einem RSS Total Score unter 2 übertragbar sind.

Für die Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe (1 bis 12 Jahre) mit einem RSS Total Score unter 2 liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren

Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren wurden nicht in die Studie UX023-CL301 eingeschlossen. Für diese Patientengruppe liegen somit keine Daten vor.

Aus Sicht des pU ist davon auszugehen, dass der in der Studie UX023-CL301 für die Patientenpopulation der 1- bis 12-Jährigen beobachtete Effekt auf die Serumphosphat-Homöostase und den Knochenstoffwechsel bei der Altersgruppe der 13- bis 17-Jährigen bestehen bleibt. Zum einen sei der Anteil an Kindern mit einem abgeschlossenen Skelettwachstum in dieser Altersgruppe gering, zum anderen könne anhand weiterer Daten gezeigt werden, dass sich der positive Effekt einer Burosumab-Behandlung auch nach dem Schließen der Wachstumsfugen weiter fortsetze. Der pU verweist hierzu auf die 1-armige Studie UX023-CL201 [3], in der die Gabe von Burosumab bei Kindern mit XLH untersucht wird. 11 der 52 Kinder mit XLH, die an dieser Studie teilnahmen, erreichten nach Angaben des pU im Verlauf der Studie das Jugendalter, definiert als Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, deren distale femorale und proximale tibiale Wachstumsfugen sich während der Studie ganz oder teilweise schlossen. Nach Einschätzung des pU zeigt sich bei diesen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern anhand des Serumphosphats und der Rachitis ebenfalls ein Ansprechen auf die Burosumab-Therapie analog zur Gesamtpopulation. Der pU weist zudem ergänzend auf das Early Access Programm aus Großbritannien [21] hin, mit dem seiner Einschätzung nach die Wirksamkeit von Burosumab bei Jugendlichen mit geschlossenen Wachstumsfugen untersucht wurde. Die Übertragbarkeit der Evidenz auf die Altersgruppe 13 bis 17 Jahre wurde aus Sicht des pU auch im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt [15].

In seiner Argumentation bezieht sich der pU ausschließlich auf Ergebnisse zu Burosumab. Eine Beschreibung der Ergebnisse zu Burosumab allein ist jedoch nicht ausreichend. Für die Nutzenbewertung ist immer ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Entsprechende Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, legt der pU nicht vor. Somit ist unklar, inwieweit die in der Studie UX023-CL301 für pädiatrische Patientinnen und Patienten (mit einem RSS Total Score von mindestens 2) erhaltenen Ergebnisse in der Patientenpopulation der 13- bis 17-Jährigen übertragbar sind.

Für die Patientengruppe in der Altersgruppe (13 bis 17 Jahre) liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vorliegende Nutzenbewertung von Burosumab wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Phosphatsubstitution mit begleitender Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen.

Die Dosierung des oralen Phosphats als auch des aktivem Vitamin D erfolgte in der Studie UX023-CL301 patientenindividuell nach ärztlichem Ermessen. Hierzu wurden den Prüfarztinnen und Prüfarzten Therapieempfehlungen von Experten aus der EU und den USA [16,17] zur Verfügung gestellt. Die beiden Leitlinien weichen hinsichtlich der Empfehlungen der oralen Phosphat-Dosierungen voneinander ab. So empfiehlt die US-Leitlinie die Gabe von oralem Phosphat in Dosierungen von 20 bis 40 mg/kg/Tag in 2 bis 5 geteilten täglichen Dosen, während die EU-Leitlinie eine Gabe von 45 bis 70 mg/kg/Tag in 3 bis 4 geteilten täglichen Dosen empfiehlt.

Laut Fachinformation, des in Deutschland in diesem Anwendungsgebiet zur oralen Phosphatsubstitution zugelassenen Produkts, sollen 50 mg Phosphat pro kg Körpergewicht bei Kindern nicht überschritten werden [22]. In der S1-Leitlinie zu hereditären hypophosphatämische Rachitiden werden 20 bis 40 mg Phosphat/kg/Tag in mehreren Einzeldosen empfohlen [23]. Laut Haffner 2019 werden Startdosierungen von 20 bis zu 60 mg/kg/Tag zur Behandlung der Hypophosphatämie empfohlen [24]. Die in der Studie zugrunde gelegte Empfehlung der Experten aus der EU (45 bis 70 mg/kg/Tag [17]) erscheint daher relativ hoch.

Gemäß den Angaben in Modul 4 A lagen die tatsächlich in der Studie verabreichten oralen Phosphat-Dosierungen durchschnittlich bei 20 bis 60 mg/kg/Tag. Etwa 25 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Phosphat-Dosis > 50 mg/kg. Häufige mögliche Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution (z. B. Hyperparathyreoidismus, Hypocalcämie, Nephrocalzinose) wurden in der Studie UX023-CL301 durch regelmäßige Labor- und körperliche Untersuchungen engmaschig monitort und eine Dosisanpassung konnte bei Bedarf vorgenommen werden [24]. Daher bleibt die Phosphat-Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie Charakteristikum Kategorie	Burosumab N ^a = 29	Phosphatsubstitution N ^a = 32
UX023-CL301		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	6 (3)	6 (3)
< 5 Jahre, n (%)	14 (48)	12 (38)
≥ 5 Jahre, n (%)	15 (52)	20 (63)
Alter bei Initiierung der Substitutionstherapie ^b [Jahre], MW (SD)	3 (3)	2 (2)
Dauer der Substitutionstherapie ^b [Jahre], MW (SD)	3,3 (3,1)	4,3 (3,0)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	56 / 44
Abstammung, n (%)		
asiatisch	2 (7)	6 (19)
weiß	25 (86)	25 (78)
andere	2 (7)	1 (3)
Geografische Region, n (%)		
USA / Kanada	18 (62) ^c	22 (69) ^c
Europa	2 (7)	3 (9)
Japan / Korea	2 (7) ^c	5 (16) ^c
Australien	7 (24)	2 (6)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	18,0 (2,5)	18,2 (2,2)
Größe [Z-Score], MW (SD)	-2,1 (0,9)	-2,3 (1,2)
RSS Total Score		
MW (SD)	3,2 (1,0)	3,2 (1,1)
≤ 2,5, n (%)	10 (34)	12 (38)
> 2,5, n (%)	19 (66)	20 (63)
Serumphosphat [mg/dl], MW (SD)	2,4 (0,2)	2,3 (0,3)
Serum 1,25(OH) ₂ -Vitamin D [pg/ml], MW (SD)	46,0 (20,1)	40,2 (14,9)
Alkalische Phosphatase [U/L], MW (SD)	510,8 (124,9)	523,4 (154,4)
Therapieabbruch, n (%) ^d	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%) ^d	0 (0)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. bestehend aus einer oralen Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. bezogen auf den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teil der Studie (Behandlungsphase Woche 0–64, ohne Extensionsphase)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSS: Rickets Severity Score; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen vor dem Hintergrund der relativ kleinen Fallzahlen weitgehend vergleichbar. Dies betrifft sowohl demografische Merkmale als auch Krankheitsmerkmale. In beiden Studienarmen waren die Patientinnen und Patienten im Mittel etwa 6 Jahre alt, bei nahezu ausgeglichener Geschlechterverteilung. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten wurden in Studienzentren der USA und Kanada untersucht (ca. 65 %). Im Interventionsarm wurden etwas mehr Kinder unter 5 Jahren eingeschlossen als im Kontrollarm (48 % vs. 38 %).

In keinem der beiden Studienarme kam es zu einem Therapie- oder vorzeitigem Studienabbruch.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie UX023-CL301 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet dies mit der hauptsächlich kaukasischen Herkunft der Patientinnen und Patienten und dass die XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen ist.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
UX023-CL301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie UX023-CL301 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Gehfähigkeit, erhoben mit dem 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
 - körperliche Funktion/Mobilität erhoben mittels dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Physical Function Mobility
 - Fatigue erhoben mittels dem PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score
 - Schmerz erhoben mittels dem PROMIS Pediatric Pain Interference
 - Schmerzintensität erhoben mittels der Face Pain Scale – Revised (FPS-R)
 - dentale Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs, operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad 3 und 4)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität ^a	Gehfähigkeit (6MWT) ^b	Körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility) ^b	Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue)	Schmerz (PROMIS Pediatric Pain Interference) ^b	Schmerzintensität (FPS-R) ^b	Dentale Ereignisse ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Obstipation (PT, UEs)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	
UX023-CL301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. b. Endpunkt wurde nur bei Kindern ab 5 Jahren erhoben c. Wurde vom pU unter der Kategorie Nebenwirkungen erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt der Morbidität zugeordnet. d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–4. e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorie Morbidität

- Dentale Ereignisse: Der pU hat diesen Endpunkt in seinem Dossier unter Nebenwirkungen aufgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt hingegen der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. In der Studie UX023-CL301 wurden dentale Ereignisse mit 2 unterschiedlichen Erhebungs-Methoden erfasst:
 - Zum einen wurden zahnmedizinische Ereignisse über eine mündliche Befragung erfasst. Hierbei wurden die Patientinnen und Patienten regelmäßig bei den jeweiligen Klinik-Visiten von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt befragt, ob eines der nachfolgenden dentalen Ereignisse aufgetreten ist: Karies, Zahnextraktion, Wurzelbehandlung, Zahnabszesse und Gingivitis.
 - Zum anderen wurden dentale Ereignisse als UEs erfasst, die vom Prüfarzt oder der Prüffärztin im Rahmen einer oralen Untersuchung festgestellt wurden.

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass bei allen Kindern, die nach Aussage der mündlichen zahnmedizinischen Befragung an Zahnbeschwerden litten, auch dentale Ereignisse als UE

dokumentiert wurden. Zudem sind nach Angaben des pU dentale Ereignisse ebenfalls bei weiteren Kindern aufgetreten, die in der mündlichen zahnmedizinischen Befragung keine Zahnbeschwerden angegeben hatten. Das dentale UE „Zahnen“, welches bei einem Kind in der Burosumab-Gruppe aufgetreten war, wurde hierbei nicht berücksichtigt. Von daher ist davon auszugehen, dass in der Darstellung als dentale UEs der Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglichem dentalem Ereignis, vollständig ist.

In der Studie wurde jedoch nicht sichergestellt, dass die zahnmedizinischen Untersuchungen von einem Facharzt oder in diesem Bereich geschulten Personal durchgeführt wurden. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird bei Einschätzung der Aussagesicherheit für diesen Endpunkt berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

- Schmerz, Fatigue und körperliche Funktion: Schmerz, Fatigue und körperliche Funktion wurden in der Studie anhand der Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) erhoben. Für Kinder von 5 bis 7 Jahren wurde eine Version des Fragebogens verwendet, der von den Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde (Fremdeinschätzung). Kinder ab 8 Jahren erhielten eine Version, die von den Kindern selbst ausgefüllt wurde (Selbsteinschätzung). Wurden Kinder im Verlauf der Studie 8 Jahre alt, wurde konstant die Version für die Fremdeinschätzung weiterverwendet.

PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht.

Prinzipiell besteht beim PROMIS-System für jede Domäne die Möglichkeit, benutzerdefinierte Kurzformen durch die Auswahl von Items aus der PROMIS-Itemdatenbank zu generieren. Eine solche benutzerdefinierte auf die pädiatrische Patientenpopulation zugeschnittene Kurzform wurde in der Studie UX023-CL301 eingesetzt. So wurden in der Studie nach Angaben des pU auf Grundlage der bekannten Hauptsymptome der XLH-Patienten aus der pivotalen Studie UX023-CL201 eine Auswahl von insgesamt 22 Items aus den 3 Domänen Schmerz (bestehend aus 20 Items), Mobilität (bestehend aus 24 Items) und Fatigue (bestehend aus 25 Items) abgefragt. Das Scoring erfolgt entsprechend der Empfehlung von PROMIS für jede Domäne einzeln, wobei die Rohwerte in T-Werte transformiert werden. Hierbei ist allerdings unklar, welche Referenzpopulation für die Transformation verwendet wurde.

Die Erhebung der Items in den vom pU vorgelegten Fragebogen für die Domänen Schmerz, Fatigue und körperliche Funktion/Mobilität war im Studienprotokoll präspezifiziert. Zudem wurde die Inhaltsvalidität in Bezug auf die erhobene Symptomatik vom pU in der Studie UX7575A [25] untersucht und wird als gegeben angesehen. Den Studienunterlagen lässt sich zwar keine Rationale zur Auswahl der Items für die Domänen Schmerz, Fatigue und körperliche Funktion/Mobilität entnehmen. Die vom pU ausgewählten Items wurden jedoch in der Studie UX7575A von den Betroffenen in kognitiven Interviews als relevant und verständlich beurteilt. Somit ist insgesamt zwar unklar, ob die vom pU ausgewählten Items vollständig sind, allerdings wird dies als nicht so gravierend eingeschätzt als dass die Ergebnisse nicht herangezogen werden könnten.

- Nicht eingeschlossen: Veränderung der Rachitis erhoben mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Score und RSS, da die Einschätzung dieser Endpunkte allein auf radiologischer Bewertung beruhen. Vom pU wurden keine ausreichenden Nachweise erbracht, dass diese Endpunkte valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte darstellen.
- Nicht eingeschlossen: Änderung des Serumphosphatspiegels. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, die geeignet sind eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogat-Marker auf patientenrelevante Endpunkte darzulegen.
- Ergänzend dargestellt: Körpergröße (erhoben anhand Z-Score): Die Körpergröße hat für die vorliegende Indikation als Therapieziel eine große Bedeutung. Es wird davon ausgegangen, dass sich etwaige Beeinträchtigungen durch verringertes Längenwachstum in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und / oder im Gesundheitszustand widerspiegeln. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität: Der pU verwendet zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Fragebogen SF-10. Der Fragebogen wurde von der Pflegekraft oder Erziehungsberechtigten für Kindern ab 5 Jahren ausgefüllt.

Die Entwicklung des SF-10 mit 10 Items erfolgte aus einem Instrument mit 50 Items (Child Health Questionnaire-PF50 [CHQ-PF50]). Aus diesen 10 Items des SF-10 werden 2 Komponenten gebildet.

- Physische / körperliche Gesamtpunktzahl (PHS-10): Items 1, 2a, 2b, 3 und 5 fragen den allgemeinen Gesundheitszustand, körperliche Einschränkungen durch Gesundheitsprobleme und Schmerzen ab
- Psychosoziale Gesamtpunktzahl (PSS-10): Items 4 und 6 bis 9 bilden Einschränkungen durch psychische Probleme, Verhaltensauffälligkeiten, Zufriedenheit und Freundschaft ab

Bei der Entwicklung des SF-10 wurden keine Kinder beteiligt. Es ist daher unklar, ob nach einer Reduktion um 40 Items vom Ausgangsinstrument (CHQ-PF50) weiterhin alle relevanten Aspekte, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern – insbesondere bei Kinder mit XLH – betreffen, abgebildet werden. Zudem ist bei Kindern ab 5 Jahren zu erwarten, dass diese ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst bewerten können und sollten [26,27]. Gemäß dem Reflection Paper der EMA besteht generell keine Übereinstimmung zwischen patienten- und fremdbeurteilten patientenberichteten Endpunkten [28].

Die vom pU zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegten Ergebnisse des SF-10 werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Endpunkte															
	Studienebene	Gesamtmortalität ^a	Gefähigkeit (6MWT)	Körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility)	Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue)	Schmerz (PROMIS Pediatric Pain Interference)	Schmerzintensität	Dentale Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Obstipation (PT, UEs)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)
UX023-CL301	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	– ^d	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3–4.
 c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu SUEs und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der maximal möglichen Dosierung im Interventionsarm wird die Aussagesicherheit der Studie UX023-CL301 als eingeschränkt angesehen. Daher können unabhängig von einem teils niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen,

ausgesprochen werden. Für den Endpunkt dentale Ereignisse ist zudem die Aussagesicherheit auch wegen weiterer Gründe eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Burosumab mit Phosphatsubstitution bei Patientinnen und Patienten mit XLH zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zur Körpergröße werden ergänzend in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sind in Anhang C dargestellt. Abbrüche wegen UEs traten in keinem der Studienarme auf.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab		Phosphatsubstitution		Burosumab vs. Phosphatsubstitution RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UX023-CL301 (Woche 64)					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	29	0 (0)	32	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Dentale Ereignisse ^c	29	15 (51,7)	32	10 (31,3)	1,66 [0,89; 3,09]; 0,122
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten vorhanden ^d					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	29	29 (100)	32	27 (84,4)	–
SUEs	29	3 (10,3)	32	3 (9,4)	1,10 [0,24; 5,04] ^e ; 0,971
schwere UEs ^f	29	4 (13,8)	32	3 (9,4)	1,47 [0,36; 6,03] ^e ; 0,637
Abbruch wegen UEs	29	0 (0,0)	32	0 (0,0)	n. b.
Obstipation (PT, UEs)	29	5 (17,2)	32	0 (0,0)	12,10 [0,70; 209,71]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) ^g	29	25 (86,2)	32	8 (25,0)	3,45 [1,86; 6,39]; < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs) ^h	29	10 (34,5)	32	2 (6,3)	5,52 [1,32; 23,12]; 0,006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	29	21 (72,4)	32	9 (28,1)	2,57 [1,42; 4,68]; < 0,001
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [29])</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c. die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Karies und Zahnabszess</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. eigene Berechnung von RR und 95 %-KI (asymptotisch)</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 bis 4</p> <p>g. die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Erythem an der Injektionsstelle (Burosumab: 9 [31,0 %], Phosphatsubstitution: 0 [0,0 %]; RR: 20,90; 95 %-KI: [1,27; 343,87]; p < 0,001) und Fieber (Burosumab: 16 [55,2 %], Phosphatsubstitution: 6 [18,8 %]; RR: 2,94; 95 %-KI: [1,33; 6,50]; p = 0,003)</p> <p>h. die wesentlichen zugrunde liegenden Ereignisse sind Kontusion (Burosumab: 4 [13,8 %], Phosphatsubstitution: 0 [0,0 %]; RR: 9,90; 95 %-KI: [0,56; 176,29]; p = 0,030) und Sturz (Burosumab: 3 [10,3 %], Phosphatsubstitution: 0 [0,0 %]; RR: 7,70; 95 %-KI: [0,41; 143,00]; p = 0,072</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Burosumab			Phosphatsubstitution			Burosumab vs. Phosphatsubstitution
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SE)	MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
UX023-CL301 (Woche 64)							
Morbidity							
Gehfähigkeit (6MWT) ^d	15	365,9 (118,1)	97,9 (19,3)	20	450,5 (106,4)	30,8 (18,1)	43,20 [2,33; 84,07]; 0,038
körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility Domain Score) ^{e, f}							
Fremdeinschätzung Alter 5–7 Jahre ^g	7	42,9 (9,5)	2,6 (3,8)	9	41,9 (11,3)	1,1 (1,6)	0,93 [-5,32; 7,17]; 0,771
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^g	8	47,7 (8,4)	3,0 (1,2)	11	48,4 (7,9)	0,7 (1,3)	2,09 [-0,76; 4,94]; 0,150
Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score) ^{e, h}							
Fremdeinschätzung Alter 5–7 Jahre ^g	7	51,9 (10,7)	-5,2 (3,7)	9	53,0 (16,2)	-3,3 (3,1)	-1,85 [-9,48; 5,77]; 0,634
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^g	8	45,2 (7,3)	-2,1 (3,1)	11	42,1 (9,4)	-1,0 (2,3)	0,57 [-5,36; 6,49]; 0,852
Schmerzen (PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score) ^{e, h}							
Fremdeinschätzung Alter 5–7 Jahre ^g	7	55,9 (12,7)	-4,8 (4,9)	9	52,3 (12,3)	-0,8 (1,7)	-1,52 [-7,56; 4,52]; 0,622
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^g	8	50,0 (8,3)	-3,0 (2,6)	11	47,9 (12,1)	-0,2 (2,6)	-1,64 [-7,06; 3,79]; 0,554
Schmerzintensität (FPS-R) ^{h, i}							
Selbsteinschätzung, Alter ≥ 5 Jahre	15	0,4 (1,1)	0,1 (0,4)	20	0,7 (1,2)	-0,1 (0,3)	0,05 [-0,58; 0,68]; 0,879
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64</p> <p>c. Generalized-Estimation-Equation(GEE)-Modell zu Woche 64 unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, der vorangegangenen Visiten, der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, des RSS Total Scores ($\leq 2,5$ / $> 2,5$) und des Ausgangswerts zu Studienbeginns.</p> <p>d. Messung in Metern. Der 6MWT wurde erst ab einem Alter von 5 Jahren durchgeführt.</p> <p>e. PROMIS-Scores werden als T-Werte dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einer standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Burosumab minus Phosphatsubstitution) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>g. Alter bei Studieneinschluss; Bei der Erhebung mittels Fremdeinschätzung nimmt die Fallzahl von 8 auf 7 ab (von Studienbeginn zu -ende). Bei der Erhebung mittels Selbsteinschätzung nimmt die Fallzahl hingegen von 7 auf 8 zu. Da bei Kindern, die während der Studiendauer 8 Jahre alt wurden, weiterhin die Fremdeinschätzung durch die Eltern erfolgen sollte, ist dies nicht nachvollziehbar.</p> <p>h. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Burosumab minus Phosphatsubstitution) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; GEE: Generalized Estimation Equation; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSS: Rickets Severity Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.3.2 und Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gehfähigkeit (6MWT)

Die Gehfähigkeit wurde mittels dem 6MWT bei Kindern ab einem Alter von mindestens 5 Jahren erhoben. Für den Endpunkt Gehfähigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der absoluten Laufstrecke (Verbesserung der Laufstrecke um 43,2 Meter im Burosumabarm im Vergleich zum Kontrollarm). Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt dabei allerdings bei 2,3 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Zudem unterscheiden sich die Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich voneinander. Diese Unterschiede sind trotz Adjustierung in den Auswertungen für u. a. den jeweiligen Wert zu Studienbeginn relevant: Im Burosumabarm legten die Kinder zu Studienbeginn 365,9 m zurück (dies entspricht ca. 62 % der zu erwartenden Laufstrecke), im Kontrollarm hingegen 450,5 m (dies entspricht ca. 76 % der zu erwartenden Laufstrecke). Durch diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, ist von einem höheren Steigerungspotenzial in der Gehfähigkeit bei den Kindern im Burosumabarm als bei den Kindern im Kontrollarm auszugehen. Bei der Änderung der Gehfähigkeit, dargestellt als prozentualer Anteil der erwarteten Laufstrecke, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Anhang D).

Insgesamt ergibt sich für die Gehfähigkeit (6MWT) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktion/Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility)

Für den Endpunkt körperliche Funktion/Mobilität erhoben bei Kindern ab einem Alter von mindestens 5 Jahren mittels des Pediatric Physical Function Mobility Domain Score des PROMIS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben bei Kindern ab einem Alter von mindestens 5 Jahren, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (PROMIS Pediatric Pain Interference)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben bei Kindern ab einem Alter von mindestens 5 Jahren, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzintensität (gemessen mittels Face Pain Scale – Revised [FPS-R])

Die Schmerzintensität wurde mittels der überarbeiteten Gesichterskala zur Selbsteinschätzung der Schmerzintensität (FPS-R) bei Kindern von mindestens 5 Jahren mittels Selbsteinschätzung erhoben.

Für den Endpunkt Schmerzintensität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dentale Ereignisse

Für den Endpunkt dentale Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie UX023-CL301 liegen keine verwertbaren Daten zu Endpunkten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege (UEs), des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution.

Obstipation (UEs)

Für den Endpunkt Obstipation (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Rachitisschwere zu Studienbeginn (RSS Total Score ≤ 2,5 vs. RSS Total Score > 2,5)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren präspezifiziert. Der pU legt Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor, außer zu der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, eine Begründung hierfür legt der pU nicht vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Burosumab vs. Phosphatsubstitution (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab vs. Phosphatsubstitution Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Ereignisanteile: 0,0 % vs. 0,0 % RR: n. b. p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gehfähigkeit (6MWT) ^c	MW: 97,90 vs. 30,8 MD: 43,20 [2,33; 84,07] p = 0,038	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
körperliche Funktion / Mobilität (PROMIS Pediatric Physical Function Mobility Domain Score)		
Fremdeinschätzung, Alter 5–7 Jahre ^e	MW: 2,6 vs. 1,1 MD: 0,93 [–5,32; 7,17] p = 0,771	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^e	MW: 3,0 vs. 0,7 MD: 2,09 [–0,76; 4,94] p = 0,150	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Pediatric Fatigue Domain Score)		
Fremdeinschätzung, Alter 5–7 Jahre ^e	MW: –5,2 vs. –3,3 MD: –1,85 [–9,48; 5,77] p = 0,634	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^e	MW: –2,1 vs. –1,0 MD: 0,57 [–5,36; 6,49] p = 0,852	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (PROMIS Pediatric Pain Interference Domain Score)		
Fremdeinschätzung, Alter 5–7 Jahre ^e	MW: –4,8 vs. –0,8 MD: –1,52 [–7,56; 4,52] p = 0,622	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbsteinschätzung, Alter 8–12 Jahre ^e	MW: –3,0 vs. –0,2 MD: –1,64 [–7,06; 3,79] p = 0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzintensität (FPS-R) Selbsteinschätzung, Alter ≥ 5 Jahre ^e	MW: 0,1 vs. –0,1 MD: 0,05 [–0,58; 0,68] p = 0,879	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dentale Ereignisse	Ereignisanteile: 51,7 % vs. 31,3 % RR: 1,66 [0,89; 3,09] p = 0,122	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten vorhanden ^f		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Burosumab vs. Phosphatsubstitution (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab vs. Phosphatsubstitution Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	Ereignisanteile: 10,3 % vs. 9,4 % RR: 1,10 [0,24; 5,04] p = 0,971	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	Ereignisanteile: 13,8 % vs. 9,4 % RR: 1,47 [0,36; 6,03] p = 0,637	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteile: 0,0 % vs. 0,0 % RR: n. b. p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Obstipation	Ereignisanteile: 17,2 % vs. 0,0 % RR: 12,10 [0,70; 209,71] RR: 0,08 [0,00; 1,43] ^g p = 0,016	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ereignisanteile: 86,2 % vs. 25,0 % RR: 3,45 [1,86; 6,39] RR: 0,29 [0,16; 0,54] ^g p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Ereignisanteile: 34,5 % vs. 6,3 % RR: 5,52 [1,32; 23,12] RR: 0,18 [0,04; 0,76] ^g p = 0,006	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ereignisanteile: 72,4 % vs. 28,1 % RR: 2,57 [1,42; 4,68] RR: 0,39 [0,21; 0,70] ^g p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Messung in Metern. Der 6MWT wurde erst ab 5 Jahre durchgeführt</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. Alter bei Studieneinschluss</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h. Diskrepanz zwischen KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Ableitung erfolgt über den p-Wert. Das Ausmaß des Effekts wird bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt als nicht mehr als geringfügig eingestuft</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FPS-R: Faces Pain Scale – Revised; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Burosumab im Vergleich zu Phosphatsubstitution

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.	
UEs: unerwünschte Ereignisse	

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 vor. Für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren und / oder einem RSS Total Score unter 2 liegen keine Daten vor (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Burosumab für diese Patientengruppen getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score von mindestens 2

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs.

Die negativen Effekte von Burosumab werden als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Burosumab gegenüber der Phosphatsubstitution abzuleiten. Diese Einschätzung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (wie bspw. 6MWT) sowie der Tatsache, dass sich die negativen Effekte ausschließlich in Endpunkten aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score von mindestens 2 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2

Für die Patientengruppe der Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH und einem RSS Total Score unter 2 liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Patientinnen und Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit XLH

Für die Patientengruppe mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten daher nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution ^b	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren: RSS Total Score $\geq 2,0$ ▪ Zusatznutzen nicht belegt RSS Total Score $< 2,0^c$ ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Jugendliche mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren ^c ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. c. Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSS: Rickets Severity Score; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Burosumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der XLH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Burosumab [18]. Demnach wird Burosumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der XLH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung angewendet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit XLH, da die Erkrankung u. a. mit Multimorbidität, Stigmatisierung und einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Betroffenen einhergehe. Die bisher vorhandenen Therapieoptionen seien aufgrund des Dosierungsschemas und vieler erforderlicher Kontrolltermine für Kinder und Jugendliche belastend und zögen diverse Nebenwirkungen nach sich. Der pU erläutert, dass Burosumab eine Therapieoption der XLH darstelle, die irreversible Krankheitsfolgen verhindern könne und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten positiv beeinflusse.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei orientiert sich der pU überwiegend an Quellen bzw. Ergebnissen aus vorangegangenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Burosumab [31,32].

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder und Jugendliche in der GKV	-	11 365 014
2	Kinder und Jugendliche mit XLH in der GKV	1,46–4,8 von 100 000	166–546
3	Anpassung der GKV-Zielpopulation	-	200–546

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie

Schritt 1: Kinder und Jugendliche in der GKV

Zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV zieht der pU das GKV-Ausgabenprofil 2019 heran [33]. Auf Basis der angegebenen Summe der Versichertentage berechnet der pU eine Anzahl von 11 365 014 Kindern und Jugendlichen in der GKV (4 148 229 791 / 365 Tage).

Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit XLH in der GKV

Der pU führt im Rahmen der Prävalenzermittlung der XLH eigenen Angaben zufolge eine orientierende Literaturrecherche durch und identifiziert hierbei 3 Publikationen, aus denen er eine Prävalenzrate für die XLH von 1,46 bis 4,8 pro 100 000 Kinder und Jugendliche ableitet [34-36]. Hierbei handelt es sich um Angaben aus retrospektiven Kohortenstudien aus Dänemark (2009) [35], Norwegen (2016) [34] und dem Vereinigten Königreich (2020) [36].

Durch die Multiplikation der jeweiligen Grenzen der Prävalenzrate mit der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV aus Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 166 bis 546 Kindern und Jugendlichen mit XLH in der GKV.

Schritt 3: Anpassung der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung der Beschlüsse vom 04.10.2018 zum 1. Verfahren zu Burosumab und vom 02.04.2020 zum 2. Verfahren zu Burosumab [8,12] übernimmt der pU die vom G-BA im Beschluss festgelegte Untergrenze der GKV-Zielpopulation und ermittelt somit abschließend eine Anzahl von 200 bis 546 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Vorgehensweise des pU ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2

Die vom pU angegebenen Prävalenzraten sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Studie, die der pU für die Ermittlung der Obergrenze heranzieht, schließt lediglich Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter < 15 Jahren ein und ist auf eine dänische Teilregion beschränkt [35]. Zudem merkt der pU an, dass eine Zu- oder Abwanderung aus der Region in den Auswertungsjahren nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch die vom pU ermittelte Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. In der vorliegenden Studie werden ebenfalls nur Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von < 15 Jahren eingeschlossen. Des Weiteren erfolgte die Identifizierung von Kindern und Jugendlichen mit einer XLH anhand des Datensatzes UK Clinical Practice Research Datalink GOLD auf einem codebasierten System, bei dem unsicher ist, ob alle für die Identifizierung der XLH relevanten Codes eingeschlossen wurden oder ob weitere Codes hätten berücksichtigt werden müssen. Die Autorinnen und Autoren weisen zudem darauf hin, dass aufgrund fehlender Algorithmen zur Diagnosevalidierung sowie der Seltenheit der Krankheit potenziell Fehlcodierungen im

Rahmen der Primärversorgung auftreten können [36]. Zusätzlich wird in der vom pU herangezogenen Quelle [36] auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz hingewiesen. Ein Grund hierfür ist, dass in der zugehörigen Prävalenzschätzung Personen mit fehlenden Werten (rund 24 %), bei denen das potenzielle Vorliegen einer XLH nicht abschließend bestimmt werden konnte, nicht weiter berücksichtigt wurden.

Zu Schritt 3

Grundsätzlich ist das Heranziehen der vom G-BA im Beschluss der Vorgängerprojekte [8,12] festgelegten Angaben nachvollziehbar. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich die Anwendungsgebiete geringfügig voneinander unterscheiden.

Die Zulassung beschränkt das Anwendungsgebiet auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen ein röntgenologischer Nachweis einer Knochenerkrankung vorliegt. Der pU geht darauf in seinen Ausführungen nicht weiter ein.

Es sei darauf hingewiesen, dass eine vom pU finanzierte Routinedatenanalyse [37,38] eine Anzahl von 370 Kindern und Jugendlichen (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils) ausweist. Wie der pU in Modul 3 A anmerkt, sind jedoch auch hinsichtlich dieser Auswertung verschiedene Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da die XLH eine genetische Erkrankung ist, geht der pU für die künftigen Jahre bis 2026 von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz aus. Entsprechend leitet er für diese Jahre keine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ab.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Teilpopulationen der Kinder und Jugendlichen < 13 Jahre und der Kinder und Jugendlichen \geq 13 Jahre unterteilt. Zu den Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. Bei einer eigenen Berechnung auf Grundlage des GKV-Ausgabenprofils des Jahres 2019 [33] ergibt sich ein Anteil von rund 71 % in der Altersgruppe < 13 Jahren und ein Anteil von rund 29 % in der Altersgruppe \geq 13 Jahren. Angewendet auf die Spanne der Angaben zur GKV-Zielpopulation des pU ergeben sich 142 bis 387 Kinder und Jugendliche in der Altersgruppe < 13 Jahren und 58 bis 159 Kinder und Jugendliche in der Altersgruppe \geq 13 Jahren. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die vom pU ermittelte Spanne der Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet ist, weswegen die Anwendung der selbst berechneten Anteilswerte auf die Spanne der Angaben zur GKV-Zielpopulation des pU ebenfalls als mit Unsicherheiten behaftet angesehen werden muss.

Zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einem RSS Total Score < 2 bzw. RSS Total Score ≥ 2 in den betreffenden Altersgruppen (< 13 Jahren und ≥ 13 Jahren) finden sich keine Angaben in Modul 3 A.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Phosphatsubstitution

Darüber hinaus weist der G-BA darauf hin, dass er im Rahmen der Behandlung mit einer Phosphatsubstitution von einer zusätzlichen Gabe einer Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) ausgeht. Der pU stellt in diesem Zusammenhang die Kosten für Alfacalcidol dar. Diese Angabe ist nicht als eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, sondern stellt eine ergänzende Gabe zur Phosphatsubstitution dar.

Die nachfolgenden Angaben des pU zur Phosphatsubstitution erfolgen ausschließlich auf Basis einer Phosphatsubstitution als orale Darreichung in Form von Tabletten. Zugelassen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch außerdem u. a. die Arzneimittel Natriumglycerophosphat-Ampullen und Natriumphosphat Braun als parenterale Darreichungsformen. Der pU argumentiert, dass die zugelassenen Wirkstoffe in Form einer Infusionslösung aufgrund ihrer Darreichungsform ungeeignet seien und keine Anwendung im Behandlungsalltag fänden, da täglich eine Infusion für die Patientinnen und Patienten notwendig sei. Deswegen stellt der pU ausschließlich die Kosten für eine orale Phosphatsubstitution in seinem Dossier dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [18,22,39].

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Burosumab entsprechen der Fachinformation [18].

Der Verbrauch von Burosumab, der oralen Phosphatsubstitution und von Alfacalcidol richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen durchschnittliche Körpergewichte verschiedener Altersgruppen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [40] zugrunde.

Für die untere Grenze des Verbrauchs von Burosumab veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 11,6 kg (Durchschnittsgewicht bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren [40]), woraus ein Verbrauch von 10 mg Burosumab pro Behandlungstag resultiert.

Für die obere Grenze des Verbrauchs von Burosumab veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 67,0 kg (Durchschnittsgewicht bei Jugendlichen im Alter von 17 bis < 18 Jahren [40]). Da die Burosumab-Dosis in Abhängigkeit des Nüchtern-Serumphosphatwertes bis zu maximal 2,0 mg/kg Körpergewicht erhöht werden kann, die maximal zugelassene Dosis laut Fachinformation jedoch bei 90 mg festgelegt ist [18], setzt der pU für die Obergrenze einen Verbrauch von 90 mg Burosumab pro Behandlungstag an.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der oralen Phosphatsubstitution sind der betreffenden Fachinformation [22] sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED) zu Hereditären hypophosphatämischen Rachitiden [23] entnommen worden: zwar ist der Fachinformation der oralen Phosphatsubstitution eine maximale Tagesdosis von 50 mg Phosphat/kg Körpergewicht zu entnehmen [22], allerdings keine konkrete Anzahl an Einzelgaben Phosphat pro Tag. Die Leitlinie der DGKED geht von einer gleichmäßigen Phosphatgabe aufgeteilt auf 5 Einzelgaben aus [23]. Die Leitlinie wurde im März 2016 publiziert und befindet sich derzeit in der Überarbeitung.

Für die untere Grenze veranschlagt der pU zunächst ein Körpergewicht von 11,6 kg (Durchschnittsgewicht bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren [40]). Der pU stellt jedoch fest, dass für Kinder < 2 Jahren keine Behandlung mit einer oralen Phosphatsubstitution möglich ist, da die maximal erlaubte Tagesdosis an Phosphat von 580 mg für diese Altersgruppe mit der Gabe 1 Tablette mit einem Phosphatgehalt von 612,2 mg bereits überschritten würde. Aus diesem Grund veranschlagt der pU eine neue Untergrenze bei einem Körpergewicht von 14,1 kg (Durchschnittsgewicht bei Kindern im Alter von 2 bis < 3 Jahren [40]), woraus ein Verbrauch von 1 Tablette pro Tag resultiert.

Für die obere Grenze veranschlagt der pU auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von 67 kg für Jugendliche im Alter von 17 bis < 18 Jahren [40] einen Verbrauch von 5 Tabletten pro Tag.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Alfacalcidol wurden ebenfalls der Leitlinie der DGKED zu Hereditären hypophosphatämischen Rachitiden [23] entnommen, da dem pU zufolge aus der Fachinformation von Alfacalcidol [39] keine Angaben zu einer Erhaltungsdosis für Kinder und Jugendliche hervorgehen. Die Angaben zur Erhaltungsdosis von Alfacalcidol bei Kindern und Jugendlichen entnimmt der pU deswegen aus der Leitlinie. Der Leitlinie [23] entnimmt der pU für Alfacalcidol eine empfohlene Dosis von 0,05 µg/kg Körpergewicht täglich aufgeteilt auf 1 bis 2 Einzelgaben.

Auf Basis der veranschlagten durchschnittlichen Körpergewichte (11,6 kg bzw. 67,0 kg) ermittelt der pU einen täglichen Verbrauch von 0,58 µg bis 3,35 µg Alfacalcidol.

Da die Dosierung durch die auf dem Markt befindlichen Wirkstärken (0,25 µg, 0,5 µg und 1 µg) nicht exakt erreicht werden kann und Alfacalcidol ausschließlich als nicht teilbare Weichkapsel verfügbar ist, setzt der pU für die Untergrenze einen Verbrauch von 0,75 µg und für die Obergrenze einen Verbrauch von 3,5 µg pro Tag an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Burosumab und einer oralen Phosphatsubstitution geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2022 wieder.

Für Alfacalcidol veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Burosumab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Gemäß Fachinformation wird Burosumab als Injektionslösung vertrieben [18], sodass eine weitere Zubereitung nicht erforderlich ist und dementsprechend keine Kosten gemäß Hilfstaxe anzusetzen sind.

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies begründet er u. a. damit, dass zusätzlich notwendige Untersuchungen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen. Gemäß Fachinformationen [22,39] sind für die orale Phosphatsubstitution bzw. Alfacalcidol verschiedene Blutuntersuchungen durchzuführen, die bei Burosumab gemäß Fachinformation [18] jedoch lediglich empfohlen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Burosumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 83 655,46 € bis 736 718,96 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen.

Für die orale Phosphatsubstitution ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 80,01 € bis 400,04 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind.

Der pU ermittelt für Alfacalcidol Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 330,98 € bis 1244,91 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten für Alfacalcidol sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags nicht berücksichtigt. Bei Verwendung von Calcitriol können die Jahrestherapiekosten für aktives Vitamin D abweichen.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

Die Kontraindikationen von Burosumab gibt der pU weitgehend korrekt gemäß der Fachinformation [18] wieder.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Burosumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	eine Phosphatsubstitution ^b	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren: RSS Total Score $\geq 2,0$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		RSS Total Score $< 2,0^c$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Jugendliche mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Vitamin-D-Substitution (Calcitriol oder Alfacalcidol) vorgenommen wird. c. Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSS: Rickets Severity Score; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Burosumab	Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	200–546	Die vom pU angegebenen Prävalenzraten und somit die angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen in einer plausiblen Größenordnung, sind jedoch mit Unsicherheit behaftet. Zu den Anteilen der Teilpopulationen der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis 12 Jahren und im Alter von 13 bis 17 Jahren an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren und einem RSS Total Score $\geq 2,0$	142–387 ^b	Eine Aufteilung der Zielpopulation hinsichtlich des Alters kann auf Grundlage der Angaben des GKV-Ausgabenprofils des Jahres 2019 [33] vorgenommen werden. Da die vom pU ermittelte Spanne der Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet ist, muss die Anwendung der selbst berechneten Anteilswerte auf die Spanne der Angaben zur GKV-Zielpopulation des pU ebenfalls als mit Unsicherheiten behaftet angesehen werden.
	Kinder mit XLH im Alter von 1 bis 12 Jahren mit einem RSS Total Score $< 2,0$		
	Jugendliche mit XLH im Alter von 13 bis 17 Jahren	58–159 ^b	Zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einem RSS Total Score < 2 bzw. RSS Total Score ≥ 2 in den betreffenden Altersgruppen (1 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) finden sich keine Angaben in Modul 3 A.
<p>a. Angabe des pU b. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSS: Rickets Severity Score; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Burosumab	Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	81 802,36– 734 865,86	0	1853,10	83 655,46– 736 718,96	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU setzt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die nicht zu veranschlagen sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Phosphatsubstitution ^b	Patientinnen und Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung	80,01– 400,04	0	0	80,01– 400,04	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
(+ aktives Vitamin D) ^c		330,98– 1244,91	0	0	330,98– 1244,91	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. ^d
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Aufgrund der in der Fachinformation der oralen Phosphatsubstitution [22] angegebenen maximalen Dosis von 50 mg/kg Phosphat können Kinder < 2 Jahren laut pU nicht mit einer oralen Phosphatsubstitution behandelt werden.</p> <p>c. Laut Vorgabe des G-BA wird zusätzlich zur Phosphatsubstitution von einer Vitamin-D-Substitution mit Alfacalcidol oder Calcitriol ausgegangen. Der pU macht Kostangaben für Alfacalcidol.</p> <p>d. Bei Verwendung von Calcitriol können abweichende Jahrestherapiekosten entstehen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; XLH: X-chromosomale Hypophosphatämie</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Qualifikation der Ärzte

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

Art der Anwendung

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisierung

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

Hyperphosphatämie

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

Serum-Parathormon

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

Reaktionen an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin D Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und

Hyperkalzämie erhöhen kann. Bei der Kombination mit kalzimetischen Arzneimitteln ist ebenfalls aufgrund einer möglichen Hypokalzämie Vorsicht geboten.

Meldung von Nebenwirkungen

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Bedienung von Maschinen

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

Überdosierung

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Ultragenyx pharmaceutical. A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) [unveröffentlicht]. 2019.
4. Ultragenyx Pharmaceutical. Efficacy and Safety of Burosumab (KRN23) Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH) [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915705>.
5. Ultragenyx Pharmaceuticals I. 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). 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000600-29.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Burosumab [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5295/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment 2/2 zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff: Burosumab [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2502/2018-10-04_Amendment-2_Burosumab_D-349.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Burosumab [online]. 2018 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3515/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_BAnz.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5583/2018-10-04_AM-RL-XII_Burosumab_D-349_ZD.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6476/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) [online]. 2020 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4239/2020-04-02_AM-RL-XII_Burosumab_D-492_BAnz.pdf.
13. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10189): 2416-2427. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3).
14. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH et al. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 2021; 108(5): 622-633.
15. European Medicinal Agency. Assessment Report [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1381–1388.
17. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014; 3(1): R13-R30. <https://dx.doi.org/10.1530/ec-13-0103>.
18. Kyowa Kirin Holdings BV. CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung. 2018.

19. Lim R, Shailam R, Hulett R et al. Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). *Bone* 2021; 148: 115964. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.115964>.
20. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018; 378(21): 1987-1998. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714641>.
21. Dharmaraj P, Burren C, Cheung M et al. SUN-525 Burosumab Experience In A UK Adolescent Population. *J Endocr Soc* 2019; 3(Supplement_1): SUN-525.
22. HORMOSAN Pharma. Reducto-spezial [online]. 2018 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED). S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden [online]. 2016 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05-abgelaufen.pdf.
24. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(7): 435-455. <https://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
25. Adelphi Values. UX7575A | Version 2_0: Qualitative research in pediatric XLH: Combined concept elicitation and cognitive debriefing interviews to understand the patient and caregiver experience of XLH, and assess the face and content validity of the PROMIS items, POSNA-PODCI and FPS-R [unveröffentlicht]. 2017.
26. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 1. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-5-1>.
27. Jardine J, Glinianaia SV, McConachie H et al. Self-reported quality of life of young children with conditions from early infancy: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1129-1148. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0352>.
28. European Medicines Agency. Reflection Paper on the use of patient reported outcome 4 (PRO) measures in oncology studies [online]. 2014 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf.
29. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G19-15_Burosumab_Bewertung-35a-Abs-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Burosumab (X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 18.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/G18-05_Burosumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
33. Bundesamt für soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019 [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
34. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2): 125-136. <https://dx.doi.org/10.1530/eje-15-0515>.
35. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3): 491-497. <https://dx.doi.org/10.1530/eje-08-0818>.
36. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz203>.
37. Doess M, Maessen D, May M et al. Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit einer seltenen Erkrankung in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung* 2021; 01(21): 51-55.
38. Doess A, May M, Feig C et al. Versorgungsrealität pädiatrischer Patienten mit familiärer hypophosphatämischer Rachitis auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse in Deutschland [online]. 2019 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/nakse/PDF/S6_Doess.pdf.
39. Hexal AG. Alfacalcidol HEXAL. Stand: 10/2019 [online]. 2011 [Zugriff: 15.01.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013101_spc_it-1591804135.pdf.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=18633455&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#FOOTNOTES.
41. Geiger R, Strasak A, Treml B et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150(4): 395-399.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.052>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
burosumab OR KR-23

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
burosumab OR KRN-23 OR KRN23 OR "KRN 23"

Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt Körpergröße

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution			Burosumab vs. Phosphatsubstitution
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MD (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MD (SE)	MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
UX023-CL301							
Morbidity							
Körpergröße (Z-Score) ^d	28	-2,32 (1,17)	0,17 (0,07)	32	-2,05 (0,87)	0,02 (0,04)	0,14 [0,00; 0,29]; 0,049
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64</p> <p>c. Generalized-Estimation-Equation(GEE)-Modell zu Woche 64 unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, der vorangegangenen Visiten, der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, der RSS Total Scores ($\leq 2,5 / > 2,5$) und des Ausgangswerts zu Studienbeginn.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten stärkeres (altersabhängiges) Wachstum; positive Effekte (Burosumab minus Phosphatsubstitution) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>GEE: Generalized Estimation Equation; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSS: Rickets Severity Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle wird die Gesamtrate UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Burosumab N = 29	Phosphatsubstitution N = 32
UX023-CL301		
Gesamtrate UEs^c	29 (100)	27 (84,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	3 (10,3)	1 (3,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (20,7)	3 (9,4)
Ohrschmerzen	4 (13,8)	1 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (79,3)	17 (53,1)
Schmerzen Oberbauch	3 (10,3)	3 (9,4)
Obstipation	5 (17,2)	0 (0)
Karies	9 (31,0)	2 (6,3)
Diarrhoe	7 (24,1)	2 (6,3)
Übelkeit	3 (10,3)	1 (3,1)
Zahnschmerzen	4 (13,8)	1 (3,1)
Erbrechen	12 (41,4)	8 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (86,2)	8 (25,0)
Erythem an der Injektionsstelle	9 (31,0)	0 (0)
Injektionsstelle juckend	3 (10,3)	0 (0)
Ausschlag an der Injektionsstelle	3 (10,3)	0 (0)
Reaktion an der Injektionsstelle	7 (24,1)	0 (0)
Schwellung an der Injektionsstelle	3 (10,3)	0 (0)
Fieber	16 (55,2)	6 (18,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Burosumab N = 29	Phosphatsubstitution N = 32
Erkrankungen des Immunsystems	5 (17,2)	5 (15,6)
Jahreszeitbedingte Allergie	4 (13,8)	2 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (79,3)	24 (75,0)
Influenza	4 (13,8)	6 (18,8)
Nasopharyngitis	11 (37,9)	14 (43,8)
Zahnabszess	8 (27,6)	3 (9,4)
Infektion der oberen Atemwege	3 (10,3)	3 (9,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (34,5)	2 (6,3)
Kontusion	4 (13,8)	0 (0)
Sturz	3 (10,3)	0 (0)
Untersuchungen	8 (27,6)	4 (12,5)
Vitamin D erniedrigt	6 (20,7)	1 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (20,7)	3 (9,4)
Vitamin-D-Mangel	5 (17,2)	1 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (58,6)	15 (46,9)
Arthralgie	13 (44,8)	10 (31,3)
Schmerz in einer Extremität	11 (37,9)	10 (31,3)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (41,4)	9 (28,1)
Kopfschmerzen	10 (34,5)	6 (18,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (72,4)	9 (28,1)
Asthma	4 (13,8)	1 (3,1)
Husten	15 (51,7)	6 (18,8)
Nasenverstopfung	5 (17,2)	1 (3,1)
Schmerzen im Oropharynx	5 (17,2)	1 (3,1)
Rhinorrhoe	7 (24,1)	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (37,9)	4 (12,5)
Ausschlag	3 (10,3)	2 (6,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. nur Ereignisse, die n ab der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation auftraten

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Burosumab N = 29	Phosphatsubstitution N = 32
UX023-CL301		
Gesamtrate SUEs^b	3 (10,3)	3 (9,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Burosumab N = 29	Phosphatsubstitution N = 32
UX023-CL301		
Gesamtrate schwere UEs^b	4 (13,8)	3 (9,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Ergebnisse zum Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Burosumab vs. Phosphatsubstitution

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Burosumab			Phosphatsubstitution			Burosumab vs. Phosphatsubstitutio n
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SE)	MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
UX023-CL301							
Morbidität							
Gehfähigkeit (6MWT)							
(Prozentsatz ^d ; Alter ≥ 5 Jahre bei Studieneinschluss)	15	62,1 (18,6)	13,3 (3,3)	20	76,2 (14,8)	1,94 (2,9)	6,23 [-0,70; 13,15] 0,078
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu Woche 64</p> <p>c. Generalized-Estimation-Equation(GEE)-Modell zu Woche 64 unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, der vorangegangenen Visiten, der Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, des RSS Total Scores ($\leq 2,5 / > 2,5$) und des Ausgangswerts zu Studienbeginns.</p> <p>d. zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (basierend auf Alter, Geschlecht und Größe [41])</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GEE: Generalized Estimation Equation; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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