GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Burosumab (D-1349)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2026
von 13:15 Uhr bis 13:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Kyowa Kirin GmbH**:

Frau Dr. Stepien

Frau Krug

Herr Dr. Wernitz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie e. V. (DGKED)**:

Herr Prof. Dr. Semler

Herr Dr. Schnabel

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)**:

Herr Prof. Dr. Haffner

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Dr. Schilke

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr. Es handelt sich um die Bewertung eines Orphan Drug mit einem neuen Anwendungsgebiet über 50 Millionen Euro.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. September 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Kyowa Kirin, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie zusammen mit der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, von Herrn Dr. Schilke sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Kyowa Kirin GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Stepien, Frau Krug und Herr Dr. Wernitz, für die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie Herr Professor Dr. Semler und Herr Dr. Schnabel, für die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie Herr Professor Dr. Haffner, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Dr. Schilke sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Krug (Kyowa Kirin): Das mache ich gerne.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Krug, Sie haben das Wort.

Frau Krug (Kyowa Kirin): Danke schön. Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, in der heutigen Anhörung die Indikationserweiterung für Burosumab für Säuglinge mit X-chromosomaler Hypophosphatämie, kurz XLH, vorzustellen und Stellung zu nehmen. Mein Name ist Ilona Krug, ich bin bei der Kyowa Kirin GmbH für den Bereich Market Access in der DACH-Region zuständig und möchte Ihnen zuerst unser Team vorstellen: Frau Dr. Jennifer Stepien, Value- und Access-Managerin bei der Kyowa Kirin GmbH, und Herr Dr. med. Martin Wernitz, Market Access Consultant.

Die XLH ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung des Phosphat- und Knochenstoffwechsels. Im vorliegenden Anwendungsgebiet schätzen wir die Zahl der gesetzlich Versicherten auf lediglich drei bis neun Säuglinge. Die Erkrankung induziert eine schwere Hypophosphatämie. Der Phosphatmangel beginnt bereits vor der Geburt im Mutterleib. Der Knochenstoffwechsel der XLH-Patienten ist dadurch lebenslang beeinträchtigt und führt in der Folge zu den zentralen Symptomen der XLH wie den durch Rachitis bedingten Skelettdeformationen, der Osteomalazie, dem reduzierten Wachstum der langen Knochen, Gangstörung und disproportionalem Kleinwuchs.

Krankheitsbedingte Schädigungen finden bereits sehr früh im Krankheitsverlauf statt. Gerade das erste Lebensjahr ist eine Phase des schnellen Wachstums. Wenn in dieser Phase die Knochen nicht gut mineralisiert sind, kommt es zu der entstellenden Ausbildung von X- und O-Beinen.

Der chronische Phosphatmangel beeinflusst auch die Entwicklung der Zähne in einer hochsensitiven Phase. Die Mineralisierung von Dentin und Zahnschmelz beginnt bereits pränatal bzw. unmittelbar nach der Geburt. Da insbesondere der Zahnschmelz keine zelluläre

Reparaturfähigkeit aufweist und Dentin und Wurzelzement nur eine begrenzte regenerative Kapazität besitzen, können während der Zahnentwicklung entstandene Mineralisationsdefekte in späteren Lebensphasen der Kinder nicht mehr korrigiert werden. Die dentalen Probleme bei der XLH gehen dann mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Mundgesundheit bis hin zum Zahnverlust einher – mit entsprechenden funktionellen Folgen und einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Vor diesem Hintergrund ist die frühzeitige Wiederherstellung einer physiologischen Phosphat-Homöostase das zentrale Therapieziel bei Kindern mit XLH. Pathologisch erniedrigte Serumphosphatwerte sind bereits nachweisbar, bevor sich die meisten klinischen Symptome manifestieren. Dies unterstreicht die klinische Notwendigkeit eines frühestmöglichen Behandlungsbeginns. Die Normalisierung der Serumphosphatkonzentration als Leitparameter der XLH ist essenziell, um spätere Rachitissymptomatik, strukturelle Zahndefekte, Wachstumsstörungen und irreversible Skelettveränderungen zu verhindern und Kindern eine nahezu normale körperliche Entwicklung zu ermöglichen.

Burosumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler Antikörper, der die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere steigert und die Serumkonzentration von Vitamin D erhöht. Mit der verminderten Ausscheidung von Phosphat im Urin kommt es im Blut zum Anstieg und zum Erreichen eines normalen Serumphosphatwertes. Dieses Phosphat geht dann verstärkt in die Knochen über und sorgt dafür, dass sich der Knochenumsatz normalisiert.

Die EMA hat Burosumab im Jahr 2017 als Outstanding Innovation gewürdigt, und 2018 wurde Burosumab erstmals in der EU zugelassen. Der Pediatric Investigation Plan wurde im Jahr 2016 genehmigt. Mit der nun vorliegenden Indikationserweiterung liegt eine Zulassung für alle Altersgruppen vor. Burosumab gehört damit zu den wenigen Arzneimitteln, die regulär einer besonders schützenswerten Population zur Verfügung gestellt werden können. Im Bereich XLH ist es das erste zugelassene Arzneimittel, das zudem über ein gutes Nutzen- und Verträglichkeitsprofil verfügt.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der wenigen betroffenen Säuglinge stellt die zulassungsbegründende Phase-I- und -II-Studie 207 die bestmögliche und bestverfügbare Evidenz für diese besonders vulnerable Patientengruppe dar. Aufgrund der ethischen und praktischen Besonderheiten klinischer Studien bei Säuglingen war die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie nicht möglich. Umso wichtiger ist, dass die Ergebnisse der Studie 207 die bereits aus älteren pädiatrischen Populationen bekannten Effekte von Burosumab bestätigen.

Burosumab korrigiert die Hypophosphatämie wirksam und führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Serumphosphatkonzentration bis hin zur Normalisierung der Phosphatwerte. Darüber hinaus wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik sowohl im RSS als auch im RGI-C-Score nachgewiesen. Gleichzeitig bestätigte die Studie das sehr gute Verträglichkeitsprofil von Burosumab ohne neue Sicherheitssignale. Die Ergebnisse bei Säuglingen sind konsistent mit den Befunden aus älteren pädiatrischen Populationen und stützen damit den Evidenztransfer, der auch der Zulassungsentscheidung zugrunde liegt.

Aufgrund der identischen genetischen Ursache des altersunabhängigen Wirkmechanismus von Burosumab, der vergleichbaren Pathophysiologie der XLH sowie der konsistenten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über alle Altersgruppen hinweg ist die Übertragbarkeit der Evidenz wissenschaftlich nachvollziehbar und plausibel. Die frühzeitige Behandlung bereits im Säuglingsalter bietet damit die Chance, krankheitsbedingte Schäden zu verhindern, bevor irreversible Skelettveränderungen, Störungen bei der Zahnentwicklung und Wachstumsstörungen entstehen.

Damit besteht erstmals die Möglichkeit, betroffene Kinder bereits in dieser frühen und entscheidenden Phase ihrer Entwicklung zielgerichtet zu behandeln und ihnen die Chance auf eine normale körperliche Entwicklung zu ermöglichen. Burosumab leistet daher einen herausragenden Beitrag zur öffentlichen Gesundheit, und wir sehen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Krug, für diese Einführung. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker: Inwiefern liegt für Säuglinge mit XLH, die jünger als 1 Jahr sind, eine vergleichbare Pathophysiologie wie bei Kindern ab 1 Jahr mit XLH vor? Ab welchem Alter entwickelt sich eine Rachitis bei Kindern mit XLH? – Herr Dr. Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Der Pathomechanismus ist der gleiche, weil eine Störung des Hauptregulators des Phosphatstoffwechsels, nämlich das FGF23, durch den Gendefekt im sogenannten PHEX-Gen dazu führt, dass überschießend FGF23 gebildet wird. Zu den kindlichen Knochen: Im ersten Lebensjahr wächst ein kindlicher Knochen 25 Zentimeter. Man kommt mit 50 Zentimetern auf die Welt, und am Ende des ersten Lebensjahres ist man 25 Zentimeter größer. Diese 25 Zentimeter Knochen müssen mineralisiert werden. Die werden durch Calcium und Phosphat mineralisiert. Calcium, eine erhöhte Steigerung der Calciumabsorption haben wir durch die Vitamin-D-Prophylaxe, die Gott sei Dank in Deutschland fast durchgehend durchgeführt wird. Phosphat wird auch etwas über Vitamin D gesteigert, aber wir haben das Problem, dass dieses FGF23 unphysiologisch hoch ist und ständig der Niere sagt, Phosphat muss verlustig gehen und fehlt damit im Organismus.

Das stöchiometrische Verhältnis, das ich für einen festen und stabilen Knochen brauche, nämlich das Verhältnis aus Calcium und Phosphat, ist durch den massiven Phosphatverlust gestört. Damit kommt es zur Weichheit des Knochens, zur Deformierung des kindlichen Knochens, wenn diese Kinder anfangen zu laufen.

Die Daten, die es gibt und die ich in meiner langjährigen Erfahrung gesehen habe, zeigen, dass schon in den ersten Lebenswochen das Phosphat abfällt und die alkalische Phosphatase als Marker des Knochenumsatzes ansteigt. Das ist ein Zeichen, dass die Mineralisation des Knochens potenziell immer stärker gestört wird, und die Kinder fangen viel später mit dem Laufen an als gesunde Kinder, vielleicht erst mit anderthalb statt mit einem Jahr. Wenn sie anfangen zu laufen, geht das alles zunehmend in eine Beindeformierung. Der Mechanismus ist durch den genetischen Defekt angeboren und hat schon frühzeitig einen Effekt auf die Mineralisation des Knochens.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Die erste Frage ist: Wie werden diese Säuglinge diagnostiziert? Wie erkennt man sie? Liegt das möglicherweise an einem Geschwisterkind, das diese Erkrankung hat? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage geht an die Kliniker: Ist es notwendig, diese Kinder so früh wie möglich zu behandeln?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Es ist eine X-chromosomal-dominante Erkrankung. Das heißt, ist ein betroffener Vater vorhanden und er bekommt ein Mädchen, sind die alle betroffen. Der überwiegende Teil der erkrankten Kinder kommt aus Familien, in denen ein Partner oder beide Partner eine X-chromosomale Hypophosphatämie haben.

Wo das nicht der Fall ist, werden diese Kinder sehr spät diagnostiziert und meistens dann, wenn sie ein verzögertes Laufalter oder zunehmende Beinachsenfehlstellungen haben. Das ist meistens im zweiten oder dritten Lebensjahr. Vorher fallen die in der Regel nicht auf. Ich habe letztens bei dem Mädchen eines Vaters, der selber betroffen ist, nach der ersten Lebenswoche schon gesehen, dass das Phosphat schon deutlich unterhalb des Normbereichs war. Die alkalische Phosphatase war in den nächsten Wochen bis zur Woche 4 schon bei 1000, wo sie

normal etwa 500 ist. Das ist ein Zeichen dafür, dass der Knochen versucht, irgendwie etwas aufzubauen, und er kann es nicht adäquat, weil zu dem Calcium das entsprechende Phosphat fehlt.

Die Diagnose ist zum einen familiär, wenn das bekannt ist, oder aber erst leider relativ spät, wenn die Beinachsenfehlstellungen schon eingetreten sind, meistens im zweiten, dritten Lebensjahr.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Zum Verständnis: Die Kinder werden bei negativer Familienanamnese deshalb so spät diagnostiziert, weil keiner Blutwerte abnimmt. Solange ein Kind noch nicht steht und anfängt zu laufen, gibt es diese Beindeformitäten nicht. Wenn man bei diesen Kindern im Alter von 7 oder 8 Monaten ein Röntgenbild machen würde, würde man erschrecken, weil man die Demineralisierung und Rachitis sehen würde. Aber die Kinder haben ihre speckigen Beine und dass der Knochen krumm und verbreitert ist, sieht man klinisch nicht. Selbst ich als erfahrener Kliniker erschrecke meistens. Wenn ich das Röntgenbild zu dem Kind sehe, denke ich immer, es ist wieder viel schlimmer, als man vom klinischen Befund her dachte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Schilke, bitte.

Herr Dr. Schilke (MHH): Sie fragten, ob es notwendig ist, innerhalb der ersten zwölf Monate das Medikament zu geben oder ein Medikament zu geben. Ja, das ist es für die Zähne schon. Die Milchzähne werden größtenteils pränatal gebildet. Für einen Großteil der Milchzähne wäre es eigentlich witzlos, Medikamente zu geben. Aber die ersten Molaren und die Frontzähne beginnen bereits mit der Geburt zu mineralisieren. Das sind die Zähne, unter denen die Patienten mit XLH, die ich bisher gekannt habe oder kenne, am meisten leiden, dass dort karies- und füllungsfreie Zähne ohne vorangegangenes Trauma Entzündungen bekommen, weil die größte Schicht des Zahns, das Dentin, dort nicht richtig mineralisiert ist.

Sie müssen sich das Dentin wie Ihre Schrankwand im Hintergrund vorstellen, eigentlich massiv und fest. Nur bei XLH ist das Ganze eher wie ein Schweizer Käse, weil sich das Mineralisierungsgefüge im Rahmen der Ausreifung des Zahnhartgewebes nicht richtig zusammenfügt. So haben die Bakterien relativ große Hohlräume, in denen sie Richtung Pulpa, Richtung Zahnnerv wandern können. Der Zahnschmelz, der bei XLH etwas weniger betroffen ist, dickt oben als spröde Masse auf diesem relativ weichen Dentin auf, kann Risse bekommen. Auch das fördert wieder die Bildung von Entzündungen an den Zähnen, weil die Bakterien über diese Risse Zugang zur Pulpa gewinnen. Das betrifft insbesondere die Frontzähne und die ersten Molaren und das geht schon ab der Geburt los.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie haben das Burosumab in diesem Anwendungsgebiet für die Säuglinge schon seit ungefähr vier Monaten in der Anwendung. Ist das jetzt der Therapiestandard oder womit beginnt man? Beginnt man doch mit einer Phosphat-, Vitamin-D-Substitution, wenn bekannt ist, dass ein Elternteil betroffen ist?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Es gibt unsere Leitlinien, die wir verfasst haben. Unser großer Expertenkreis konnte es im Moment erst für das Alter ab dem ersten Lebensjahr machen. Es gab früher die Möglichkeit dieser Therapie mit aktivem Vitamin D und Phosphat versus Burosumab. Aber wir wissen aus diesen RCT-Studien, es kommt unter der Therapie mit Vitamin D und Phosphat nicht zu dem gewünschten Phosphat-Anstieg oder zu der gewünschten Mineralisation des Knochens. Wir wissen, nach diesen vier Monaten – – Ich habe jetzt zufälligerweise einen Säugling, den ich schon damit behandeln kann, aber sonst ist das bei der Seltenheit der Erkrankung – –

Wenn Sie sich diese Studie von Linglart, auf deren Basis die Zulassung erfolgte, ansehen, hat man von 2020 bis 2024 versucht, in fünf europäischen Ländern Patienten unter einem Jahr für diese Studie zu finden. Man hat 16 Kinder oder Säuglinge gefunden und Deutschland war daran nicht beteiligt. Das zeigt nur, wie gering die Anzahl der Patienten ist, die wir im ersten Lebensjahr überhaupt detektieren; es sei denn, wir haben den Link über die Eltern. Aber seitdem ist, glaube ich, kaum ein Patient in Deutschland mit diesem Medikament behandelt worden, sodass wir noch nicht so viel sagen können.

Aber was wir wissen, ist, dass wir früher, als wir das mit dem Vitamin D und dem Phosphat schon konnten, gesehen haben, dass das Medikament – – Das ist ein Medikament, das saluretisch wirkt. Das heißt, das führt zu Bauchschmerzen, Durchfall und erheblichen gastrointestinalen Beschwerden. Wir konnten sehen, dass es darunter nicht zu einer Normalisierung des Serumphosphats kam, sondern, das weiß man auch, bietet man dem Organismus sehr viel Phosphat an – das hat man mit dieser Therapie gemacht –, kommt es regulatorisch zu einer erhöhten Bildung von FGF23, und ich habe ohnehin schon viel FGF23. Das steigert sich noch, weil ich Phosphat supplementiere. Das in der Summe stört die Mineralisation und die Möglichkeit der Normalisierung der Phosphat-Homöostase.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Man muss bedenken, dass die Phosphat- und Vitamin-D-Therapie leider auch mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist. Neben den Bauchschmerzen führen sie zu einer Nephrokalzinose. In dem deutschen Register haben 40 Prozent der Kinder, die mit Phosphat und Vitamin D vorbehandelt wurden, eine Nephrokalzinose, teilweise schwer ausgeprägt, wobei nur eines von zehn Kindern, denen primär Burosumab gestatte wurde, eine Nephrokalzinose aufwies, wobei die sehr mild war. Das heißt – ich habe gerade, während wir sprechen, die Publikation mit Herrn Schnabel vorbereitet –, jedes Jahr ohne eine Behandlung mit Burosumab erhöht das Risiko für eine Nephrokalzinose um knapp 20 Prozent, also Odds Ratio 1,2. Ich würde den Kindern auch deshalb gerne ersparen, mit aktivem Vitamin D und Phosphat behandelt zu werden, damit wir die Niere schonen, damit sie keine Nephrokalzinose bekommen.

Das andere ist: Die Eltern sind nicht unbedarft. Sie kennen die Behandlung von sich selber. Sie haben in der Regel selbst Burosumab bekommen, wissen, wie gut es geht. Sie haben teilweise andere Kinder, die mit Burosumab behandelt werden, sehen, wie gut es den Kindern unter Burosumab geht, sodass sie sich selbst mit Händen und Füßen dagegen wehren, dass ihr krankes Kind im ersten Lebensjahr mit Phosphat und Vitamin D behandelt wird. Die Akzeptanz der Behandlung hat sehr stark abgenommen, was ich sehr gut nachvollziehen kann. Die Eltern betteln immer, warum können wir das Burosumab noch nicht einsetzen? Bisher konnte ich das noch nicht einsetzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Wernitz von Kyowa, bitte.

Herr Dr. Wernitz (Kyowa Kirin): Ich wollte zu der Nephrokalzinose ergänzen, die in der Studie 207 beobachtet wurde: Sie wurde beobachtet und als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Sie wurde von den Prüfärzten nicht als durch die Studienmedikation eingestuft.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Bickel: Darf ich nachfragen? Ich habe verstanden, dass Phosphat Nebenwirkungen macht. Wenn Sie wissen, es kommt ein Kind, bei dem durch die positive Familienanamnese die Diagnose besteht, würden Sie in jedem Fall Burosumab ansetzen? Das ist die Frage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Semler, bitte.

Herr Prof. Dr. Semler (DGKED): Ich glaube, wir sollten einen zusätzlichen Aspekt sehen. Wir würden in jedem Fall ein Kind so früh wie möglich mit Burosumab behandeln. Zum einen reduzieren wir die potenziellen Nebenwirkungen einer Nephrokalzinose. Wir haben eine

bessere Mineralisierung des Knochens und eine viel praktikablere Therapie. Wenn ich einen gestillten Säugling habe, dem ich mehrfach am Tag oral eine schlecht schmeckende Phosphatlösung geben soll, bekomme ich über diese Behandlung keine ausreichende Mineralisierung des in dieser Phase massiv wachsenden Skelettsystems hin. Deshalb ist, je früher wir die Mineralisierung des Knochensystems hinbekommen, das Outcome gerade für die Entwicklung von Deformierungen sicherlich von Vorteil. Deshalb würden wir so früh wie möglich mit einer solchen Therapie beginnen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schilke, bitte.

Herr Dr. Schilke (MHH): Ich möchte das betonen, was Professor Haffner und Professor Semler gerade gesagt haben. Wenn ich ein kleines Kind habe und weiß, dass schwere Schäden im Skelett auftreten können, weil diese erbliche Erkrankung in der Familie vorhanden ist, und ich versuche, mehrmals täglich in regelmäßigen Abständen Phosphat und Vitamin D zu geben, und beobachte die Nebenwirkungen, dann mag das dazu führen, dass die Adhärenz der Eltern auch bei höchster Motivation darunter leidet.

Kleines Beispiel von mir als Zahnarzt: Als Zahnarzt gibt man seinen Kindern gerne Fluorid-Tabletten und ich empfehle auch, dass man das machen soll. Aber selbst bei meinem eigenen Kind habe ich gemerkt, dass am Ende des Monats immer noch viele Tabletten übrig waren. Wenn ich merke, das Medikament schmeckt schlecht und führt zu Nebenwirkungen, und das ist vielleicht nicht so schlimm, und ich möchte mein kleines, weinendes Kind trotzdem weiter ernähren, dann ist man geneigt diese Medikation etwas zurückzufahren, auch wenn man weiß, dass sie für das Kind gewinnbringend ist.

Wenn ich auf der anderen Seite ein Medikament habe, das gespritzt wird, und ich habe diese Nebenwirkungen nicht, weil ich als Erwachsener gemerkt habe, es geht mir gut, es geht mir besser dabei, als wenn ich das oral einnehmen muss, dann habe ich ein sichereres Outcome, als ich das bei den oralen Medikamenten habe. Das sieht man auch in mehreren Publikationen an Zahnschliffen, wie es den Zähnen während der Bildung geht, wenn Patienten regelmäßig aktives Vitamin D und Phosphat bekommen haben oder wenn sie eher uncompliant waren oder es nur phasenweise in einem späteren Alter gab. Das kann man prima nachvollziehen. Es ist es wichtig, von Anfang an als Zahnarzt für die Zahnentwicklung, ausreichend Phosphat und Calcium zusammenzubringen, damit sich dieses Gewebe mineralisieren kann. Ob es nun Zahn oder Knochen ist, ist egal.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Zulassungsprozess. Ist dort konkret ein Evidenztransfer vorgenommen worden? Könnten Sie bitte dazu etwas sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wernitz, bitte.

Herr Dr. Wernitz (Kyowa Kirin): Die Zulassung ist in Abstimmung mit der EMA geplant gewesen. Es gab einen pädiatrischen Investigationsplan, und da wurde die Studie 207 bewusst als einarmige Studie geplant. Das wurde so mit der EMA vereinbart, gleichzeitig aber auch der Evidenztransfer. Der hat auch mit zur Zulassung für diese Altersgruppe geführt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? Frau – Ingenhag, bitte.

Frau Dr. Ingenhag-Reister: Ich habe zwei Fragen an den pU und eine Anmerkung. Meine erste Frage ist: Wir haben in unserem Bericht angemerkt, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführt. In seiner Stellungnahme ist der pharmazeutische

Unternehmer dieser Kritik insoweit nachgekommen, als dass er eine bibliografische Recherche durchgeführt, aber bereits auf Titel- und Abstract-Ebene keine Publikation identifiziert hat. Das hat uns insoweit irritiert, als dass die DGE in ihrer Stellungnahme im Hinblick auf diesen Kritikpunkt zwei Publikationen benannt hat. Ich möchte den pharmazeutischen Unternehmer bitten, auszuführen, wie das Screening im Rahmen der bibliografischen Recherche durchgeführt wurde und warum diese zwei Publikationen, die die DGE anführt, nicht identifiziert wurden. Das ist meine erste Frage.

Meine zweite Frage ist: Der pU hat in seiner Stellungnahme ausgeführt, dass für Kinder bis zu zwei Jahren keine zugelassene Applikationsform und Dosierung für diese Phosphatsubstitution zur Verfügung stände, zum einen, da die orale Darreichung mangels Dosierbarkeit für die Patientengruppe nicht infrage käme, und zum anderen, weil die alternative Anwendung einer Infusionslösung bei fünfmal täglicher Gabe ungeeignet wäre. Vor dem Hintergrund haben wir uns gefragt, wie die jüngeren Patientinnen und Patienten in der Studie UX023-CL301, das ist die Studie, die der pharmazeutische Unternehmer für den Evidenztransfer anführt, also die Studie bei Patienten und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, mit der Phosphatsubstitution behandelt wurden; denn auch in der Studie wurden Patientinnen und Patienten ab einem Jahr eingeschlossen und das jüngste Kind im Kontrollarm war ungefähr 1,2 Jahre alt, also knapp an der Grenze zu der Population in der anderen Studie, in der die Kinder unter einem Jahr waren. Das würde uns noch interessieren.

Unabhängig davon wollten wir anmerken, dass unser Kritikpunkt hinsichtlich der durchzuführenden Evidenzsynthese, diesem Aufbereiten und Gegenüberstellen der Daten aus der Studie, aus der Evidenz übertragen werden soll, und der Studie in der Zielpopulation auch mit der Stellungnahme nicht ausreichend umgesetzt wurde. Stattdessen hat der pharmazeutische Unternehmer wie im Dossier selber für diese Studie zu Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren lediglich auf Modul 5 sowie auf das Modul 4 zu dem vorangegangenen Verfahren verwiesen – aber das nur als Anmerkung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Wernitz, bitte.

Herr Dr. Wernitz (Kyowa Kirin): Zu der ersten Frage bezüglich der Recherche: Mit der Stellungnahme haben wir die entsprechenden Such-Schlagwörter eingereicht. Wir kennen die Stellungnahme der Fachgesellschaften nicht. Sie wissen selbst, bei Recherchen hängt es immer davon ab, welche Schlagwörter verwendet werden können. Die Recherche mit den entsprechenden Schlagwörtern, die wir gemacht haben, hat diese Studien nicht identifiziert. Ich weiß nicht, welche Studien erschienen sind. Insofern kann ich konkret zu denen, die gefunden wurden, jetzt nichts sagen. Ich kann nur sagen, mit unserem Vorgehen, das entsprechend überlegt war, mit der entsprechenden Erfahrung, die wir haben, wurden diese Studien warum auch immer nicht gefunden.

Was die Therapie mit Phosphat angeht: Zuerst zu der intravenösen Gabe: Für Patienten, die eine parenterale Phosphatsubstitution brauchen, gibt es intravenöse Darreichungsformen. Bei einer genetischen chronischen Erkrankung, bei der mehrmals täglich Phosphat gegeben werden muss, ist eine intravenöse Gabe fünfmal am Tag rein praktisch nicht durchführbar. Man braucht dazu einen intravenösen Zugang. Es müsste quasi wie bei Krebspatienten ein Port gelegt werden, um überhaupt eine intravenöse Gabe zu machen. Das ist aus Nutzen-Risiko-Abwägungen aus unserer Sicht weder praktisch nachvollziehbar noch ethisch möglich.

Der Zulassungsstatus ist das eine, und der ist relevant. Abgesehen vom Zulassungsstatus kann man Präparate geben und unterschiedlich in den Dosierungen anwenden. Bei dieser Studie, in der die Patienten schon etwas älter waren, ist eine ganz andere Ausgangslage. Wir reden jetzt vom Anwendungsgebiet Säuglinge. Ab einem Jahr sind es schon Kleinkinder. Versuchen Sie einmal, einem Säugling, der adäquat von der Mutter mit Muttermilch gestillt ist, fünfmal am Tag zusätzlich eine schlecht schmeckende Lösung oral zu geben. Das würde der Säugling in der Form, wie man es machen müsste, in der Menge nicht abnehmen. Das sieht bei Kleinkindern anders aus. Die können oral so etwas machen, sodass wir diese beiden

Patientenpopulationen bezüglich der praktischen Anwendung nur schwer vergleichen können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ingenhag, reicht Ihnen das?

Frau Dr. Ingenhag-Reister: Ja. Uns ging es um diese orale Gabe und die Dosierbarkeit. Da hatte der pharmazeutische Unternehmer geschrieben, dass das bei den Kindern unter einem Jahr nicht möglich ist. Wir haben uns gefragt, wie das bei den Kindern ab einem Jahr, ich meine, diese Grenze ist sehr knapp, gemacht wird. Das wird wahrscheinlich, dazu können die Kliniker vielleicht etwas sagen – – Bevor es Burosumab gab und das zugelassen war, haben die Patientinnen und Patienten mit weniger als einem Jahr auch schon diese Phosphatsubstitution erhalten. Vielleicht können die Kliniker etwas dazu sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Wir haben seit 1980 Erfahrung mit der Gabe von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D. Die Ergebnisse waren katastrophal. Die meisten der Patienten mussten mehrfache Osteotomien erleiden, haben heftigste Narbenbildung an den Unterschenkeln, haben massive Nephrokalzinosen. Man muss Phosphat mindestens vier bis fünf Mal am Tag geben, weil es eine kurze Halbwertszeit hat. Nehme ich oral Phosphat ein, ist nach zwei Stunden kein Phosphat mehr im Organismus, deshalb diese häufige Gabe. Trotz dieser häufigen Gaben – und zusätzlich muss man noch zweimal am Tag aktives Vitamin D geben – kommen Sie nicht dazu, dass sich der Knochenstoffwechsel normalisiert.

Jetzt zur Möglichkeit: Es ist schwierig. Es gibt Ampullen, wo man das intravenöse Phosphat verwenden kann. Oder aber, was wir gemacht haben, war, wir haben Phosphate Sandoz aus der Schweiz importiert. Das war so: Man musste diese Tablette, das war eine 500 Milligramm Tablette, auflösen, das Ganze so quirlen, dass nichts mehr blubberte und dann von dieser Lösung mit einer Pipette oder mit einer kleinen Flasche den Kindern das Phosphat geben.

Da gab es Schwierigkeiten. Zum einen wollten dann die Krankenkassen das Phosphat aus der Schweiz nicht bezahlen. Das erschien ihnen irgendwie zu teuer. Dann mussten wir auf deutsche Ersatzdinge zurückgreifen, die immer schwierig dosierbar waren und dazu geführt haben, dass das eine Menge war, die von den Säuglingen sehr schwer toleriert wurde. Deshalb sind wir dankbar, dass wir jetzt diese Möglichkeit haben, diesen Antikörper subkutan zu applizieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schilke, Sie möchten ergänzen?

Herr Dr. Schilke (MHH): Das hat sich mit dem, was Herr Dr. Schnabel sagte, erledigt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Haffner, bitte.

Herr Prof. Dr. Haffner (GPN): Ich möchte ergänzen, dass wir zumindest noch in den Neunzigerjahren die Möglichkeit hatten, in den Apotheken vor Ort eine Phosphatlösung herzustellen. Das machen die mittlerweile äußerst ungern oder weigern sich, weil sie sagen, sie können nicht den Standard eines Medikaments aufrechterhalten. Das war früher noch eine Lösung, dass man eine Phosphatlösung in der Apotheke hat herstellen lassen. Das wird mittlerweile von den Apotheken leider abgelehnt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank für die Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Damit hat der pharmazeutische Unternehmer abschließend die Möglichkeit, zusammenfassend Stellung zu nehmen. Frau Krug, Sie haben das Wort.

Frau Krug (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk. Vielen Dank für die Möglichkeit der Zusammenfassung. Die heutige Diskussion hat gezeigt, dass Burosumab bei Säuglingen mit XLH frühzeitig und gezielt in den Krankheitsprozess eingreift und die für die Erkrankung charakteristische Hypophosphatämie wirksam korrigiert. Dadurch besteht die Chance, krankheitsbedingte Schäden bereits zu verhindern, bevor irreversible Veränderungen an Skelett und Zähnen sowie Wachstumsstörungen entstehen. Angesichts der außerordentlich

kleinen und besonders vulnerablen Patientenpopulation stellt die Studie 207 die bestmögliche und bestverfügbare Evidenz für dieses Anwendungsgebiet dar. Die konsistenten Ergebnisse über alle Altersgruppen hinweg stützen die wissenschaftliche Plausibilität des Evidenztransfers und bilden die Grundlage für die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens.

Mit Burosumab steht damit erstmals eine von der EMA als Outstanding Innovation gewürdigte und zielgerichtete Therapie für Patienten mit XLH aller Altersgruppen zur Verfügung. Die frühzeitige Behandlung bereits im Säuglingsalter bietet den betroffenen Kindern die Chance auf eine normale körperliche Entwicklung und leistet damit einen bedeutenden Beitrag zur öffentlichen Gesundheit. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Krug. Herzlichen Dank an alle, die heute an der Anhörung teilgenommen haben, für Ihre Expertise, Ihre Auskünfte und die Hinweise, die Sie uns mitgegeben haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag und einen wunderbaren Montag und bis zum nächsten Mal. Danke Ihnen.

Schluss der Anhörung: 13:555 Uhr