

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Burosumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. August 2018
von 10.01 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)**:

Herr Prof. Dr. Partsch

Herr Dr. Schnabel

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

Herr Dr. Döb

Herr Dr. Maessen

Frau Dr. Schulz

Herr Sibeijn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir befinden uns im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Burosumab, einem Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 16. Juli 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Kyowa Kirin GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Professor Dr. Schmitt als Kliniker und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, auch weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also die Kyowa Kirin GmbH, sind anwesend Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Sibeijn und Frau Dr. Schulz, für die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie Herr Professor Dr. Partsch und Herr Dr. Schnabel sowie für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, bevor Sie eine Wortmeldung abgeben.

Wir werden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einführenden Bemerkungen geben. Ich hätte zwei, drei Fragestellungen, die ich gerne im Vorfeld adressieren würde.

Zum einen ist aus formalen Gründen sehr wichtig, wann die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren neu vorgelegten RCT verfügbar waren. Das ist wichtig bezugnehmend auf die Fragestellung, ob sie schon mit der Dossiereinreichung hätten vorgelegt werden können oder nicht, weil wir Zwischenbewertungen hatten, die vor Einreichung des Dossiers da waren, und die Enddaten erst ein bisschen später. Das ist aber verfahrensrechtlich wichtig.

Mit Blick auf die Praktiker eine allgemeine Frage: Wie ist der Stellenwert von Burosumab im Vergleich zu der zur Verfügung stehenden konventionellen Therapieoption, nämlich oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, einzuschätzen? Welche Rolle spielen Serumphosphat und die Rachitissymptomatik, also der radiologische Endpunkt RSS, im klinischen Alltag? Welche – eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – weiteren Studien sind noch zu erwarten? Wir haben ja noch die laufende Phase-III-Studie. Wann ist mit weiteren Ergebnissen zur Langzeitsicherheit zu rechnen, auch mit Blick auf die bedingte Zulassung der EMA, die hier im Raume steht?

Dies sind zwei, drei Fragen, die wir auf alle Fälle im Verlauf der nächsten Stunde besprechen sollten. Ich würde aber zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einzuführen. Wer macht das? – Herr Sibeijn.

Herr Sibeijn (Kyowa): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin der Geschäftsführer der Kyowa Kirin GmbH für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Axel Döß, der die Abteilung Market Access für Deutschland, Österreich und die Schweiz leitet. Links von mir sitzt Herr Dr. Dirk Maessen, Medizinischer Direktor im Bereich Rare Diseases und der Verantwortliche der medizinischen Aspekte im Dossier für Burosumab. Neben ihm sitzt Frau Dr. Jacqueline Schulz, ebenfalls verantwortlich für die Dossiererstellung.

Für Kyowa Kirin ist dies das erste Nutzenbewertungsverfahren und die erste Anhörung. Deshalb erlauben Sie mir bitte ein paar Worte zu unserem Unternehmen. Kyowa Kirin ist ein forschungsbasierendes Life-Sciences-Unternehmen mit besonderen Stärken in der Biotechnologie. In den therapeutischen Kernbereichen Onkologie, Nephrologie und Immunologie nutzt Kyowa Kirin modernste Bio-

technologien, die sich vor allem auf Antikörpertechnologien stützen, um kontinuierlich innovative und neue Medikamente zu entdecken und zu entwickeln.

Wir sprechen in dieser Anhörung über den Wirkstoff Burosumab, welcher bei der seltenen Erbkrankheit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie, XLH, eingesetzt wird.

Ich würde nun gerne an Herrn Dr. Döbß weitergeben, damit er die wichtigsten Punkte zu Burosumab kurz zusammenfasst und die wesentlichen Aspekte adressiert, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung angesprochen wurden. Herr Professor Hecken, ist es okay, wenn ich an Herrn Döbß weitergebe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Herr Döbß, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Döbß (Kyowa): Vielen Dank, lieber Herr Sibeijn. Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, auch von mir noch einmal einen guten Morgen! Vielen Dank für die Gelegenheit, vor diesem Gremium über Burosumab mit Ihnen sprechen zu können. Herr Sibeijn hat die Indikation eben schon genannt. Sie haben das wahrscheinlich auch im Dossier alles nachlesen können. Lassen Sie mich kurz vier Meilensteine, die in der Zulassungshistorie von Burosumab wichtig waren, Revue passieren, die den Wert dieser Therapie von unserer Seite noch einmal unterstreichen.

Wir hatten im November 2014 die Orphan Drug Designation seitens der EMA erhalten. Burosumab wurde daraufhin im Februar 2018 zugelassen. Aber die EMA hat auch schon im Jahre 2017 Burosumab als Outstanding Innovation gewürdigt. Auch im Jahr 2017 – darauf möchte ich besonders hinweisen – hat das Paul-Ehrlich-Institut im Juli ein Arzneimittel-Härtefallprogramm aufgrund des angezeigten hohen therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung XLH genehmigt.

Insbesondere wollen wir an dieser Stelle auf die von Ihnen genannten Punkte eingehen. Ich wiederhole sie: Sie haben die Studie UX023-CL301 angesprochen, eine Phase-III-Studie, und gefragt, wann die verfügbar war; das werden wir ausführlich diskutieren können. Sie haben auch den Stellenwert von Burosumab in der Therapie im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie angesprochen. Ich denke, da sind die Kliniker gefragt, das noch einmal darzustellen. Des Weiteren nenne ich den Serumphosphat Spiegel und die radiologischen Scores. Auch darauf werden wir noch sehr intensiv eingehen können. Ich nenne auch die weiteren Studien und wann damit zu rechnen ist. Wir haben von der EMA eine Auflage über das Conditional Approval erhalten. Insofern werden wir auch hier alle Punkte adressieren.

Kurz zur Erkrankung selbst. Die XLH ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die durch skelettale Deformitäten, bedingt durch die voranschreitende Knochenerweichung, eingeschränktes Wachstum und insbesondere anhaltende chronische Schmerzzustände wegen eines Mangels an Phosphat im Blut gekennzeichnet ist. Die Patienten im Kindesalter mit XLH haben eine extrem verschlechterte Lebensqualität, die gekennzeichnet ist durch – ich wiederhole mich – chronische Schmerzen, stark eingeschränkte Mobilität und dadurch auch Teilhabe am normalen Leben sowie insbesondere auch funktionelle Einschränkungen und, was immer noch dazukommt, eine schlechte Therapieadhärenz der verwendeten Supplementationstherapie. All dies geht einher mit einer Verschlechterung der Rachitis, weiterer Manifestation der XLH und erheblichen Nebenwirkungen auch der bisherigen Therapien. Bis zu 40 Prozent der kindlichen Patienten, die so in der Supplementationstherapie therapiert werden, können unter nierenbedingten Erkrankungszuständen leiden. Unseres Erachtens zeigt dies bereits sehr klar, dass die supplementierenden Therapieoptionen nicht die zugrunde liegende Pathogenese adressieren. Dies reduziert den therapeutischen Nutzen dieser bisher verwendeten Therapien aus unserer Sicht doch sehr stark.

Unsere Studien zeigen durch den einzigartigen Wirkungsmechanismus einen normalisierten Phosphatlevel, eine wirklich substanzielle Reduktion der Rachitissymptomatik bis hin zur Heilung – es liegt auch ein bisschen an der Definition der verwendeten Scores – und verhindern damit auch ein weiteres Voranschreiten der XLH. Dies ist sicherlich einhergehend mit einer sehr deutlich verbesserten Mobilität und Lebensqualität der betroffenen kindlichen Patienten. Burosumab, Crysvida, wie der Brand Name ist, hat dabei ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil ohne signifikante ernste Nebenwirkungen. Wie gesagt, die XLH ist eine seltene Erkrankung. Wir sehen darin, dass Crysvida das Potenzial hat, hier nachhaltig die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, indem der pathologische Phosphatverlust verhindert und somit die XLH-Symptomatik deutlich verbessert wird. Unser Produkt Crysvida mit dem Wirkstoff Burosumab ist ein neu entwickelter humaner Antikörper, der als einzige biochemisch kausale Therapieoption zur Behandlung von Kindern zwischen 1 und 17 Jahren mit XLH und entsprechend gutem Sicherheitsprofil seit April dieses Jahres zur Verfügung steht.

Wir haben in der Stellungnahme die 40-Wochen-Daten der Phase-III-Studie nachgereicht. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den im Dossier dargestellten pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205. Wir plädieren insbesondere aus diesem Grund dafür, dass alle dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung aus unserer Sichtweise zu berücksichtigen sind. Sie sind alle klinisch relevant. Ich denke auch, dass die Kliniker da heute noch einmal Klarheit verschaffen können. Das trifft insbesondere die Scores der radiologischen Bildgebungsverfahren, RSS und RGI-C, die Bedeutung der XLH-spezifischen biochemischen Parameter, nämlich des Serumphosphatspiegels – Sie haben es angesprochen –, und auch die alkalische Phosphatase als auch die Berücksichtigung der Lebensqualitätserhebungen, wie sie in den Studien erfolgt sind, insbesondere die verwendeten Messinstrumente POSNA-PODCI, PROMIS, SF-10, auch 6-Minuten-Gehstrecke und weitere.

Wir freuen uns, insbesondere weil es heute die erste Anhörung ist, mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte zu besprechen und zu diskutieren. Wir beantworten jegliche Fragen, die auch über die Stellungnahme hinausgehen, insbesondere auch zu den dargestellten Ergebnissen der Phase-III-Studie UX023-CL301. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Bevor wir zu den nachgereichten Daten kommen, die erste Frage vielleicht an die Praktiker, auch weil das in den Stellungnahmen eine große Rolle gespielt hat. Es geht um den Stellenwert der Endpunkte RSS und Serumphosphat. Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte sagen. Sie haben in der Stellungnahme ganz klar zum Ausdruck gebracht, dass Sie eine Überlegenheit von Burosumab im Vergleich zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sehen. Vielleicht könnten Sie dies an dieser Stelle noch vertieft darstellen. – Herr Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrter Herr Hecken! Die Therapie der X-chromosomalen hypophosphatämischen Rachitis fußte bis vor kurzem auf dem Prinzip: Ich führe dem Organismus Phosphat mehrfach täglich zu und hoffe, dass die Resorption dieses Phosphats mit aktivem Vitamin D dann dazu führt, dass im Blut einigermaßen Serumspiegel erreicht werden können. Dieses „Ich kippe oben das rein, was ich unten verliere“ war leider über 50 Jahre – so lange kennt man dieses Krankheitsbild – die Therapie der Wahl, die dann im täglichen Alltag so aussah, dass die Kinder das Medikament Phosphat vier- bis sechsmal am Tag zu sich nehmen mussten. Da ist das erste Problem schon immer gewesen, dass es eigentlich gar keine Präparation für das Kindesalter für das Phosphat gab und häufig dieses Medikament über Einzelfallanträge in der Schweiz beantragt werden musste, damit man überhaupt Phosphat so dosieren kann, dass es kindgerecht ist. Dann ist es so: Die Kinder mussten in die Schule oder in den Kindergarten. Entweder hatte man ein Handy oder früher einen Wecker, der alle drei Stunden klingelte und dem Kind das Signal gab: Jetzt musst

du wieder das Fläschchen Phosphat, das Mama oder Papa dir abgepackt hat, nehmen, damit über eine möglichst große Zeit des Tages ein konstanter Phosphatspiegel erreicht wird. Nimmt man das mit einem Mal, ist das Phosphat nach zwei Stunden komplett ausgeschieden. Das Phosphat selber wirkt saluretisch, das heißt, die Kinder haben häufig Bauchschmerzen und Durchfall, weichen Stuhl, was die Einnahme des Präparats durchaus schwierig gestaltet.

So war viele Jahre die Therapie. Zusätzlich gab man, wie gesagt, aktives Vitamin D, um aus dem Darm die Phosphatrückresorption zu steigern. Darunter erreichte man eine subnormale Normalisierung des Knochenstoffwechsels, sprich: die alkalische Phosphatase als Osteoplastenmarker, also einem Marker, der uns angibt, was in den Knochen passiert, konnte in der Regel nie normalisiert werden, war aber immer unser Marker, um die Therapie zu steuern.

Was man mit dieser Therapie nie erreichen konnte, waren normale Phosphatspiegel im Blut. Dazu ist das FGF23, der Faktor, der durch den Gendefekt verstärkt gebildet wird, zu stark und wird durch die Phosphatgabe auch noch zusätzlich angereizt, weil er eine Funktion im Phosphatstoffwechsel hat, dass man nie normale Phosphatspiegel erreicht hat. Das durfte auch eigentlich gar nicht das Ziel sein, weil man das nur erreicht hätte, in dem man massiv aktives Vitamin D gibt. Das führt dazu, dass es neben dem Phosphat auch zur vermehrten Rückresorption von Kalzium kommt, man bekommt im Blut eine Hyperkalzämie, eine Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut, was zur Verkalkung in der Niere führt. Von daher musste man sehr genau die Therapie steuern, die schwierig war. Zudem, wie gesagt, bekam man den Knochenstoffwechsel nicht 100-prozentig normalisiert. Das führte auch dazu, dass besonders in Phasen schnellen Wachstums um die Pubertät oder das erste und zweite Lebensjahr der Knochen nicht gut mineralisiert war und die körperabhängigen Partien, sprich: die Beine, mit einer Verbiegung, mit X- oder O-Bein-Stellung reagierten.

Was man auch nicht erreichte, war, dass man die Endgröße der Patienten nennenswert beeinflussen konnte. Die Patienten erreichen, auch wenn sie einigermaßen gut behandelt sind, immer eine Endgröße im Bereich der grenzwertigen Kleinwüchsigkeit. Das heißt, Mädchen werden zwischen 150 und 153 cm groß als erwachsene Frauen und Männer etwa 165 bis 167 cm.

Bei Burosumab ist die Applikation eine andere, man gibt es nicht oral, mehrfach täglich, sondern es wird einmal alle vierzehn Tage subkutan appliziert. Man sieht schon nach ein, zwei subkutanen Injektionen einen Anstieg der tubulären Phosphatrückresorption, die die Basis dafür ist, dass überhaupt dieses Medikament im Organismus wirkt. Ich verliere nicht mehr 30, 40 Prozent meines Phosphats, sondern nur noch 4 bis 5 Prozent, so wie es normalerweise auch physiologisch ist. Mit der verminderter Ausscheidung von Phosphat kommt es im Blut zum Anstieg und zum Erreichen eines Serumphosphatwerts in dem unteren Normbereich. Dieses Phosphat geht dann verstärkt in den Knochen und sorgt dafür, dass sich der Knochenumsatz normalisiert. Ein Marker für die Normalisierung dieses Knochenumsatzes ist die alkalische Phosphatase. So ist der Mechanismus. Der zeigt sich sehr schön innerhalb kurzer Zeit biochemisch bei den Patienten unter Burosumab.

Nach etwa drei, vier, sechs Monaten kann man dann einen radiologischen Score noch zusätzlich nutzen, um zu demonstrieren, dass man das, was wir biochemisch sehen, also Normalisierung der Parameter, und auch die ursprünglichen, zu Beginn der Studien nachweisbaren Mineralisationsstörungen an der Wachstumsfuge nicht mehr sieht, und der Knochen entspricht nach etwa fünf, sechs Monaten einem völlig knochengesunden Patienten. Wenn die Knochenmineralisation so gut ist, dann traut sich das Kind oder der Jugendliche mehr, seine Knochen auch zu belasten, was vorher einfach schmerzhaft ist. Wir sehen dies bei der initialen Behandlung. Kinder, die noch nie behandelt worden sind, kommen im zweiten Lebensjahr zu uns, können kaum laufen. Werden die dann behandelt und kommen nach zwei, drei Monaten zur Vorstellung, dann laufen die. Die Eltern schauen einen an und

sagen: Wenn ich einmal einen Herrgott in Weiß sehen wollte, dann steht er jetzt vor mir. Denn das, was das Kind alles vorher nicht konnte, kann man mit der Substitutionstherapie, früher Phosphat und aktivem Vitamin D, zwar einigermaßen, in einem Bereich von 80 bis 85 Prozent Normalisierung des Knochens, aber jetzt unter Burosumab unter einer kompletten Ausheilung des kompletten Knochenstoffwechsels erreichen.

Wir haben im Moment nur die Basis von 64 Wochen. Deswegen sind wir als Kliniker genauso gespannt wie auch Sie, wie sich das langfristig entwickelt. Aktueller Stand der Zahlen ist, dass sich das, was sich nach den Injektionen über den Zeitraum von 64 Wochen darstellt, danach weiter darstellt und es zu keinem Ablassen der Antikörpertherapie kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnabel. – Herr Partsch, ergänzend?

Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrtes Plenum! Ich glaube, Herr Schnabel hat die physiologischen Zusammenhänge gut dargestellt. Ich will ganz kurz auf die funktionellen Defizite eingehen, die diese Kinder haben. Verspätetes Laufen, Schmerzen in den Knochen, Muskelschwäche in den Beinen, das heißt, diese Kinder sind in ihrer frühkindlichen Entwicklung schwer gestört. Jeder Kinderarzt, der Vorsorgeuntersuchungen macht, würde ihnen sofort Ergotherapie, Physiotherapie und sonst etwas verordnen, was aber nicht von wesentlichem Erfolg gekrönt sein wird, solange das grundsätzliche Problem nicht gelöst ist. Dieses wird jetzt kausal durch Burosumab gelöst, und Sie können tatsächlich nach wenigen Injektionen sehen, dass die Kinder deutlich besser laufen, ein normaleres Gangbild haben. Ich weiß nicht, ob Sie schon einmal ein Kind mit unbehandelter XLH haben gehen sehen. Ich will das einmal ganz kurz vormachen, damit Sie sich das vorstellen können.

(Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED) führt das Gangbild vor)

Die Beine sind nicht so, sondern häufig so, die Füße stehen nicht so, sondern so, zum Teil laufen die auf den Außenknöcheln. Dann geht das ganze Gangbild so: Die Hüfte schaukelt hin und her. Sie können sich vorstellen, dass damit ein Kind einen Wettlauf zur Sandkiste nicht gewinnen kann, wenn es überhaupt bis zur Sandkiste kommt.

Nach wenigen Monaten ist dieses Gangbild deutlich verbessert. Wir sehen das immer, wir lassen die Kinder den Flur entlanglaufen, hin und zurück, einmal langsam, einmal schnell. Herr Schnabel hat es angedeutet, die Mütter sagen: Das ist ein anderes Kind. Es traut sich in die Sandkiste, es ist motorisch besser, und die Möglichkeit für eine normale motorische Entwicklung ist dann gegeben. Diese Dinge normalisieren sich unter der traditionellen Therapie nicht. Sie werden etwas besser, aber sie normalisieren sich nicht. Das sieht man je nach Altersstufe. Ich behandle seit über 30 Jahren Patienten mit XLH. Auch Jugendliche zeigen immer noch dieses auffällige Gangbild. Die laufen vielleicht nicht mehr auf den Außenknöcheln, aber sie haben kein normales Gangbild und keine normale Gehstrecke und Laufgeschwindigkeit. Insofern ist das auch funktionell ein Quantensprung in der Therapie der XLH.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Jetzt habe ich zwei Wortmeldungen. Zunächst Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte eine Frage zu dem historischen Vergleich. Im Dossier wird der historische Vergleich nicht als adäquat beschrieben, da es nicht klar ist, ob die richtigen Patientendaten miteinander verglichen wurden. Vielleicht können Sie das noch näher erläutern, denn das ist wesentlich dafür, wie wir das bewerten können.

Eine Frage zur Phase-III-Studie. Ich weiß nicht genau, wann die jetzt war. Können Sie noch etwas zur Lebensqualität sagen? Sie haben auch den SF-10 in der Phase-III-Studie erhoben. Das wäre ein sehr relevanter Endpunkt für uns. Wie sind da die Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Ich würde auf Ihre Fragen, Frau Teupen, kurz antworten. Die UX023-CL002-Studie als historische Kontrolle ist eine der Studien, die von der EMA im Rahmen der Zulassung bewertet und auch beachtet worden sind. Ihre Frage zielt darauf: Wie ist die durchgeführt worden? Hier sind Kinder aus zwei Zentren aus den USA, einem Zentrum in Kanada, einem Zentrum in Frankreich retrospektiv angeschaut worden. Hier sind also die Akten durchgegangen worden und auch Röntgenbildpaare im Abstand zwischen 9 und 18 Monaten verglichen worden. Das waren alles Kinder, die eine gesicherte Phosphatdiabetes, XLH-Diagnose, hatten und auch unter konventioneller Therapie gelaufen sind. – So viel erst einmal dazu.

Die Frage nach den Lebensqualitätsendpunkten, die Sie angesprochen haben: Der SF-10 ist als Fragebogen eingesetzt worden, ist vom G-BA in der Bewertung zunächst einmal nicht anerkannt worden. Unser Bestreben als Unternehmen ist selbstverständlich, herauszufinden, wie sich die Lebensqualität unter einer solchen Erkrankung respektive der dann folgenden kausalen Therapie auch tatsächlich entwickelt. Man sieht in der einarmigen Studie UX023-CL201 eine Verbesserung in diesem Bereich, in der kontrollierten Studie UX023-CL301 gegen aktive Kontrolle sieht man keine Verbesserung, weil auch die Ausgangslagen der beiden Patientengruppen sehr ähnlich waren. Da hat sich also nicht sehr viel getan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe an die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie eine Rückfrage zu den Endpunkten. Es ging im Prinzip – um es kurz zu wiederholen – um die alkalische Phosphatase, um die Phosphatspiegel und auch um den Endpunkt RSS. Sie haben jetzt geschildert, welche Relevanz das im klinischen Alltag hat. Die alkalische Phosphatase bildet die Osteoplastenaktivität ab. Sie haben gesagt, dass man das unter der Substitutionstherapie, der herkömmlichen Therapie, zur Therapiesteuerung benutzt hat. Meine Frage ist: Welche Relevanz hat es jetzt unter der Burosumab-Therapie? Braucht man das dann noch als Instrument zur Therapiesteuerung?

Eine ähnliche Frage habe ich zum Phosphatspiegel. Der wurde früher nicht herangezogen, weil er nicht brauchbar war, weil man Phosphat in diesem Maße von außen zugeführt hat. Jetzt sagen Sie, es ist ein relevanter Endpunkt. Bitte gehen Sie darauf noch einmal ein. Pathophysiologisch ist das ganz eng mit der fehlenden Phosphataufnahme verknüpft. Vielleicht könnten Sie noch darauf eingehen, was das jetzt unter dieser zielgerichteten kausalen Therapieoption für eine Bedeutung hat. Das Gleiche auch zum Endpunkt RSS, dass man praktisch eine radiologische Bestätigung hat. Was heißt das konkret? Was leiten Sie daraus ab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Ich bin geschäftsführender Vorstand der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie und zudem Leiter der Arbeitsgruppe Knochen innerhalb unserer Gesellschaft und arbeite in der Charité als leitender Oberarzt. Früher war es, wie gesagt, so, dass wir den Pathomechanismus mit unserer Therapie nicht überwinden konnten. Es war überhaupt nicht möglich, ein normales physiologisches Serumphosphat bei diesem Patienten zu erreichen. Man nutz-

te die Parameter Parathormon, alkalische Phosphatase und Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin als Steuerungsmechanismen der Therapie. Röntgenbilder wurden in der Regel immer nur initial bei Diagnosestellung durchgeführt, dann vielleicht noch einmal nach einem Jahr, aber dann wurden Röntgenbilder nur noch dann angefertigt, wenn man den Eindruck hatte, es gibt eine Beinachsenfehlstellung, die man so nicht gut erkennt, weil die Kinder häufig tendenziell adipös sind. Dann hat man noch einmal eine Röntgenganzbeinaufnahme gemacht. Aber ansonsten spielte die Radiologie nicht eine so große Rolle. Wir wussten, dass wir nie eine komplette Ausheilung an den Wachstumsfugen erreichen können.

Unter der Therapie mit Burosumab können wir den Serumphosphatspiegel als den Zielparameter ansehen. Man sollte ihn immer in Verbindung mit der Phosphatausscheidung im Urin sehen, denn das ist die Basis dafür, dass ich im Blut einen normalen Serumphosphatspiegel erreiche. Jetzt ist es so: Man orientiert sich am Serumphosphat, daneben aber an der tubulären Rückresorption und der alkalischen Phosphatase. Die alkalische Phosphatase ist der Marker dafür, was im Knochen so passiert. Initial könnte er unter einer solchen Therapie auch ansteigen, weil sich der Körper natürlich freut: Endlich habe ich genug Phosphat, und ich kann ein Kalziumphosphatprodukt im Knochen herstellen, dieses Hydroxylapatit, das den Knochen fest macht. Im Laufe der Therapie wird sich die alkalische Phosphatase normalisieren. Das ist ein zusätzlicher Marker zu dem Serumphosphat und der tubulären Phosphatrückresorption, der uns anzeigt: Wir sind hier ziemlich genau auf dem richtigen Wege.

Strahlenbelastungen sollte man im Kindesalter möglichst minimieren. Es gibt immer wieder Meldungen in der Presse, dass auch geringe Strahlenbelastungen langfristig gefährlich sein können. Von daher ist das Radiologische in dem Studiendesign wichtig gewesen. Aber in den Leitlinien unserer Gesellschaft, die wir bei der AWMF hinterlegt haben, geht man mit diesen radiologischen Untersuchungen sehr konservativ um. Es ist jetzt aber in der Betrachtung. Man hat ein neues Medikament und auch noch einen Antikörper in früher Kindheit eingesetzt. Da ist das sicherlich ein zusätzlicher Parameter, der uns die Aussage darüber erlaubt, wie gut die Therapie ist oder in welche Richtung sie geht. Da sehen wir wirklich nach sechs Monaten schon eine Ausheilung an den Wachstumsfugen. Die Patienten haben acht, neun Jahre Therapie hinter sich. Diese Patientengruppe ist in die Studien eingeschlossen. Die Patienten waren fünf bis zwölf Jahre alt, aber im Mittel schon acht, neun Jahre unter einer konservativen Therapie. Die hatten in dem Radiologie-Score noch deutlich pathologische Werte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist nicht beantwortet, nicht?

Frau Dr. Chr. Müller: Meine Frage war eigentlich: Welche Relevanz hat es unter der neuen Therapieoption? Ist es – das haben Sie beschrieben – für Sie ein Marker für die Wirksamkeit? Meine Frage ist: Was machen Sie, wenn Sie beispielsweise keine Normalisierung der alkalischen Phosphatase feststellen würden? Hat es eine Konsequenz? Früher gab es eine therapeutische Konsequenz. Gibt es die? Oder kontrollieren Sie einfach, ob es überhaupt wirkt?

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Die Therapie unter Burosumab wird sehr eng gemonitort. Früher war es auch so, dass wir in der Einstellungsphase die Patienten alle zwei, drei Wochen einbestellt haben und dann eine laborchemische Kontrolle gemacht haben. Nach etwa drei, sechs Monaten hatte man dann ein relatives Steady State unter den Vorgaben, die man damals an eine solche Therapie machte, erreicht. Jetzt steigt man mit einer sehr niedrigen Dosis ein, die jetzt noch einmal auf 0,4 mg/kg herabgesetzt wurde. Darunter kontrolliert man dann in bestimmten Abständen, immer so nach zwei, drei Wochen. In der Titrationsphase schaut man sich an, was das Serumphosphat macht, und man schaut sich an, was die tubuläre Phosphatrückresorption und die alkalische Phosphatase ma-

chen. Kommt es nicht zu dem entsprechendem Anstieg des Serumphosphats, dann ist auch nicht zu erwarten, dass sich die alkalische Phosphatase normalisiert, und ich habe sicherlich auch keine Normalisierung der tubulären Phosphatrückresorption. Deswegen kann die Dosis dann in 0,4-mg-Schritten eskaliert werden. Dies ist in etwa drei Monaten erreicht. Dann hat man die Situation: Ich habe eine optimale tubuläre Phosphatrückresorption, mein Serumphosphat ist im unteren Normbereich, aber die alkalische Phosphatase ist in der Regel dann normalisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kallenbach.

Frau Kallenbach: Ich habe eine Frage zur nachgereichten RCT. Sie haben die Ergebnisse schon kurz angesprochen. Wir können diese Ergebnisse nicht vollständig nachvollziehen, weil die Studienunterlagen leider nicht vollständig sind. Es fehlen zum Studienbericht die Appendizes vollständig, das heißt, die primären statistischen Outputs sind nicht vorhanden. Das Studienprotokoll nach Amendment 1, das, so wie ich es verstanden habe, das finale Studienprotokoll darstellt, ist ebenfalls nicht eingereicht worden. Im Studienbericht stellen Sie aber ganz kurz die Änderungen im Protokoll-Amendment 1 dar. Dazu habe ich zwei Fragen. So wie wir es verstanden haben, waren zum Zeitpunkt des Amendment 1 bereits alle Patienten eingeschlossen. Warum wurden die Einschlusskriterien dann noch geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Wir haben die RCT nachgereicht, um die eindrucksvollen Ergebnisse der pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 darzulegen. Wir sind uns bewusst, dass es noch kein finaler CSR ist. Aber wir wollten einfach jetzt schon die Daten zeigen, die wir vorliegen haben, und haben Ihnen die Unterlagen nachgereicht und so aufbereitet, wie es uns möglich war, um die Ergebnisse bestätigen zu können, die konsistent zu den pivotalen Studien sind.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Ich ergänze noch kurz. Das führt auf die Frage, die Herr Professor Hecken ganz am Anfang gestellt hatte, zurück. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 13. April lagen uns diese Daten noch nicht vor. Der CSR in der Form, wie er jetzt dem Gremium vorliegt, ist erst im Juni erstellt worden; der finale Datenschnitt war am 12. Februar. In der Tat ist es so, wie Frau Schulz sagt: Es wird auch hier noch einmal eine Qualitätssicherung des CSR geben und im weiteren Verlauf, im Oktober dieses Jahres, einen weiteren Datenschnitt zum Zeitpunkt 64 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage.

Frau Kallenbach: Genau. Ich möchte die Frage noch einmal stellen, ob wir es richtig verstanden haben, dass zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendment 1 die Patientenrekrutierung abgeschlossen war und ob dann im Amendment 1 die Einschlusskriterien geändert wurden.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Bei dieser Frage muss ich noch einmal nachschauen. Wenn Sie einverstanden sind, reichen wir das in den nächsten drei Tagen noch nach.

Ich weise noch kurz auf die Situation hin, wie die klinische Entwicklung stattgefunden hat. Wir haben uns als Kyowa Kirin mit einem Entwicklungspartner, mit dem Unternehmen Ultragenyx aus den USA, zusammengefunden. Da liegt die komplette Durchführung der Studien. Deshalb verzeihen Sie, dass ich da nicht spontan antworten kann. Aber das ist sicherlich eine Frage, die wir sehr gut beantworten können.

Frau Kallenbach: Meine zweite Frage zum Protokoll-Amendment 1, vielleicht können Sie die beantworten. Sie beschreiben ganz kurz, dass Sie die Version des PROMIS von 1 auf 2 geändert haben. Ich möchte Sie kurz bitten, die Änderungen, die zwischen den Versionen liegen, kurz darzustellen und auch grundsätzlich darzustellen, welche Items Sie aus dem PROMIS ausgewählt haben, wie Sie die ausgewählt haben, wie Sie den Test durchgeführt haben und wie der Score berechnet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Der PROMIS-Fragebogen wurde zum Teil von den Patienten selbst ausgefüllt, zum Teil auch von dem Elternteil. Für Patienten, die zur Screeningphase ein Alter zwischen fünf und sieben hatten, wurde der Fragebogen von den Eltern ausgefüllt. Die Kinder ab acht durften den Fragebogen selber ausfüllen. Es gab drei Domänen, einmal zum Punkt Schmerz, Fatigue und Mobilität. Unterschieden haben sich die Fragen meines Wissens in den Sportaktivitäten, dass die Freizeitaktivitäten anders abgefragt wurden. Ansonsten ist mir die Versionsänderung so nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kallenbach.

Frau Kallenbach: Wie sind Sie mit den Änderungen umgegangen? Soweit ich nachvollziehen kann, gab es eine Änderung der PROMIS-Version in der Domäne Fatigue und in der Domäne Pain Interference. Bei Physical Activity habe ich bisher nicht gesehen, dass es eine Versionsänderung gab. Soweit ich das sehen konnte, sind auch Items zwischen den Versionen hinzugekommen. Wie sind Sie mit diesen Items umgegangen, und wie haben Sie generell die Auswahl der Items dargestellt? Denn Sie haben hier geschrieben, dass Sie einen eigenen Fragebogen aus diesem Item Pool zusammengestellt haben und nicht die vorgefertigten Domänen verwendet haben.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Dazu kann ich Ihnen ad hoc leider nichts sagen. Das ist mir nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müsste das kurzfristig noch nachgeliefert werden. – Nachfrage.

Frau Kallenbach: Genau. Vielleicht können Sie in diesem Zuge auch noch die psychometrischen Eigenschaften Ihrer Fragebogenversion kurz darlegen, welche Untersuchungen Sie selbst durchgeführt haben oder ob es externe Untersuchungen dazu gibt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Mir hat sich gerade eine Frage nach der Interpretierbarkeit des Serumphosphats als Endpunkt in der RCT gestellt. Die Kliniker haben gerade dargestellt, dass Sie das Phosphat früher nie herangezogen haben, weil es durch die orale Einnahme verfälscht ist. Jetzt ist genau das im Kontrollarm der RCT passiert, und Sie haben das gegen Burosumab verglichen. Wie aussagekräftig ist dieser Endpunkt dann überhaupt noch?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Die Blutentnahmen in der randomisierten Studie im experimentellen Arm sind immer in der Mitte des Intervalls gemacht worden. Dementsprechend ist es am selben Tage auch bei den Patienten unter konventioneller Therapie gemacht worden. Wie Herr Schnabel es vorhin schon gesagt hat, die Serumhalbwertszeit einer oralen Phosphatgabe ist sehr kurz, sodass man sicherlich wenig Risiko läuft, gleich in einen Peak hineinzulaufen, wenn man definiert, dass die letzte Serumgabe eine bestimmte Anzahl von Stunden vor der Blutentnahme sein muss. So war es auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine zweite Frage zur RCT. Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse fällt auf, dass die Rate an Infektionssymptomen im Burosumab-Arm wesentlich höher ist als im Vergleichsarm. Zum Beispiel berichten 51 versus 18 Prozent Fieber, auch Husten, Erbrechen, Diarrhö, Zahnabszesse, Karies treten häufiger auf. Wie erklären Sie sich diesen Unterschied?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Es sind in der Tat mehr Ereignisse aufgetreten, die mit einer Fremdproteingabe in Verbindung stehen. Das Thema Pyrexie ist hier vor allen Dingen der Treiber. Bei den klassischen kindlichen Infektionen wie Nasopharyngitis, Gastroenteritis sind keine großen Unterschiede zwischen den Armen zu sehen. Es gibt eine mögliche Erklärung. FGF23 als solches, wenn es im Übermaß vorhanden ist, kann unter Umständen eine Immunmodulation im Sinne einer Immunsupprimierung bewirken. Die entfällt natürlich bei der Gabe des Antikörpers, sodass vermehrt solche Zeichen auftreten könnten. Das ist aber eine Spekulation und muss sich sicherlich in der Zukunft noch weiter zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage damit beantwortet, Herr Lenzen? – Okay. Dann habe ich Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie haben es schon kurz benannt, Herr Partsch. Noch einmal zur Relevanz der Körpergröße. Hier wird auch geschrieben, dass die klinische Relevanz der Veränderung eigentlich unklar ist. Das würde uns noch näher interessieren. Dies betrifft auch die 6-Minuten-Gehstrecke. Uns fehlen in dem Dossier Relevanzschwellen für diese Erkrankung. Vielleicht können Sie das noch einmal beschreiben, weil diese Faktoren zumindest in einer Studie signifikant sind. Dies würde uns bei der Beurteilung der Patientenrelevanz helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Partsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED): Für die Patienten ist das Wachstum extrem wichtig. Kleinwuchs ist in der deutschen Gesellschaft etwas, was schlecht akzeptiert wird, und die Patienten leiden darunter. Viele Eltern bringen ihre Kinder wegen Kleinwuchs in unsere Sprechstunden, auch mit vielen anderen Erkrankungen, auch ganz gesunde Kinder, einfach weil sie klein sind. Herr Schnabel hat es schon gesagt, die Endgrößen unbehandelter XLH-Patienten sind im Kleinwuchsbereich. Es ist klar, dass eine Frau von 1,50 m und ein Mann von 1,60 m bis 1,65 m andere Möglichkeiten der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben hat als einer, der normal groß ist, also eine Frau von 1,69 m und ein Mann von 1,80 m. Insofern ist das für uns Kliniker von hoher Relevanz und für die Eltern, die uns das immer wieder signalisieren, auch. Das bedeutet, dass die Veränderungen in den Studien vom Körperhöhen-z-Score oder auch des Wachstumsgeschwindigkeits-Standard-Deviation-Score als Erfolgsparameter einer solchen Therapie als sehr wichtig anzusehen sind, weil es nämlich zeigt, dass die Kinder ein Aufholwachstum haben. Ohne Aufholwachstum haben sie natürlich auch keine Chance, eine normale Körperhöhe zu erreichen. Das ist die Voraussetzung. Das erste, was wir gerne sehen, ist die Verbesserung des Wachstumsgeschwindigkeits-SDS. Dann wissen wir auch, dass sich der Körperhöhen-SDS verbessert und ein Aufholwachstum stattfindet.

Die zweite Frage bezog sich auf die 6-Minuten-Gehstrecke. Eine vernünftige Gehstrecke, ein vernünftiges Geh- und Lauftempo ist für Kinder in der motorischen Entwicklung absolut unverzichtbar. Von daher ist es von hoher Relevanz und Patientennutzen, wenn sich dort eine Verbesserung einstellt. Das ist in den Studien auch nachgewiesen worden, und das ist auch die klinische Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe zwei Fragen, die erste an den pU. Es geht noch einmal um den 40-Wochen-Datenschnitt. War dieser Datenschnitt vorher geplant? Ehrlich gesagt, habe ich immer noch nicht die Antwort mitbekommen, warum Sie die Appendizes etc. nicht eingereicht haben. Die Fachberatung Medizin hatte dazu schon gefragt. Aber die Antwort ist mir immer noch nicht ganz klar. Danach würde ich gern noch eine Frage an die Kliniker richten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Maessen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Die Auswertung zum Zeitpunkt 40 Wochen ist der primär geplante Datenschnitt in dieser Studie. Es ist noch ein weiterer Datenschnitt geplant, zum Zeitpunkt 64 Wochen, keine Extensionsphase danach. Das wird geschehen, wie ich vorhin schon sagte, 64 Wochen im Oktober, dann der EMA zur Verfügung gestellt werden im Verlauf des Frühjahrs des nächsten Jahres. Das geht auch auf eine Frage von Professor Hecken ein. Auch die Ergebnisse der Extensionsstudie, der UX023-CL201-Studie, werden der EMA spätestens im Juli 2019 vorliegen. Weitere andere Studienergebnisse, Stichwort UX023-CL205-Studie, an Ein- bis Vierjährigen und eine geplante UX023-CL207-Studie sind im Rahmen des pädiatrischen Entwicklungsplans noch nachzuliefern.

Bei der Frage nach den Appendizes, die Sie, Frau Bickel, gerade noch gestellt haben, verweise ich wieder darauf, was wir gerade schon gesagt haben. Wir haben hier eine präliminare Version des CSR vor uns und hatten im Moment dieses Material nicht zur Verfügung. Ich kann an dieser Stelle auch nicht versprechen, ob wir das in den nächsten drei Tagen nachliefern können. Das können wir sicherlich zu einem Zeitpunkt, aber das liegt nicht komplett in unserer Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweite Frage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Die richtet sich jetzt wiederum an die Kliniker. Würde man beim Übergang vom Jugendlichen ins Erwachsenenalter weiter therapieren – Burosumab ist noch nicht zugelassen –, was macht man dann eigentlich, gibt man dann weiter Phosphat und Vitamin D3? Oder was ist die Therapie im Erwachsenenalter? Mir ist bewusst, dass Sie Kinderendokrinologen sind. Aber die Kinder werden irgendwann erwachsen. Was macht man da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel, bitte.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Eine gute Frage, die uns auch schon seit vielen Jahren beschäftigt. Sie sprechen Transition an. Es gibt kein Consensus Statement zur Weiterbehandlung von Erwachsenen mit X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitis. Man hat sich eigentlich so geeinigt, dass man halt niedrigdosiert aktives Vitamin D und Phosphat weiter gibt, aber in einer deutlich abgespeckten Dosierung, und hat empfohlen, wenn Schmerzen auftreten, diese Therapie zu eskalieren. Aber die Datenlage zur Versorgungssituation von Erwachsenen mit XLH, zum Vorgehen, wie die Patienten betreut werden, wo sie betreut werden, ob beim Orthopäden, Nephrologen, Endokrinologen, ist in unserem System im Moment nicht geklärt, aber auch international nicht geklärt. Wir haben uns im Dezember zu einem internationalen Consensus Meeting getroffen, um zu sondieren, wie die Situation in Europa für die erwachsenen Patienten ist und ob wir nicht auch vielleicht Empfehlungen abgeben könnten, wie die Behandlung im Erwachsenenalter zu handhaben ist. Dass ein solcher Knochen auch im Erwachsenenalter in den Umsätzen, Osteoplasten-, Osteoklasten-Aktivität, Phosphatverlust weiter aktiv ist, das liegt auf der Hand. Von daher muss es so sein, für erwachsene Patienten eine Strategie aufzuzeigen. Wir sind dabei. Es gibt auch schon Daten zur Lebensqualität von erwachsenen Patien-

ten. Aber in Deutschland scheitert das alles daran, dass es nicht wie bei dem pädiatrischen Krankheitsbild die Nephrologen oder die Endokrinologen sind, die diese Patienten betreuen, sondern dass es im Erwachsenenalter sehr querebeet gestreut ist und es ein etabliertes Transitionsprogramm, wie wir es für Diabetes, für Epilepsie oder für rheumatologische Erkrankungen kennen, für die XLH noch nicht gibt. Das sind alles Aufgaben, die auf uns warten und die bewältigt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Ich hätte zwei Fragen auch zum RCT. Zur ersten Frage. Für die Morbiditätsendpunkte wurden laut den Angaben so genannte GEE-Modelle verwendet. Das sind an sich Modelle, die normalerweise für Zeitreihen verwendet werden. Insofern finde ich es etwas verwirrend, andererseits ist es eine 40-Wochen-Analyse. Wenn ich das richtig verstanden habe – vielleicht habe ich es falsch verstanden –, dann ist das eigentlich nur ein Wert nach Baseline, der in die Analyse eingeht. Der würde in diesem Modell gar nicht dazu passen.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Der 6-Minuten-Gehtest oder auch andere Endpunkte wurden nicht nur zu Woche 40 gemessen, sondern zu mehreren Zeitpunkten. Die 40 Wochen waren der Datenschnitt des primären Endpunkts. Bei dem GEE fließen die Werte, die zuvor aufgenommen wurden, der Zeitverlauf, ein.

Herr Gehrman: Vielen Dank. Das ist eine wichtige neue Information.

Meine zweite Frage hängt sehr stark damit zusammen. Gerade wenn es mehrere Zeitpunkte gab, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es auch einmal fehlende Werte gab, die nicht gemessen wurden, recht hoch. Ich sehe in der Stellungnahme gar keine Angaben, wann wie viele Werte fehlten.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Fehlende Werte wurden auch als fehlende Werte betrachtet. Die wurden nicht ersetzt.

Herr Gehrman: Die wurden nicht ersetzt. Weil: Ganz hinten in der Stellungnahme stehen ein paar Sensitivitätsanalysen, zumindest zwei, LOCF und Multiple Imputation. Die wurden dann also nicht gemacht?

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Doch. Das waren die Sensitivitätsanalysen, und die zeigen keine unterschiedlichen Ergebnisse zu der primären Auswertung.

Herr Gehrman: Okay. – Dann wäre noch eine Sache hilfreich. Könnten wir das Ausmaß der fehlenden Werte vielleicht in Erfahrung bringen? Wie viele waren das? Das wäre für die Bewertung wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie noch irgendwie quantifizieren? – Frau Kallenbach.

Frau Kallenbach: Wir hatten schon zu den Endpunkten Sicherheit aus dem RCT kurz gesprochen. Welche Analysezeiträume haben Sie verwendet? Das geht aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor. Bei den Wirksamkeitsdaten geben Sie an, dass Sie von Studienbeginn bis Studienwoche 40 auswerten, das heißt, jeder Patient hat eine Exposition von 40 Wochen. Bei den Sicherheitsdaten gibt es auch die Möglichkeit, dass bis zum Datenschnitt im Februar 2018 ausgewertet wurde. Das heißt, die Exposition ist bei mindestens 40 Wochen bei den Patienten. Daran würde sich die Frage anschließen, wie mit dem Treatment Switch umgegangen wurde, der im Kontrollarm zu Woche 64 vorgenommen wurde.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Sie spielen darauf an, dass nach dem Erreichen der 64-Wochen-Frist die Patienten aus dem Standardtherapiearm umgeschwitcht werden auf Burosumab. Das war meines Wissens im Februar noch nicht der Fall.

Frau Kallenbach: Im Studienbericht findet sich die Aussage, dass ein Patient Studienwoche 66 erreicht hat und damit vom Kontrollarm in den Burosumab-Arm gewechselt ist. Kann ich daraus jetzt entnehmen, dass Sie die Sicherheitsdaten bis Februar 2018, das heißt mit mindestens 40 Wochen Exposition, ausgewertet haben?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Ja, der Datenschnitt ist am 24. Februar 2018 erfolgt.

Frau Kallenbach: Dann wäre es auch schön, wenn Sie die Expositionszeiten noch vorlegen könnten.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Ich denke, das können wir sicherlich nachfragen und auch in kurzer Frist nachreichen.

Frau Kallenbach: Wenn ich gleich anschließen darf. Ich habe eine Frage zur Auswertung der Gehfähigkeit. Da beschreiben Sie in den einarmigen Phase-II-Studien, dass Sie eine modifizierte Variante gewählt haben, die vom ATS-Statement abweicht. Ich möchte Sie bitten, kurz darzustellen, wie genau der Test durchgeführt wurde und ob das auch die RCT betrifft.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Bei dem 6-Minuten-Gehtest handelt es sich um einen Test, bei dem die Patienten 6 Minuten gehen müssen, und danach wird die Laufstrecke gemessen. In der Regel wird ein Messrad dazu verwendet. Aber wie Herr Professor Partsch schon mitgeteilt hat, liegt eine Unsicherheit der Patienten beim Gehen vor. Des Weiteren brauchen sie auch ihre Arme, um sich auszubalancieren, um überhaupt gehen zu können. Von daher war es ein hohes Sicherheitsrisiko, ein Messrad zu verwenden, weshalb man sich dazu entschlossen hat, per Metermaß die Gehstrecke abzumessen. Des Weiteren hat man Bedenken gehabt, dass durch das Messrad die Motivation fehlt, um die 6 Minuten durchzuhalten, und hat aus diesem Grund Softringe an jene Pylone gelegt, an denen die Kinder es einmal aufnehmen und ablegen konnten, damit sie motiviert genug sind, die 6 Minuten zu gehen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Die Durchführung des Tests war standardisiert. Die Trainer an den jeweiligen Zentren haben Schulungen erhalten. Diejenigen, die es durchgeführt haben, waren auf maximal zwei Personen pro Zentrum begrenzt. Die sind im Rahmen dieses Trainings auch zertifiziert worden.

Frau Kallenbach: Dann möchte ich fragen, ob dies auch im RCT so durchgeführt wurde.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Das ist in genau der identischen Weise durchgeführt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir das. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte kurz nachfragen. Wir haben in den letzten paar Minuten diverse Nachfragen bezüglich des RCT von der FB Med gehört. Sie selber haben gesagt, dass die Appendizes möglicherweise nachgeliefert werden können, möglicherweise aber auch nicht, je nachdem, wie aus den USA die Daten kommen, und auch der CSR vorläufig ist. Frau Schulz, Sie haben gesagt, Sie sehen die einarmigen Phase-II-Studien, die pivotal waren, als maßgeblich an, und haben unterstützend die RCT eingereicht, so hatte ich es zumindest initial gehört. Jetzt meine Frage: Wann müssten Sie ei-

gentlich die RCT-Ergebnisse bei der EMA einreichen? So wie ich es verstanden habe, haben wir jetzt relativ ad hoc nicht vollständige Daten zum RCT bekommen. Die sollen zwar bestätigend sein, entsprechen aber nicht den Vorgaben eines normalen Dossiers. Wann müssen Sie bei der EMA diesen Bericht und die Ergebnisse der Phase-III-Studie denn eingereicht haben, auch den 40-Wochen-Schnitt?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Wie schon vorhin ganz kurz erwähnt, die 64-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten Studie liegen im Oktober vor. In der Befristung der Zulassung der EMA steht, dass die bis zum Mai 2019 dort eingereicht werden müssen, was technisch sicherlich keine Schwierigkeit sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das sind dann die 64-Wochen?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Das sind die 64 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 40-er brauchen Sie der EMA nicht vorzulegen?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Auch die werden der EMA sicherlich vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber da gibt es keine Frist?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Da gibt es keine Frist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Herrn Mayer ist ja: Wann erfüllt die RCT die Anforderungen an eine vernünftige Dossievorlage? Daraus könnten wir möglicherweise eine Befristung machen. Bevor man jetzt „Jugend forscht“ macht und auf der Basis von irgendwelchen nachgepflegten, teilweise nachvollziehbaren, teilweise dann auch nicht validen Daten irgendetwas erhärtet: Die 40-Wochen-Daten müssen bei der EMA nicht vorgelegt werden. Sie werden wahrscheinlich irgendwann vorgelegt, aber da können Sie keinen klaren Zeitraum nennen?

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Wie gesagt, die EMA hat einen klaren Zeitraum vorgegeben. Bis dahin wird es natürlich auch vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für die 40 Wochen? Für die 64 Wochen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Für die 40 Wochen sicherlich auch, weil das der primäre Endpunkt der Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann ist das?

Herr Dr. Döb (Kyowa): Gerade auch zur Ergänzung dieser Frage, Herr Mayer: Die Vorlage der UX023-CL301-Studie bei der EMA ist im Juli 2019. Dort werden auch die 40-Wochen-Daten vorliegen müssen, weil das der primäre Endpunkt der Studie war und die 64 Wochen die Extention-Phase. Nach den 64 Wochen wird der Vergleichsarm vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, beides zusammen Mitte nächsten Jahres.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Genau. – Vielleicht noch in Ergänzung dazu: Auch bei der Studie UX023-CL201 ist die Extention-Phase nach 160 Wochen. Auch da haben wir die Obligation, im Juli 2019 die Daten nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eigentlich wollte ich die gleiche Frage stellen wie Herr Mayer. Mir ist es nicht ganz klar, Mai, Juni, was ist denn jetzt der Zeitpunkt, zu dem es bei der EMA eingereicht werden muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döß.

Herr Dr. Döß (Kyowa): Frau Bickel, vielen Dank für die Frage. Es ist tatsächlich so: Für die Studie UX023-CL205, die auch als pivotale Studie bei der EMA zur Zulassung eingereicht wurde, haben wir die Obligation, im Mai 2020 die Extension-Phase nachzureichen. Da kam es sicher ganz kurz zu einer Verwechslung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und die RCT?

Herr Dr. Döß (Kyowa): Nein, die RCT im Juli 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir einmal Mai 2020, einmal Juli 2019. Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Frage an die Kliniker zur Adhärenz. Wir hatten hervorgehoben, dass es Adhärenzprobleme bei der bisherigen Therapie wegen der Notwendigkeit der Gabe alle paar Stunden von Phosphat gebe. Insbesondere in Wachstumsphasen, wo es besonders kritisch ist, gebe es Probleme, beispielsweise in der Pubertät. Können Sie das noch einmal erklären? Sie haben es hervorgehoben, drohender Kleinwuchs und vor allem Achsenfehlstellungen, die auch entstellend sein können, X- und O-Beine. Warum haben gerade Jugendliche in der Pubertät, wo man denkt, es hat für sie eine besondere Relevanz, dass sie wachsen und keine verkrümmten Beine haben, ein solch großes Adhärenzproblem, das wir potenziell unter Burosumab besser sehen würden? Vielleicht können Sie da etwas erzählen.

Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED): Sie setzen für die Jugendlichen ein logisches Denken voraus. Das ist in der Pubertät schwierig, wie wir alle aus eigener Erfahrung wissen. Das heißt, die wissen das logisch, theoretisch alles, aber sie können es im Alltag nicht umsetzen. Das Adhärenzthema fängt mit Beginn der konventionellen Therapie an. Stellen Sie sich vor, Sie haben ein kleines Kitakind, und das muss fünf-, sechsmal am Tag eine bestimmte Menge flüssiges Phosphat trinken. Wie setzen Sie das im Alltag um? Extrem schwierig. Herr Schnabel hat darauf schon hingewiesen. Jede Dosis, die fehlt, ist für die Mutter so ein unterbewusstes Schuldgefühl, dass sie ihrem Kind nicht die optimale Therapie gegeben hat. Wenn es dann im Endeffekt auf eine Umstellungsosteotomie, also eine Umstellungsoperation hinausläuft, dann sagt die Mutter: Ja, das waren meine vielen fehlenden Gaben, die ich dem Kind nicht geben konnte. – Das ist auch für die innerfamiliäre Konstellation eine ganz schwere Situation. Das Adhärenzthema fängt mit Beginn der Therapie an, kumuliert natürlich in der Pubertät, wie viele Therapien, das wissen Sie vom Diabetes usw. auch. Es gibt da besonders schwierige Phasen, die losgelöst von der logischen Denkweise sind, dass die Patienten das eigentlich verstärkt einhalten müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, erledigt? – Ich schaue in die Runde. – Noch einmal die FB Med.

Frau Kallenbach: Ich habe eine Frage an die Experten. Ich möchte Sie bitten, zum Schmerzbild der betroffenen Kinder, zur Ausprägung und Art der Schmerzen und ob hier eher chronische oder akute Schmerzen im Vordergrund stehen, etwas zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schnabel.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Wir können es nicht so gut evaluieren, weil die Kinder in der Regel klein sind, wenn wir die Diagnose stellen. Ich habe versucht, es vorhin schon einmal kurz zu skizzieren. Wir haben häufig ein Kind, das fünfzehn, sechzehn, siebzehn Monate ist, eigentlich in einem Laufalter, und die Eltern präsentieren uns das Kind mit diesen Beindeformierungen, ein Kind, das sich ungern hochzieht und auch nicht gerne laufen möchte. Nach wenigen Monaten der Substitutionstherapie – im Moment spreche ich noch von der konventionellen Therapie – sehen wir, dass diese Kinder angefangen haben, sich aufzurichten und auch zu laufen. Wir spekulieren, dass es die unzureichende Mineralisierung des Knochens ist, die an der Knochenhaut einen Schmerz hervorruft und das Kind nicht laufen lässt. Später haben die Kinder mehr chronische Schmerzen, insbesondere diejenigen, die eine verstärkte Beinachsenfehlstellung haben. Dann kommt es zu Belastungen nachgeordneter Gelenke, die im Erwachsenenalter sicherlich in eine mehr oder weniger stark ausgeprägten Arthrose münden. Der Schweregrad der Beinachsenfehlstellung entscheidet darüber, wie stark die immer latent vorhandenen chronischen Schmerzen sind.

Frau Kallenbach: Danke. Daran schließt sich für mich die Frage an Kyowa Kirin an: Sie haben im RCT die Face Pain Scale Revised eingesetzt zur Erhebung von Schmerzintensität. Ich möchte Sie bitten, kurz darzustellen, inwieweit Sie die Testanleitungen umsetzen konnten und welchen Bezugszeitraum Sie gewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Wir haben mit zwei Messinstrumenten den Endpunkt Schmerz erhoben, zum einmal eine Domäne aus dem PROMIS-Fragebogen und einmal den Face Pain Scale, der keine signifikanten Werte zeigte. Hier waren Gesichter abgebildet, bei denen Kinder einordnen sollten, welchen Schmerz sie empfinden. Allerdings zeigten die Werte bei Baseline schon, dass die Kinder keinen Schmerz hatten, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass sie nur eine dauerhafte Schmerzbelastung kennen und gar keinen Normalzustand haben. Deswegen konnten sie gar nicht ausmachen, wie ein Leben ohne Schmerz, ohne Beeinträchtigung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Kallenbach: Können Sie den Bezugszeitraum bitte noch nennen?

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Wann der Endpunkt gemessen wurde?

Frau Kallenbach: Nein, die Frage ist, auf welchen Zeitraum sich die Frage nach Schmerzen bezog.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Die Face Pain Scale enthält keine Fragen, es sind nur Gesichtsabbildungen.

Frau Kallenbach: Ich kenne die Face Pain Scale. Die Anforderungen des Testanleiters ist, dass die Kinder zeigen sollen, wie viele Schmerzen sie gerade haben. Das wäre dann der Bezugszeitraum, die Abfrage von akuten Schmerzen.

Frau Dr. Schulz (Kyowa): Genau.

Frau Kallenbach: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich hätte eine Frage an die Experten und eine zweite Frage an den Hersteller zu den Patientenzahlen. Es geht jetzt noch einmal um die konventionelle Therapie. So wie ich es verstanden habe, werden die Kinder aktuell behandelt, bis sie 18 sind, oder bis sie das Ende der Skelettwachstumsphase erreicht haben? Das ist die Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Partsch.

Herr Prof. Dr. Partsch (DGKED): Die Kinder werden bei uns behandelt, bis sie 18 Jahre alt sind, also auch nach dem Wachstumsalter. Dann werden sie an den Internisten überführt oder den weiterbehandelnden Arzt. Ich persönlich kenne kein Elternteil, das noch eine konsequente Therapie erhält.

Frau Dr. Schwalm: Nun die Frage an den Hersteller. Es geht um die Patientenzahlen. Burosumab ist zugelassen für Kinder und Jugendliche, die noch in der Skelettwachstumsphase sind. Für uns bestand große Unsicherheit bezüglich des Anteils der über 14-Jährigen, die dann noch mit Burosumab behandelt werden bzw. die dann noch in der Skelettwachstumsphase sind. Wir gehen davon aus, dass der Anteil, den Sie jetzt angesetzt haben, tendenziell unterschätzt ist. Sie haben jetzt 20 Prozent angesetzt. Für mich war in der Stellungnahme nicht ganz klar, woher der kommt. Sie haben gesagt, der kommt wohl nicht aus dem Härtefallprogramm. Das ist für mich einfach nicht klar. Deswegen bitte ich Sie, noch einmal zu erläutern, wie Sie es begründen, dass Sie diese 20 Prozent für die 14- bis 18-Jährigen wählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döb, bitte.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Zur Epidemiologie. Wir haben das Arzneimittelhärtefallprogramm im Juli letzten Jahres genehmigt bekommen. Daraus haben wir gesehen, dass der Anteil derjenigen, die über 14 sind, 20 Prozent der Gesamtgruppe ausmachen. Wir haben diesen Anteil im Dossier entsprechend übertragen. Ich muss hier dazusagen, dass Ihre Anmerkung richtig war, dass man es nicht konsequent machen kann. Auch ein anderer Punkt ist zu sehen. Die Indikation sieht einen radiologischen Nachweis einer Knochenerkrankung vor. Über 14 Jahre ist dies wahrscheinlich weniger, weil sich die Wachstumsfugen teilweise schon schließen. Wir haben dort ein Kontinuum. Möglicherweise sind die 20 Prozent – das können wir ganz klar sagen – etwas unterschätzt.

Vielleicht ganz kurz zur Epidemiologie insgesamt. Wir haben uns außerhalb der Literatur viele Gedanken gemacht, wie viele Patienten infrage kommen. Wir haben eine Versorgungsforschung begonnen und finden eine codierte Prävalenz im Bereich 1 : 35.000, was für den deutschen Versorgungskontext im Maximalfall ungefähr 300 Patienten bedeuten würde. Wir wissen aber auch, dass die entsprechenden epidemiologischen Studien, wie wir sie auch dargestellt haben, eine große Bandbreite aufzeigen. Deswegen sind wir weitergegangen und haben gefragt: Wie ist der Versorgungskontext in Deutschland?, und kommen auf diese Zahlen. Dies noch einmal zur Klarstellung an dieser Stelle.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Darf ich an dieser Stelle kurz ergänzen. Wenn man sich die Jahrgänge anschaut, die 14, 15, 16, 17 sind, so sind es vier Jahrgänge von insgesamt siebzehn möglichen. Vier von siebzehn sind ungefähr 22, 23 Prozent. Ich glaube, dass die Zahlenschätzungen da nicht weit auseinander liegen

Frau Dr. Schwalm: Von mir noch eine Anmerkung zu den von Ihnen angesprochenen Versorgungsdaten. Letztlich kann ich dazu gar nichts sagen, weil das, was Sie eingereicht haben, ein halbes Congress Abstract ist, auf dessen Basis wir überhaupt keine Einschätzung zu der Analyse, die Sie durchgeführt haben, machen können.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Eine kurze Anmerkung noch dazu. Das ist natürlich völlig richtig. Es ist auch geplant, letztendlich eine Vollpublikation herauszubringen. Aber manchmal kann man die Dinge nicht so steuern, wie man das gerne möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Manchmal kann man das Leben und die Dinge nicht so steuern, wie man es möchte. – Ungeachtet der Frage, was mit den Erwachsenen passiert, die Kleinwüchsig sind und Schmerzen sowie Beindeformierungen aufweisen, sind wir langsam am Ende. – Noch Herr Schnabel, und dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Ich wollte jetzt nicht auf Ihre Frage eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das brauchen Sie nicht.

Herr Dr. Schnabel (DGKED): Eine kurze Ergänzung. Wir führen seit fünfzehn Jahren in Deutschland eine Longitudinaluntersuchung bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis durch. Wir haben etwa 100 Patienten in diesem Zeitraum in diese Studie inkludieren können. Sie beinhaltet viele anthropometrische Aspekte, aber auch andere Dinge, die während des Krankheitsprozesses auftreten. Wir sind ein sehr föderales Versorgungssystem. Ich gehe davon aus, dass wir wahrscheinlich weniger als 50 Prozent der Patienten in Deutschland betreuen. Wenn man sich da einmal ansieht, wie die Altersskalierung ist, dann kommt das mit etwa 20 Prozent der Patienten ganz gut hin, die wir seit 15 Jahren beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Maessen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa): Eine kurze Anmerkung dazu, was mit Erwachsenen passiert. Das Krankheitsbild stellt sich bei Erwachsenen ganz anders dar als bei Kindern. Das Thema Wachstum spielt keine Rolle. Die Osteomalazie mit allen Folgekomplikationen wie Frakturen, Pseudofrakturen, Fehlstellungen, Schwierigkeiten bei der Muskelbenutzung stehen im Vordergrund, Verkalkungen im Sehnen- und Bänderbereich, Stichwort Enthesopathie, spielen da eine Rolle. Unser Unternehmen hat auch hier klinische Studien schon laufen, eine davon ist schon voll publiziert. Das wird sicherlich im nächsten Jahr zu einer Zulassungserweiterung führen. Das ist jedenfalls der geplante Weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es war nur eine Frage. Wir haben hier ein Krankheitsbild bei Kindern, und dann sind die auf einmal 18 und lösen sich in Luft auf. Das ist ein Phänomen, das wir hier schon mehrfach gehabt haben, egal ob das Thema Wachstum da noch eine Rolle spielt. Wer möchte zusammenfassen? – Bitte schön, Herr Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Ich möchte kurz zusammenfassen. Vielen Dank an das Gremium, dass wir hier in der Anhörung vortragen durften. Wir haben vier Punkte angesprochen; natürlich noch viel mehr. Zum einen geht es um die Bedeutung des Serumphosphatspiegels in der Therapie. Frau Müller hatte dieses Thema angesprochen. Des Weiteren haben wir den Stellenwert – insbesondere die Kliniker haben es dargestellt – der bisherigen Therapie gegenüber der Burosumab-Therapie, der neuen Therapie, dargestellt, im Zusammenhang dann die Endpunkte der Studien, die Patientenrelevanz der

Endpunkte aufgezeigt. Wir haben am Ende sehr viel über die UX023-CL301-Studie, die natürlich berechnete Nachfragen ergeben hat, gesprochen.

Wir werden alle angefragten Punkte nachreichen. Es ging um die Appendizes, die Anhänge in den Studien, die Änderungen in der Abfrage im PROMIS, das Ausmaß fehlender Werte zwischen 0 und 40 beim primären Endpunkt und die Expositionszeiten; so habe ich mir das alles jetzt notiert. Ich denke, das ist so weit klar.

Wir hatten einen kleinen Ausblick auf die Erwachsenen gesehen. Möglicherweise sehen wir uns dann vor diesem Gremium wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie bekommen sicher eine Befristung. Wir sehen uns noch häufiger.

Herr Dr. Döb (Kyowa): Wir sehen uns noch häufiger, genau. – Insgesamt sehen wir, ausgehend von allen Studien, die wir vorgelegt haben, auch die UX023-CL301-Studie, einen doch sehr hohen zusätzlichen Nutzen für die Betroffenen bei der X-chromosomalen gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis entsprechend der Indikation. Die jetzt verfügbaren Daten der UX023-CL301-Studie zeigen insbesondere auch die Konsistenz der vorherigen Ergebnisse in den pivotalen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205, insbesondere auch hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, die wir alle diskutiert haben.

Zusammenfassend sehen wir den Wert unserer Produkte in der Folge, Crystvita ist das erste wirksame Produkt in einem Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfülltem therapeutischem Bedarf, nämlich in der XLH, über einen Zeitraum von bisher insgesamt 96 Wochen. So lange geht die längste Studie schon. Es ist die einzige zielgerichtete, biochemisch kausale Behandlung bei der XLH, die letztendlich eine wesentliche Heilung der Rachitits induziert. Das zeigen die Studien sehr eindrucksvoll. Crystvita ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel wirklich normalisieren kann und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit zur Behandlung der XLH erzielt. Eine Therapie mit Burosumab verbessert die Lebensqualität durch erhöhte Funktionsfähigkeit der Kinder – wir haben das auch von den Experten gehört –, insbesondere eine bessere Compliance, ein Punkt, den insbesondere der G-BA im Übrigen gesehen hat und in der frühen Nutzenbewertung durchaus hervorgehoben hat, und durch die Reduktion der entsprechenden Schmerzthematik bei den Patienten.

Crystvita ist gut verträglich – wir hatten das Thema Nebenwirkungen angesprochen, Herr Lenzen – und vermeidet die häufig auftretenden Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten. Crystvita ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet den Ärzten entsprechende Flexibilität bei der Dosierung, um das volle Wirksamkeitspotenzial auszuschöpfen.

All dies zusammengenommen ergibt aus unserer Sicht für die Betroffenen zum ersten Mal eine kausale und wirksame Therapieoption und dabei entsprechend die Chance, die Symptomatik der Rachitits mit all den diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. – Vielen Dank an das Gremium.

Herr Sibeijn (Kyowa): Ganz herzlichen Dank für Ihre vielen Fragen und die Chance, einige Sachen zu verdeutlichen. Wir werden noch einige Sachen nachliefern, wie gesagt. Im Namen von Kyowa Kirin herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns in der letzten einen Stunde und fünfzehn Minuten Rede und Antwort gestanden haben. Ich möchte nur auf Folgendes

hinweisen und eine herzliche Bitte äußern: Die angesprochenen Daten sollten, wenn irgend möglich, bis heute in einer Woche hier sein. Sie wissen, wir unterliegen gesetzlich zeitlichen Limitationen. Darauf wird immer sehr genau geachtet. Sie wissen auch aus der Dossierbewertung der Fachberatung Medizin, dass wir in den bisher eingereichten Studien starke methodische Limitationen gesehen haben, die Sie durch die RCT-Daten ausräumen wollten, die wiederum jetzt mangelbehaftet sind, weil die Appendizes etc. pp. fehlen. Die Unterlagen der RCT sind im Augenblick jedenfalls noch unvollständig. Vor diesem Hintergrund müsste das sehr schnell gehen, damit Sie überhaupt eine Chance haben, dass wir uns die Sachen anschauen. Das wird an einer Befristung nichts ändern. Wenn bei der EMA die Daten vorgelegt werden müssen, dann werden wir uns auch die selbstverständlich anschauen. Es wird aber Einfluss darauf haben, ob man aus der RCT noch etwas entnehmen kann, was über das Bisherige hinausgeht. Also herzliche Bitte: Eine Woche, dann müssen die Unterlagen hier sein.

Danke. Dann ist die Anhörung damit beendet.

Schluss der Anhörung: 11.22 Uhr