

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Burosumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2020  
von 14.50 Uhr bis 15:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e V. (BPI)**:

Herr Burghardt  
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Schnabel

Angemeldete Teilnehmer für die 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

Angemeldeter Teilnehmer für das Universitätsklinikum Münster:

Herr Dr. Hanisch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz! Meine sehr geehrten Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Anhörung nach § 35a, Neubewertung nach Fristablauf Burosumab, Orphan-Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Kyowa Kirin GmbH, die Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie und die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Dr. Hanisch und der vfa und der BPI.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind da: Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Frau Dr. Schulz und Herr Sibeijn. Dann ist da Herr Dr. Hanisch als Einzelsachverständiger, dann Herr Dr. Schnabel für die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, ja, Herr Burghardt und Herr Dr. Wilken für den BPI und die Herren Rasch und Werner für den vfa. – Damit sind alle anwesend. Ich habe schon gesagt, wir führen ein Wortprotokoll, deshalb bitte das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen und jeweils Namen, entsendende Institution, Unternehmen etc. pp. nennen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zu der Dossierbewertung und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Dann machen wir eine Frage-Antwort-Runde. – Wer möchte das tun? – Herr Sibeijn.

**Herr Sibeijn (Kyowa Kirin):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns heute auf einen konstruktiven Dialog und die Möglichkeit, Anmerkungen und Fragen klären zu können. Ich möchte nun direkt an Herrn Dr. Döß übergeben, der die Gelegenheit für eine Darstellung der wichtigen Punkte zu unserem hochinnovativen Produkt Crysvida und dem aktuellen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wahrnehmen wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Döß.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über Burosumab in der Indikation X-chromosomale Hypophosphatämie bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zu sprechen und die Ergebnisse, insbesondere unserer Studie CL301 ausführlich zu diskutieren.

Lassen Sie mich kurz einige Meilensteine in der bisherigen Studie und Zulassungshistorie Revue passieren, die den Wert von Burosumab als erste zugelassene Therapieoption in der XLH noch einmal eindrücklich hervorheben. Wir hatten zum Ersten die Orphan-Drug-Designation der Europäischen Arzneimittelagentur im November 2014 erhalten. Das PEI genehmigte im Juli 2017 aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung der XLH ein Arzneimittel-Härtefallprogramm. Wir hatten drittens die sehr schnelle und dadurch auch bedingte Zulassung erteilt bekommen auf der Grundlage der zwei explorativen Phase-II-Studien, CL201 und CL205 sowie der historischen Kontrollstudie CL002 am 19. November 2017, und als letzter Meilenstein in diesem ganzen Zulassungsverfahren wurde Burosumab im Dezember 2017 ebenfalls als sogenannte Outstanding Innovation bei der Europäischen Arzneimittelagentur gewürdigt.

Wir erörtern heute noch einmal gemeinsam mit Ihnen die beeindruckenden Ergebnisse unserer Phase-III-Studie CL301, eine randomisierte, kontrollierte und vergleichende Studie über 64 Wochen im Vergleich zur bisherigen Substitutionstherapie. Wir sehen heute in der Gesamtschau über alle Stu-

dien bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren eine Erfahrung über mittlerweile 240 Patientenjahre mit Burosumab, was die Sicherheit und die Wirksamkeit dieses außergewöhnlichen Produktes angeht. Darüber hinaus wollen wir die in unserer Stellungnahme vom 23. Januar genannten Fragen noch einmal gemeinsam mit Ihnen beantworten.

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 gekennzeichnet ist. Patienten im Kindesalter mit XLH haben eine extrem verschlechterte Lebensqualität. Diese ist insbesondere gekennzeichnet durch erstens chronische Schmerzen, zweitens stark eingeschränkte Mobilität und dadurch ebenfalls eingeschränkte Teilhabe am normalen Leben sowie erhebliche funktionale Einschränkungen und viertens – auch zu erwähnen – eine schlechte Therapieadhärenz der verwendeten Substitutionstherapie. Dies alles wiederum geht einher mit fortschreitender Rachitis, weiterer Manifestation der XLH und erheblichen Nebenwirkungen der bisherigen Substitutionstherapie. Wir sehen in Studien teilweise, dass bis zu 40 Prozent der pädiatrischen Patienten, die so therapiert werden, unter nierenbedingten Erkrankungszuständen leiden. Dies zeigt bereits sehr klar, dass die substituierende Therapieoption nicht die zugrunde liegende Pathogenese adressiert. Außerdem zeigt es hier sehr deutlich, dass die bisher verwendete Ersatztherapie wenig bis gar keine Wirkung auf den Krankheitsverlauf hat. Eine Evidenz, die Wirkung und Sicherheit der bisherigen Substitutionstherapie darstellt, ist bisher eigentlich noch nie nachgewiesen worden.

Unsere Studien zeigen durch den einzigartigen Wirkmechanismus von Burosumab einen normalisierten Phosphatlevel, eine substanzielle Reduktion der Rachitissymptome bis hin zur Ausheilung und verhindert damit ein weiteres Voranschreiten der XLH. Einhergehend ist dies alles mit einer sehr deutlich signifikant verbesserten Mobilität und signifikant verbessertem Wachstum der betroffenen pädiatrischen Patienten. Burosumab zeigt dabei ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil ohne wirklich signifikante Nebenwirkungen. Da die XLH eine seltene Erkrankung ist, hat Crysvida das Potenzial, die Lebensqualität der Betroffenen, insbesondere auch im Erwachsenenalter, nachhaltig zu verbessern, indem der pathologische Phosphatverlust verhindert und somit die XLH-Symptomatik signifikant verbessert wird.

Mit den 64-Wochen-Daten der Phase-III-Studie CL301 konnten wir insbesondere auch konsistente Ergebnisse zu den im ersten Verfahren bewerteten Studien zeigen und die bereits eingereichten 40-Wochen-Daten sehr gut bestätigen. Wir plädieren hier erneut dafür, alle in der Studie 301 dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da allesamt klinisch relevant sind. Dies trifft insbesondere die Scores des Schweregrades der XLH-bedingten Rachitis, nämlich der RSS und RGI-C-Scores sowie die Bedeutung der XLH-spezifischen biochemischen Parameter und hier insbesondere zu nennen des Serumphosphatspiegels.

Die Anerkennung der Endpunkte der Mobilität, ausgedrückt durch den 6-Minute-Walking-Test, sowie die Stehhöhe, Liegelänge und den z-Score als Ausdruck des Abweichens vom Wachstumsdurchschnitt der Alterskohorte der Patienten begrüßen wir sehr. Die Verbesserung dieser patientenrelevanten Endpunkte beweist klar die Überlegenheit von Crysvida in der Therapie der XLH bei Kindern.

Wir freuen uns daher, heute mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte zu diskutieren. Gerne beantworten wir auch weitere Fragen im Hinblick auf die in unserer Stellungnahme adressierten Themen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Wer möchte? – Ja, bitte schön.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ich möchte zwei Fragen zum 6-Minute-Walk-Test stellen. Die eine Frage bezieht sich auf die Analysepopulation. Die konnten wir in der Nutzenbewertung nicht ganz nachvollziehen. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme geben Sie nun an, dass alle Kinder in die ITT-Analyse eingingen, im Herstellermodul hingegen geben Sie an, dass Kinder mit Werten zu Baseline und zur Studiervisite zu Woche 64 berücksichtigt wurden. Danach wäre ein Kind nicht in der Analyse. Können Sie das bitte abschließend klarstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz, bitte.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Es ist so: Wir haben zwei Analysen für den 6-Minuten-Test dargestellt, einmal eine FAS-Population, sprich: alle Kinder über fünf Jahre zur Screening-Visite. Dabei waren zwei Patienten in der Analyse enthalten, die nicht volle sechs Minuten gegangen sind. Ein Kind ist zu Baseline nur 1 Minute 17 Sekunden mit 54 Metern gelaufen, und ein Kind zu Woche 40 hat nach 5 Minuten 27 Sekunden und 440 Metern abgebrochen. Das waren beides Kinder aus der Burosumab-Gruppe. Die zweite Analyse war ausgeschlossen von diesen beiden Patienten, die sozusagen dann alle Patienten umschließt oder umfasst, die sechs Minuten vollständig gelaufen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage?

**Frau Misevic-Kallenbach:** Deshalb meine zweite Frage zum 6-Minute-Walk-Test: Sie beschreiben ausführlich, dass Sie den Test modifiziert haben, und zwar mit den Ringen, um das Messrad auszugleichen. Das kann man insofern nachvollziehen, wie Sie das mit dem Messrad beschreiben, dass das bei den Kindern nicht gut passt. Gleichzeitig interessiert mich, warum Sie so viel Wert auf den Ausgleich des Messrads legen, wenn er gar nicht Teil der offiziellen Testdurchführung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Wieso meinen Sie, dass wir auf das Messrad so viel Wert legen? Wir hatten analog zu der normalen Durchführung den Gehstest durchgeführt mit Ausnahme des Messrads. Wir haben für die Motivation der Kinder Softringe verwendet, die an der Pylone aufgehoben und an der anderen weggeworfen werden konnten. Im Prinzip beruht dieselbe Messung auf demselben Prinzip, sprich: Man hat mit Abstand von 20 Metern zwei Pylone aufgestellt, und der Rest der Strecke wurde dann mit einem Metermaß gemessen.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Die Nachfrage bezieht sich darauf, dass das Messrad erstmals zum Einsatz kommt beim 6-Minute-Walk-Test in der Publikation, die sich auf Referenzwerte bezieht. Das Messrad ist aber nicht Teil des ATS-Statements, was die offizielle Durchführung des 6-Minute-Walk-Tests regelt. Im offiziellen Manual sozusagen ist keine Methode vorgesehen, um die Motivation der Teilnehmenden zu steigern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Wir haben, wie gesagt, auch da wieder zwei Analysen dargestellt, einmal die in Metern, also die absoluten Werte, die sozusagen das Messrad nicht beinhalten, und einmal eine Prozentsatzanalyse, die relative Analyse, die sich, wie Sie schon sagen, auf eine Population bezieht, die ein Messrad verwendet hat. Aber wir haben leider keinen Vergleich gehabt, wo auch die Softring-Methode durchgeführt wurde. Da das aber in beiden Populationen, sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Burosumab-Gruppe, verwendet oder als Vergleich dargestellt wurde, gibt es sozusagen eine Verzerrung auf beiden Seiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Niemann.

**Frau Teupen:** Schönen Dank. – Wir hätten dazu eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert des Serumphosphatspiegels in der Therapie und Diagnostik dieser Erkrankung und die Frage der radiologischen Rachitisbewertung. Das wäre es erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Schnabel an und dann Herr Hanisch.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Eine altersentsprechende Knochenmineralisation ist nur dann möglich, wenn ein festes stöchiometrisches Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat im Organismus oder auch im Knochen vorliegt. Bisher war es so: Durch die Erkrankung habe ich einen massiven Phosphatverlust, und das Verhältnis von Kalzium und Phosphat war zugunsten des Kalziums, sodass der Knochen nicht gut mineralisiert war und es besonders in den körperabhängigen Partien zu den Deformierungen der unteren Extremitäten kam, sodass jetzt mit einer Normalisierung des Phosphats wieder das fehlende stöchiometrische Verhältnis von Kalzium und Phosphat hergestellt ist und der Knochen damit alle Möglichkeiten hat, wieder altersentsprechend zu mineralisieren. Wir sehen anhand von Röntgenbildern, dass der Knochen etwa nach neun oder zehn Monaten so mineralisiert ist, dass Sie ihn von einem gesunden Patienten nicht mehr unterscheiden können. Ein zentraler Punkt der Therapie ist wirklich die Normalisierung des Serumphosphats – anders als bei der üblichen konventionellen Therapie, bei der der Serumphosphatspiegel keine Rolle spielte, weil wir den überhaupt nicht normalisieren konnten; es sei denn, man gab so viel Vitamin D, dass man die Niere quasi Kalzium-überlagerte und verkalkte. Für diese neuere Therapie ist das Zentrale sozusagen eine Normalisierung des Serumphosphats.

Zweitens zu dem Rachitisscore: Es war, glaube ich, in der ersten Anhörung schon einmal aufgeführt, dass dieser Score einer ist, der an eine Vitamin-D-Mangelrachitis angelehnt ist, und eine Übertragung erfolgte jetzt auf die hypophosphatämische Rachitis. Er hat insbesondere eine Aussagekraft, wenn man den erweiterten Score nimmt, wenn man nicht nur schaut, wie die Mineralisation an der Wachstumsfuge des Knies und der Hand, sondern auch, wie die Beinachsendiformität ist. Da sieht man erfreulicherweise, dass sich unter der Therapie nicht nur die Mineralisation deutlich verbessert oder sogar normalisiert, sondern es sogar über einen Zeitraum von einem, zwei Jahren zunehmend zu einer Begradigung der ursprünglichen erheblichen Beinachsenfehlstellung kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hanisch, möchten Sie ergänzen?

**Herr Dr. Hanisch (UK Münster):** Ich kann nur für die Zähne sprechen. Wir haben bei Phosphatdiabetes das Problem, dass wir mit einer gestörten Mineralisation des Dentins des Zahnbeins zu kämpfen haben. Das führt dazu, dass bei den Betroffenen – – Der Schmelz ist in der Struktur normal, bekommt aber über die Zeit kleine Mikrorisse. Dadurch dringen Bakterien in das Dentin ein und führen bei den Betroffenen zu Pulpanekrosen, zum Absterben des Zahnnervs und in der Folge zu Zahnabszessen, ohne dass der Betroffene eine Karies oder ein Trauma hatte. Das ist das, womit wir als Zahnmediziner im Alltag zu kämpfen haben, dass wir als Zahnmediziner immer davon ausgehen, wir haben die Karies und anschließend die Pulpanekrose. Das trifft bei den Phosphatdiabetikern nicht zu.

Aufgrund der aktuellen Studien kann ich nicht sagen, ob Burosumab einen Nutzen für die Zähne bringt. Aber was wir wissen, ist, dass ein reduzierter Phosphatspiegel letztendlich die Ursache ist, dass es zu dieser Veränderung in der Dentinstruktur kommt. Wenn das Medikament frühzeitig gegeben wird – und ich spreche hier ab dem ersten Lebensjahr –, dann ist von der Logik her davon auszugehen, dass wir eine normale Entwicklung des Dentins und des Zahnbeins damit haben und wir

diese Probleme, die ich gerade beschrieben habe, in der Zukunft nicht mehr bekommen. Aber aufgrund der aktuellen Datenlage kann ich nicht sagen, ob dieser Effekt wirklich eintritt. Das können wir erst nach vielen Jahren beurteilen. Von der Logik her müsste es aber so sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, haben Sie noch eine Nachfrage? – Dann habe ich Herrn Niemann und Frau Bickel. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Nur noch eine kurze Nachfrage: Sind deshalb die verbesserte Körperlänge und Stehhöhe dann für die Kinder auch so bedeutend?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Sicherlich beeinflusst der Grad der Beinachsenfehlstellung die Größe der Patienten. Ob aber Burosumab den bisher bei den Patienten vorhandenen Kleinwuchs – das heißt als erwachsene Frau eine Körperhöhe unter 153 cm und ein erwachsener Mann unterhalb von 166 cm – Ob sich die Endgröße unter Burosumab verbessern lässt, muss man sehen. Im Moment zeigen die Daten, die nach zuletzt 160 Wochen vorliegen, dass es gegenüber der konventionell behandelten Gruppe zumindest eine anhaltende Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit gibt. Aber ich wäre im Moment noch sehr zurückhaltend, zu sagen, dass wir alle Patienten unter Burosumab in den Normalbereich der Endgrößen bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, einmal zu der 6-Minuten-Gehstrecke. Da war vorab eine Altersadressierung geplant, entsprechende Ergebnisse liegen uns aber jetzt nicht vor. Warum nicht? Zum anderen zeigen sich bei den Baseline-Werten zum z-Score bei der Körpergröße und insbesondere beim 6-MWT Imbalancen zwischen dem Burosumab-Arm und dem Kontrollarm, die man eigentlich bei Randomisierung so nicht erwarten würde. Wie erklären sich die Unterschiede und wie bewerten Sie diese?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz, bitte.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Die Analyse des 6-Minuten-Gehtests ist durch das GEE-Modell analysiert worden. Hier geht der Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate ein. Das heißt, hier sind die Unterschiede ausgeglichen. Warum das der Fall sein kann: Die Burosumab-Gruppe war ungefähr ein halbes Jahr jünger als die Kontrollgruppe, das heißt, auch daher könnte der Unterschied kommen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Die unterschiedlichen Baseline-Werte beim 6-Minuten-Gehtest und auch beim z-Score der Körpergröße kann man, glaube ich, schon erklären, dass die in den beiden Gruppen unterschiedlich waren. Das waren jeweils keine Stratifizierungsparameter für die Studie. Da wurde nach dem Schweregrad der Rachitis stratifiziert, nach dem Lebensalter und nach der geografischen Behandlungsregion. Insgesamt sieht man, dass die mit Burosumab behandelte Gruppe circa sechs Monate, also ein halbes Jahr jünger ist als die andere Gruppe. Das erklärt auch unmittelbar, dass die zurückgelegte Wegstrecke etwas niedriger ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Dann zurück zu meiner ersten Frage, zur altersadjustierten Auswertung der 6-Minuten-Gehstrecke. Warum liegen uns da die Ergebnisse nicht vor, obwohl das vorab geplant war?

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Wir haben die relative Analyse mit den altersbezogenen Werten der Population mit dem Messrad noch durchgeführt, die altersbezogen ist, und in Metern wurde nicht altersadjustiert.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Die Analyse nach dem vorhergesagten Prozentsatz der Gehstrecke ist in Altersklassen gemacht worden. Das waren die Altersklassen 3 bis 5, 6 bis 8, 9 bis 11 und 12 und 15 Jahre, für die normative Werte vorliegen. Das macht es schwierig, wenn man die gesamte Population in vier Gruppen einteilt; da verschwinden durch Mittelungen und Gruppierungen manche unmittelbar erkennbaren Signifikanzen. Wenn man die Auswertung so macht, wie es Frau Schulz vorhin beschrieben hat, wo man nur die Patienten, die FAS, nimmt, wo alle Werte vorliegen, sieht man auch in der gruppierten Analyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Burosumab-Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Haben Sie direkt dazu, Frau Helfert, oder eine andere Frage? – Dann machen wir der Reihe nach: Frau Bickel, dann Frau Helfert

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Welchen Stellenwert räumen Sie Burosumab im Vergleich zu einer Substitution mit Phosphat und Vitamin D ein? Dann habe ich noch eine andere Frage an Herrn Dr. Hanisch bezüglich der dentalen Gesundheit. Was auffällt, sind diese Endergebnisse, wo mehr – es sind jegliche Zahnbeschwerden zu Woche 64 erhoben worden – in der Burosumab-Gruppe auftauchen. Wie lässt sich das erklären, wo es doch eigentlich einen positiven Effekt haben sollte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Schnabel an, dann zu den Zähnen.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Es wurde schon herausgearbeitet, wie der Unterschied einer Burosumab-Therapie zu einer konventionellen ist. Mit der konventionellen Therapie, die dergestalt war, dass die Patienten etwa fünfmal am Tag eine Phosphatlösung zu sich nehmen mussten und zweimal am Tag noch zusätzlich aktives Vitamin D, konnte erstens keine Normalisierung des Serumphosphats erreicht werden und damit keine altersentsprechende Mineralisation, meistens anhaltende Beinachsenfehlstellungen und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit; denn der Muskel braucht unbedingt Phosphat. Deshalb resultiert aus einer Hypophosphatämie immer eine Muskelschwäche. Den Patienten fällt es schwer – – Kurzstrecken sind zurückzulegen, aber längere Strecken sind ganz schwierig zurückzulegen. Das sind die Dinge, die klinisch relevant sind.

Zudem hat man es mit der konventionellen Therapie leider nicht geschafft, den Phosphatwert zu normalisieren, und unter der Therapie kam es zu einem überproportionalen Anstieg des Serumkalziums, was konsekutiv zu einer Verkalkung der Niere geführt hat. Es gibt auch Fallberichte, jetzt nicht mehr so, aus den letzten zehn, 15 Jahren, aber von früher, dass Patienten, die eine Nephrokalzinose hatten, später in Richtung einer Niereninsuffizienz gegangen sind. Zudem muss man sagen, dass die konventionelle Therapie keine zugelassene Therapie ist. Das ist etwas, was uns als Kinderärzte in unseren Bemühungen immer massiv blockiert hat und bei der Behandlung der Kinder bis zum Ende des ersten Lebensjahres immer noch blockiert. Die Patienten brauchen Phosphat. Phosphat kann man nicht gut verschreiben, man benötigt eine Lösung, die aus dem Ausland zu beziehen ist.

Das führt dazu, dass man monatelang mit den Krankenkassen und dem MDK um Pfennigbeträge kämpft, damit die eine Zulassung der Phosphatlösung aus dem Ausland genehmigen. Monatelang haben die Patienten keine Therapie von Phosphat, weil man sagt, nein, das ist ein Auslandspräparat, das genehmigen wir nicht. Ich bin deshalb sehr gespannt. Pfennigbeträge wurden nicht genehmigt,



aber jetzt handelt es sich um ein Präparat, das sich in einem ganz anderen Euro-Bereich bewegt. Deshalb: Konventionell, habe ich kurz geschildert, und Burosumab setzt an dem zentralen Problem an, das bei diesen Patienten quasi alles löst. Es setzt da an, dass der eigentliche Faktor, dieses FGF23, das durch den Gendefekt vermehrt gebildet wird, normalisiert wird, und damit kommt es zum Anstieg des Serumphosphats und damit zur normalen Mineralisation, guten körperlichen Leistungsfähigkeit, und es ist zu erwarten, dass alle Nebenwirkungen, die wir unter der konventionellen Therapie gesehen haben, wie explizit zum Beispiel die Nephrokalzinose unter der Therapie nicht mehr zu erwarten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bevor Herr Hanisch das Wort bekommt, Nachfrage von Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ist es denn so, dass Sie jedes Kind letztendlich auf Burosumab einstellen?

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Im Moment wird versucht, alle Kinder im ersten Lebensjahr auf die konventionelle Therapie einzustellen, sofern wir von den Krankenkassen das Phosphat genehmigt bekommen. Danach ist es eigentlich so, und so haben wir das auch in unserer europäischen Konsensusgruppe gesehen, dass es erst einmal keinen Grund gibt, die Patienten prinzipiell auf Crysvida umzustellen, die sich mit der konventionellen Therapie gut behandeln lassen, sprich: wir bekommen eine normalisierende alkalische Phosphatase, wir bekommen eine normale Mineralisation hin und keine Veränderungen an diesen radiologischen Scores, und die Patienten haben keine Nebenwirkungen der Therapie, nicht irgendwie Durchfall, Bauchschmerzen usw. Nur: Schlägt die Therapie fehl – und das ist sozusagen die Beobachtung, die ich schon seit 20 Jahren habe, dass wir unter der konventionellen Therapie nicht die uns gesteckten Therapieziele erreichen –, dann wird in der Leitlinie oder den Empfehlungen empfohlen, dass man das auf Crysvida umsetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hanisch, jetzt zu der Frage, wieso wird es bei den Zähnen schlechter, obwohl es intuitiv anders sein sollte/müsste.

**Herr Dr. Hanisch (UK Münster):** Sie hatten mich gefragt, weshalb mehr Zahnereignisse in der Burosumab-Gruppe auftreten als in der Kontrollgruppe, was an sich erst einmal ein Widerspruch ist. Ich kann Ihnen das erklären. In der Burosumab-Gruppe wurden im Vorfeld zehn Patienten eingeschlossen, die bereits im Vorfeld eine Karies hatten, also bereits ein Loch an den Zähnen. In der Kontrollgruppe wiederum war kein einziger Patient, der ein Loch an den Zähnen hatte, da hatten wir null Kariesraten. Ich führe diese Ereignisse auf die Kariesraten zurück. Des Weiteren muss ich ergänzen, dass Sie keinen Effekt bekommen, wenn Sie Burosumab bei erwachsenen Patienten geben oder nach Abschluss der Mineralisation der Zähne, die sehr früh einsetzt. Sie werden einen messbaren Effekt nur bekommen, wenn Sie das Medikament ab dem ersten Lebensjahr einsetzen. Später werden sie keine Effekte mehr bekommen oder messen können, weil die Mineralisation der Zähne frühzeitig einsetzt.

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

**Frau Bickel:** Wenn das so wäre, dürfte es trotzdem zwischen Burosumab und der Kontrollgruppe keinen Unterschied geben. Gut, sie sind ein halbes Jahr unterschiedlich alt, sie sind in der Burosumab-Gruppe ein halbes Jahr jünger, also eigentlich noch jünger, aber trotzdem treten da mehr auf. Weil Sie sagten, sie hatten vorher mehr Zahnkaries – – Zumindest in der Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin ist aufgeführt, dass unter Burosumab ein Patient zu Baseline Karies hatte und keiner der

Kontrollgruppen. Dass man jetzt sagt, das hatten viel mehr Patienten in der Burosumab-Gruppe vorher schon, also zu Baseline eine Karies, das konnte ich den Daten auch nicht entnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hanisch.

**Herr Dr. Hanisch (UK Münster):** Die Daten, wie ich sie kenne, waren so, dass sie im Vorfeld erhöhte Kariesraten hatten. Ich kann mir das gerne noch mal im Detail anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Sie haben eben gesagt, dass es entscheidend ist, jedenfalls aus zahnmedizinischer Sicht, dass sehr früh mit dieser Therapie begonnen wird, weil sie bei älteren Patienten keine Effekte mehr sehen, die dann signifikant werden. Herr Schnabel hat eben ausgeführt, dass man bei denjenigen, die auf der konventionellen Therapie laufen und da keine Probleme eintreten, versucht, die konventionelle Therapie fortzuführen, jedenfalls solange man hier einigermaßen im Rahmen dessen bleibt, was man erreichen will. Bedeutet das ganz konkret: Zahnmedizinisch gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff, während Sie, Herr Schnabel, sagen, was jetzt die anderen Dinge angeht: Wenn wir die Kinder auf die konventionelle Therapie eingestellt haben, dann schauen wir, solange sie laufen, macht es keinen Unterschied. Oder habe ich das missverstanden? Das wäre ein ganz wichtiger Punkt.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** In der Regel werden die Patienten im ersten Lebensjahr oder zu Beginn des zweiten Lebensjahres diagnostiziert. Für die Patienten, die im ersten Lebensjahr diagnostiziert werden, gibt es gar keine Möglichkeit. Das, was wir aber gesehen haben, sowohl bei den Patienten, die eine frühzeitige Therapieinduktion bekommen haben oder aber die dann im zweiten Lebensjahr begonnen haben, ist, dass sich in der Regel eben mit der konventionellen Therapie nicht zwingend immer eine komplette Mineralisation am Skelettsystem altersentsprechend manifestiert, sodass man sagen muss: Wie sieht es bei unseren Patienten, die wir viele Jahre unter konventioneller Therapie behandelt haben, aus? Ich würde meinen, dass wahrscheinlich circa 90 Prozent der ursprünglichen Patienten in die Burosumab-Therapie überführt worden sind, einfach aus den Gründen, die ich schon dargelegt habe.

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

**Frau Helfert:** Meine Frage hat Herr Dr. Schnabel schon beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Ich wollte noch kurz ergänzen: Eine frühe Therapie oder ein früher Therapiebeginn gilt sowohl für die Rachitissymptomatik, sprich: dass die Kinder erst gar keine Deformationen haben, dass sie später keine Glieder- und Knochenschmerzen entwickeln, dass sie normal heranwachsen, dass sich die Zähne normal entwickeln. Das beginnt alles schon im frühen Alter der Kinder. Je früher sie therapiert werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie ein normales und gesundes Heranwachsen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hanisch, Sie haben das Mikrofon an. Wollten Sie noch ergänzen?

**Herr Dr. Hanisch (UK Münster):** Sie haben mich gefragt, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Das kann ich Ihnen aufgrund der jetzigen Daten derzeit noch nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Maessen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Zur Frage von Frau Bickel: Der dentale Ausgangszustand der beiden Patientengruppen hat sich tatsächlich nicht wirklich signifikant voneinander unterschieden. Aber wenn man es über den Verlauf der Studie anschaut, sind in beiden Gruppen dentale Abszessereignisse aufgetreten. In der Gruppe, die mit Burosumab behandelt wurde, sind zehn Teilnehmer mit einer Karies im Verlauf der Studie neu entdeckt worden. Das war bei der Gruppe, die mit der Supplementierungstherapie, mit der Substitutionstherapie behandelt wurde, nicht der Fall. Da ist keine Karies aufgetreten. Das erklärt natürlich, wenn es im Zahnschmelz eine Unterbrechung der Kontinuität gibt, hat man die Eintrittspforte und kann das Abszessereignis so erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Herr Hanisch?

**Herr Dr. Hanisch (UK Münster):** Wenn ich dazu noch ergänzen darf: Der Schmelz ist nicht verändert. Das heißt, wir haben keinen Effekt auf den Zahnschmelz. Die Eindringpforte für die Bakterien sind zunächst einmal die Läsionen im Schmelz, also die Karies, die sich dann fortsetzt. – Das noch ergänzend zum Verständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe noch eine Frage an Herrn Schnabel, weil er eben meinte, er schätzt, dass etwa 90 Prozent umgestellt werden. Was sind denn – damit wir es sauber im Protokoll haben – die Faktoren, die letztlich bei Diagnostik und Therapiesteuerung im klinischen Alltag den Ausschlag geben? Gerade wurde die Schmerzsymptomatik erwähnt. Es ist sehr wichtig, wie stark in der Regel die Schmerzsymptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit XLH ist, damit wir das einordnen können, was wir hier auf Endpunktebene sehen. Vielleicht können Sie mir da einmal auf die Sprünge helfen. – Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Das Ziel der Therapie ist eine Normalisierung des Serumphosphats, und nachfolgend kommt es dann zur Normalisierung der alkalischen Phosphatase. Es gibt ein Maß über die erhöhte Osteoblastenaktivität. Ist die alkalische Phosphatase normal, geht man davon aus, dass der Knochen einen normalen Knochenumsatz hat und altersentsprechend mineralisiert. Das Ziel muss sein, dass unter der Therapie die alkalische Phosphatase normalisiert ist, ohne dass die Begleithormone wie zum Beispiel Parathormon erhöht sind. Ziel ist ein normales Serumphosphat und eine normalisierte alkalische Phosphatase. Das ist das Ziel.

Beides konnte man, wie gesagt, unter der konventionellen Therapie nahezu nicht erreichen. Man sieht dann, wenn man den Knochen, diesen Rachitis-Score hinzuzieht – – Nach neun bis zwölf Monaten ist die Ausheilung des Knochens so: Man sieht an den Epiphysenfugen keine Ausfransungen, keine Becherungen mehr, sondern die Epiphysenfuge ist glatt begrenzt wie bei jemandem, der knochengesund ist. Eine altersentsprechende Knochenmineralisation ist die Voraussetzung dafür, dass es auch spontan über einen Zeitraum – je nachdem, wie alt die Kinder sind – von drei, vier Jahren sogar zu einer spontanen Begradigung der ursprünglich erheblichen O-Beinstellung kommen kann und die Patienten möglicherweise dadurch weniger chirurgische Interventionen benötigen: Osteotomien, Epiphyseodesen oder so etwas.

Wir haben Patientenvertreter hier im Raum sitzen. Sie können sich von ihren Kindern berichten lassen, wie das mit den Schmerzen ist. Ich denke, dass die Schmerzsymptomatik etwas ist, was vorwiegend die Jugendlichen oder aber jungen Erwachsene berichten und in ihrer Altersaktivität einschränken. Vorher ist es so: Ach ja, ich kann beim Sportunterricht nicht alles mitmachen. Dann setzt man sich hin und es ist gut und zieht damit die Reißleine, bevor es wirklich zu deutlichen Schmerzen

kommt. Aber man ist bei Ausflügen usw. in seinen körperlichen Leistungsmöglichkeiten schon irgendwie eingeschränkt. Aber Schmerz, würde ich denken, ist eher etwas, das wahrscheinlich bei Adoleszenz und frühem Erwachsenenalter aufwärts eine sehr relevante Rolle spielt; auch zum Teil dadurch, dass es durch die Beinachsenfehlstellung zu einer Adaptation der nachfolgenden Gelenke kommt, und es kommt dann zu einer präarthrotischen Deformität, die, je älter der Patient ist, erhebliche Schmerzen bereitet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Niemann, dann Frau Teupen und danach Frau Bickel.

**Herr Dr. Niemann:** Eine Frage an Herrn Dr. Schnabel: In der Studie 301 zeigt sich im Burosumab-Arm ein höherer Anteil an Begleitmedikation im Vergleich zum Kontrollarm zu Woche 64. Das betrifft insbesondere zum Beispiel Antibiotika, systemische Antihistaminika und Husten- und Erkältungsmittel. Wie bewerten Sie diesen Unterschied bei der Begleitmedikation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Ich kann zu diesen Studien per se nichts sagen, weil wir als Studienzentrum nicht involviert waren, sodass ich diese Frage gerne der Firma Kyowa Kirin zugestehen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Es ist so, dass die Kinder bei einer Studiendauer von zwei Jahren mehrmals bakterielle oder virale Infekte haben. Somit ist der Einsatz eines fiebersenkenden Mittels, Schmerzmittels, Antibiotikums Standard, auch dass spezielle Medikamente eingesetzt werden können, wenn die Kinder unter Asthma oder Bronchitis leiden. Das sollte so sein, weil die Kinder – auch laut Robert-Koch-Institut – in diesem großen Zeitraum mehrmals an bakteriellen oder viralen Infekten leiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Zwei Nachfragen, einmal an den pU, warum der Unterschied zwischen dem Burosumab- und dem Kontrollarm, und andererseits an Herrn Dr. Schnabel zu Ihrer klinischen Erfahrung, ob sich das auch da widerspiegelt, dass die Patienten unter Burosumab mehr Begleitmedikation benötigen.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Das war ein nomineller Unterschied. Das sind insgesamt keine sehr großen Zahlen, sodass man das sehr schwierig in der Statistik oder in der Signifikanz umsetzen kann. Ich glaube, relevanter ist hier das, was die Kliniker erleben. Da muss uns Herr Schnabel mit der Expertise einmal zur Seite stehen.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Man muss sagen, aus dem eigenen Klientel – und ich blicke mittlerweile auf etwa zwölf eigene Patienten mit diesem Krankheitsbild – – Unter Burosumab beobachte ich keinen erhöhten Antibiotikabedarf oder Fiebersenkungsbedarf gegenüber den Vortherapiezeiten unter konventioneller Therapie. Möglicherweise hängt das damit zusammen, zu welcher Jahreszeit zum Beispiel dieser Patient eingeschlossen wurde. Ist das eher im Herbst oder Winter, und ein anderer startet im Frühjahr oder Sommer, dann kann das durchaus ein saisonaler Unterschied sein, der dazu führt, dass es zu einer Unterschiedlichkeit dieser Gruppen führt. Aus der Praxis heraus, muss man

sagen, gibt es für mich keine Auffälligkeiten hinsichtlich eines erhöhten Bedarfs dieser von Ihnen beschriebenen Medikamente.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, dann Frau Bickel.

**Frau Teupen:** Ich habe eine ganz kleine Frage, und zwar zu den z-Scores. In der Nutzenbewertung steht, dass die Referenzwerte an einer US-Population erhoben wurden. Sind das die, die auch die WHO benutzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Der z-Score: In dem Fall ist die Bewertungsgrundlage die amerikanische Bevölkerung. Aber das ist egal. Ein z-Score ist geschlechtsneutral und vergleichbar in den Populationen. Wir in Europa nehmen für unser Kollektiv einen z-Score, und dann ist es gut vergleichbar, ein Minus 2,5 ist ähnlich wie ein 2,5-Score in den USA. Das ist sehr populationsbezogen, und von daher macht das keinen Unterschied. Das ist die sauberste Lösung, als wenn man mit absoluten Zahlen hantiert.

**Frau Teupen:** Ich wollte nur wissen, ob diese z-Scores auch die Grundlage für die WHO-Referenzwerte sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Dr. Schulz (Kyowa Kirin):** Es gibt eine Publikation von Rosario, der die CDC-Wachstumscharts im Vergleich zu der WHO untersucht hat. Er hat auch berichtet, dass diese beiden Vergleichsparameter möglich sind und eingesetzt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch einmal eine Frage an Sie, Herr Dr. Schnabel. Sie haben eben erwähnt, dass die Normalisierung des Knochens nach ungefähr neun bis zwölf Monaten erreicht wird. Hier ist der Datenschnitt 60 oder 64 Wochen, also etwas mehr als ein Jahr. Können Sie aus Ihrer Praxis sagen, dass sich die Patienten besser bewegen? Sie überblicken wahrscheinlich schon einen längeren Zeitraum. Wir haben hier zwar einen statistisch signifikanten Unterschied bei der 6-Minuten-Gehstrecke, aber die Frage der klinischen Relevanz wird in der methodischen Diskussion mit dem Hedges g beantwortet. Es kann nicht komplett ausgeschlossen werden, dass der gezeigte Unterschied relevant ist. Insofern wissen wir das nicht. Aber Sie haben Ihre Patienten möglicherweise schon in einem längeren Zeitraum auf Burosumab eingestellt. Können Sie sagen, ob sich da die Gehfähigkeit verbessert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Man muss ein wenig unterscheiden, zum einen die Normalisierung des Knochenumsatzes, den man an der alkalischen Phosphataseaktivität ablesen kann, und die stellt sich natürlich sehr viel schneller ein. Schon nach wenigen Monaten sieht man einen Abfall der alkalischen Phosphatase bis hin zur Normalisierung. Das, was ich noch angeführt hatte, war der radiologische Score. Ein Knochen ist ein Parameter, der Träger ist. Veränderungen dort zeigen sich auch später. Aber man hat den Weg hin bis zur kompletten Ausheilung des Knochens durch Untersuchungen, die man unterjährig schon gemacht hat, gesehen. Die Epiphysenfuge hat sich immer weiter altersent-

sprechend normal mineralisiert, und etwa nach neun, zehn, zwölf Monaten konnte man das nicht mehr von einem Knochengesunden unterscheiden. Also, früher Parameter und Hinweis darauf, dass man mit der Therapie auf dem richtigen Weg ist, alkalische Phosphataseaktivität und später sozusagen die Krönung des Ganzen, um zu schauen: Hat sich das auch wirklich am Knochen ausgewirkt, eben Normalisierung des Knochen-scores.

Ich denke, die Angaben, die in den Publikationen waren, kann ich nur bestätigen, dass die Patienten wirklich berichten, wir waren in den Alpen und wandern, und sie hat die sieben, acht Kilometer mitgemacht. Die individuellen Berichte der Eltern, die ich durch die zwölf Patienten, die ich jetzt sehe, erst einmal nur überblicke, sind so, dass die Eltern durchweg sagen: Da hat sich Dramatisches geändert. Die kann auf den Schulausflug mit, muss nicht mehr ihr kleines Laufrad mitnehmen, sondern kann sich da beteiligen. Das, was wir im Alltag beobachten, was in der Studie auch an Zahlen belegt wurde, kann ich nur unterstützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnabel. – Herr Maessen, bitte.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Ich möchte noch kurz ergänzen, dass uns zurzeit Daten aus dem 96-Wochen-Schnitt der Studie 301 vorliegen. Diese Studie ist nach 64 Wochen aus der randomisiert kontrollierten Phase als Extensionsstudie in eine offene Phase übergegangen, wo die Patienten unter der Substitutionstherapie dann auch Burosumab bekommen konnten. Man sieht hier, dass alle Parameter wie die 6-Minuten-Gehstrecke und auch der z-Score in dieselbe Richtung gehen wie beim ursprünglichen Kollektiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Weitere Fragen? – Keine. Okay. Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Ich gebe dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Wer möchte das machen? – Herr Döb.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Wir hatten nun noch einmal Gelegenheit, mit Ihnen gemeinsam die angesprochenen Punkte, die wir insbesondere in der Stellungnahme angesprochen haben, und darüber hinausgehende Fragen zu diskutieren. Noch einmal kurz zusammengefasst: Wir haben einige Details zur Studie selber angesprochen. Wir haben sehr viel über das Thema Zahn gesprochen, dentale Ereignisse der Grunderkrankung, glaube ich, im Wesentlichen war das der Punkt. Insbesondere haben wir uns noch einmal mit dem 6-Minute-Walking-Test als wesentlichen Parameter der Mobilität beschäftigt. Insgesamt sehen wir also einen sehr hohen zusätzlichen Nutzen für die Betroffenen bei X-chromosomal gebundener Hypophosphatämie über einem Jahr bei Kindern und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Herr Schnabel hat es kurz angesprochen. Durch die im Mai 2019 veröffentlichten Daten unserer aktiv kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie sehen wir hier insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, RGI-C und RSS, Serumphosphatlevel, physische Mobilität anhand des 6-Minute-Walking-Testes sowie die Stehhöhe, Liegelänge und z-Scores bestätigt. Wir haben das eben kurz diskutiert.

Die Sicherheit wurde insbesondere im Rahmen der verwendeten Messinstrumente bestätigt, und wir hoffen, dass der G-BA hier zu gleichen Schlüssen kommt.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal den Wert unseres Produktes beschreiben, wie er sich für uns darstellt. Erstens sehen wir in Crys vita ein hochwirksames Produkt in einem Orphan-

Therapiegebiet mit hohem unerfülltem Bedarf, das Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von bisher 160 Wochen in der Phase-II-Studie 201 und 96 Wochen in der Phase-III-Studie 301 gezeigt hat. Crysvida ist dabei die einzige zielgerichtete biochemisch kausale Behandlung der XLH, die eine wesentliche Abheilung der Rachitis induzieren kann. Crysvida ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel normalisiert und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit im Vergleich zur Substitutionstherapie zur Behandlung der XLH erzielt. Es verbessert dabei wesentlich die Lebensqualität durch eine signifikant erhöhte Funktionsfähigkeit, ausgedrückt zum Beispiel in der Signifikanz des 6-Minute-Walking-Tests oder auch in der Signifikanz des patientenrelevanten Endpunktes Stehhöhe/Liegelänge und nahezu 100-prozentige bessere Compliance und dadurch signifikante Verbesserung der Rachitissymptomatik insgesamt.

Crysvida ist dabei gut verträglich und vermeidet häufig auftretende Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel Nephrokalzinosen und eine sehr schlechte Therapieadhärenz. Crysvida ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet Ärzten letztlich die Flexibilität bei der Dosierung, um das volle Wirksamkeitspotenzial auszuschöpfen.

Nehmen wir einmal all diese Punkte zusammen, ergibt sich für die Betroffenen zum ersten Mal eine kausale hochwirksame Therapieoption und dabei die Chance, die Symptomatik der Rachitis mit all ihren in der Vergangenheit diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese aus Ihrer Sicht gegebene Zusammenfassung. Danke auch, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung einfließen lassen, was hier diskutiert worden ist. Dann danke, dass sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:36 Uhr