

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Burosumab (D-588)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2021
von 14:00 Uhr bis 15:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Herr Dr. Schmidt

Frau Dr. Katzenmaier

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**:

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldeter Teilnehmer des **Musculoskelettales Center Würzburg (MCW)**:

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)**:

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses; heute ausnahmsweise einmal dienstags Anhörung, weil wir gestern in Berlin einen Feiertag hatten. Herzlich willkommen! Wir sind jetzt im Stellungsverfahren Burosumab. Als Basis für diese Orphan-Anhörung haben wir die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Februar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin GmbH, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, als Einzelsachverständige und Kliniker Herr Dr. Seefried, Muskuloskelettales Centrum Würzburg, und Herr Professor Dr. Oheim, UKE, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir ein wieder ein Wortprotokoll führen, der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Kyowa, müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Dr. Schmidt und Frau Dr. Katzenmaier, Herr Professor Dr. Ketteler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Herr Dr. Seefried, Muskuloskelettales Center Würzburg, Herr Professor Dr. Oheim, UKE, Herr Dr. Wilken vom BPI und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu seinem Wirkstoff und zur Dossierbewertung des G-BA Ausführungen zu machen, und danach würden wir wie gewohnt in unsere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Döß, bitte schön, Sie haben das Wort. – Herr Döß, die übliche Story, Sie müssten sich entstummeln.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Ich hoffe, Sie können mich jetzt hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Döß, wunderbar! Dann legen Sie einmal los.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank und bitte entschuldigen Sie die technische Störung gerade. – Vielen Dank, Herr Hecken, für die kurzen Worte von Ihrer Seite und die Möglichkeit für uns, vorab noch einmal auf unsere Stellungnahme einzugehen und die weiteren Erläuterungen im Kontext der frühen Nutzenbewertung zu geben.

Ich möchte kurz unser Team vorstellen. Wir haben virtuell Herrn Dirk Maessen von unserer Medizinischen Abteilung vertreten, gleichfalls Herrn Paul Schmidt, der uns bei der Statistik unterstützt hat, und Frau Katzenmaier, die Sie schon gesehen haben, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Axel Döß, ich leite den Bereich Market Access bei der Kyowa Kirin GmbH.

Wir sehen uns heute, Herr Professor Hecken, schon zum dritten Mal zu dem Wirkstoff Burosumab, nach zwei Anhörungen im Kinder-Verfahren im August 2018 und im Februar 2020. Burosumab wurde zunächst für Kinder und im zweiten Schritt letztes Jahr auch für die Erwachsenen zugelassen. Ich möchte zunächst kurz auf die Erkrankung an sich eingehen und die Krankheitslast schildern. Die X-chromosomale Hypophosphatämie, XLH abgekürzt, ist eine seltene, genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Einschränkungen führt. Ursächlich hierfür ist ein Funktionsverlust des sogenannten PHEX-Gens, das eine Überexpression von FGF-23 nach sich zieht und dadurch einen chronischen Phosphatverlust verursacht. Die Folgen zeigen sich bei Kindern meist in Form von rachitisbedingten Skelettdeformationen, die zu schweren Knochenfehlstellungen, Kleinwuchs führen und mit starken Ganganomalien und Schmerz verbunden sind.

Zweitens haben die betroffenen Patienten eine starke Einschränkung, sowohl in der Mobilität als auch darauf aufbauend im Alltag und in der sozialen Teilhabe. Bis zur Zulassung von Burosumab war keine Therapieoption verfügbar, die die chronische Hypophosphatämie beheben konnte. Die Langzeitfolgen bei dieser bestehenden chronischen Phosphatunterversorgung zeigen sich insbesondere im Erwachsenenalter in Form von ausgeprägter Osteomalazie, also Knochenerweichung, schmerzhaften Pseudofrakturen. Zusätzlich treten noch Enthesopathien, Spinalstenosen und erschwerend hinzu eine frühe Arthrose ein. Die Betroffenen leiden somit an einem Bündel vielfältigster Symptome; die sich sowohl in Form von Steifheit als auch Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und insbesondere chronischer Müdigkeit äußern. Wie sich sicherlich jeder vorstellen kann, sind diese XLH-Patienten aufgrund der schwerwiegenden Folgeerscheinungen in ihrer Lebensqualität und in der aktiven Teilhabe am Leben und am Alltag erheblich beeinträchtigt.

Bisher versuchte man, dem renalen Phosphatverlust durch eine orale Phosphatgabe entgegenzuwirken. Dadurch lässt sich jedoch das primäre Ziel der XLH-Therapie, eine dauerhaft normalisierte Serumphosphatkonzentration im unteren Normbereich, nicht erreichen; in keinem Falle. Im Gegenteil, die Phosphatgabe stimuliert sogar die FGF-23-Ausschüttung, fördert somit den renalen Phosphatverlust und trägt zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Folgen bei. Die chronische Hypophosphatämie bleibt dauerhaft bestehen. Zudem ist die Phosphatgabe mit dem Auftreten von schweren Folgeerscheinungen wie Nephrokalzinose und Hyperparathyreoidismus assoziiert. Erschwerend kommen gastrointestinale Nebenwirkungen hinzu, die zusätzlich zu einer geringen Therapieadhärenz beitragen. Dieses Thema haben wir schon bei den Kinder-Anhörungen besprochen.

Aufgrund des mangelnden Nutzen-Risiko-Profiles wird die Therapie daher häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Der therapeutische Bedarf ist aufgrund fehlender Therapiealternativen hoch. Studien höheren Evidenzgrades für Phosphat fehlen völlig; ein Nutzen ist daher auch nicht belegt. Unser monoklonaler Antikörper Burosumab ist hingegen die erste den Pathomechanismus adressierende Therapieoption. Im Gegensatz zu der reinen Supplementation mit Phosphat bindet Burosumab den im Überschuss vorhandenen Wachstumsfaktor FGF-23 und wirkt so dem renalen Phosphatverlust entgegen. Durch diese neuartige Therapie kann die Serumphosphatkonzentration im Blut wieder normalisiert werden, ohne zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zu führen, die mit einer Phosphatsubstitution assoziiert sind. Diese Normalisierung des höheren Phosphats ist die Voraussetzung für eine physiologische Phosphathomöostase.

Die Studie UX023-CL303, die die Grundlage der Bewertung durch den G-BA war, unterstreicht hierbei den beträchtlichen Zusatznutzen von Burosumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit XLH. Obwohl diese Patienten mitunter seit Jahrzehnten an einer chronischen Hypophosphatämie und den damit verbundenen Folgeerscheinungen gelitten haben und obwohl diese Patienten eine konventionelle Therapie teilweise über mehrere Jahrzehnte erhielten, wird durch die Behandlung mit Burosumab bereits innerhalb kurzer Zeit – wir sprechen hier über einen Zeitraum von wenigen Wochen – die Serumphosphatkonzentration ausreichend erhöht und auch langfristig im unteren Normbereich gehalten. Die dadurch erzielte ausreichende Versorgung des Körpers mit Phosphat wirkt sich direkt positiv auf den Gesundheitszustand der XLH-Patienten aus.

So fördert Burosumab die Ausheilung von Frakturen und Pseudofrakturen, die sonst nur selten oder auch gar nicht verheilen, und reduziert damit letztlich das Ausmaß der Osteomalazie. Die Studie hat anhand von validierten patientenrelevanten Endpunkten gezeigt, dass dies wiederum die Gehfähigkeit und die physische Funktion der Patienten signifikant verbessert und das Ausmaß der Steifheit signifikant reduziert. Wir begrüßen an dieser Stelle noch einmal die Anerkennung der patientenrelevanten Endpunkte Gehfähigkeit, physische Funktion und Steifheit in der Nutzenbewertung, die die Vorteile dieser Therapie ebenso unterstreichen.

Durch die Wiederherstellung der Serumphosphathomöostase modifiziert Burosumab bei Erwachsenen somit langfristig die reversiblen Folgeerscheinungen der XLH, hält das weitere Fortschreiten der Erkrankung auf und verbessert so die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Wir plädieren daher heute nochmals dafür, den patientenrelevanten Endpunkt Serumphosphat in der Nutzenbewertung von Burosumab zu berücksichtigen. Ich möchte hierbei noch einmal betonen, dass die Betrachtung der Langzeitdaten nach 96 Wochen Therapie von höchstem Interesse ist und alle Daten valide erhoben und dokumentiert wurden. Wir haben das in unserer Stellungnahme ausführlich aufgezeigt. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit an dieser Stelle und freue mich jetzt auf den weiteren Austausch. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Döb, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Döb hat gerade ausgeführt, dass die Patienten unter einem Bündel vielfältigster Symptome leiden, deshalb zunächst eine Wissensfrage: Wie ist die Krankheitsausprägung der XLH bei Erwachsenen üblicherweise? Welche Symptomatiken stehen dabei im Vordergrund? Sind alle erwachsenen Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig? Und dann der Punkt, den Herr Döb auch angesprochen hat – das zieht sich eigentlich durch alle Stellungnahmen –: Wie sehen Sie den Stellenwert des Serumphosphatwertes? Sie sagen alle, dass er ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Wir haben ihn in der Nutzenbewertung eher als Surrogatparameter angesehen und ergänzend dargestellt. Es gibt sicher Diskussionsbedarf, weil man trotz der wesentlichen Veränderungen bei dem Serumphosphat zwar selten bei einzelnen Morbiditätsendpunkten – –

Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN): Vielleicht kann ich aus Sicht der Nephrologie etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Professor Ketteler.

Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN): Diese Patienten sind furchtbar selten, aber diese Nephrokalzinose, die durch die Schwere der Hyperphosphaturie bei reinem Phosphatersatz gelegentlich zustande kommt, ist absolut patientenrelevant. Wir sehen eigentlich ein zusätzliches zweites Krankheitsbild, das aber einen ähnlichen Pathomechanismus hat, nämlich die onkogene Osteomalazie. Hier wird dieser FGF-23-Überschuss durch Tumoren des Knochens, meistens gutartige Tumoren, verursacht und bewirkt ein ganz ähnliches Krankheitsbild, nämlich eine schwere Hypophosphatämie. Diese Patienten entwickeln quasi eine ganz ausgeprägte Osteomalazie im Sinne einer letztendlich messbaren Osteoporose und werden häufig dadurch auffällig, dass die sich die Knochen brechen. Die haben schwere Frakturen, und diese Frakturen heilen schlecht. Dieses ebenfalls äußerst seltene Krankheitsbild kommt dann in den Fokus, weil die Patienten irrational niedrige Phosphatwerte haben, und dann muss man auf die Suche nach diesen meistens recht kleinen Tumoren gehen. Gerade im Erwachsenenbereich gibt es auch in der Nephrologie sehr wenig zahlenmäßig umfangreiche Erfahrungen, aber die Hypophosphatämie und die Hyperphosphaturie sind absolut patientenrelevante Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ketteler. – Herr Professor Oheim, bitte.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Vielen Dank. – Ich bin von Haus aus Orthopäde und Unfallchirurg. Wir sehen diese Patienten. Es ist klar, dass das eine Negativselektion ist, das heißt, wir sehen die Patienten mit Beschwerden, wir sehen nicht die, denen es gut geht und die uns nicht aufsuchen. Deshalb zu Ihrer anfangs gestellten Frage, ob alle behandlungsbedürftig sind: Dazu wäre meine Antwort: Zu einem bestimmten Zeitpunkt glaube ich das definitiv, ja. Es gibt Phasen – das kennen wir auch von anderen seltenen Erkrankungen, Knochenerkrankungen –, sogenannte Honeymoon-Phasen, wenn die aus dem

Wachstum heraus sind, dass die in der Lebensphase der maximalen Leistungsfähigkeit zwischen 20 und 40 Jahren vielleicht relativ wenig Beschwerden haben, dann aber doch immer mehr Beschwerden dazukommen. Wir sehen dramatische Verläufe bei jungen Patienten, wir sehen milde Verläufe bei älteren Patienten. Es ist sehr heterogen, aber wir sind auf jeden Fall sehr dankbar, dass es diese neue Option gibt, weil wir diese Patienten haben, die in der konservativen Therapie nicht zu führen sind. Das ist aufgrund von nicht heilenden Insuffizienzfrakturen, aufgrund von Knochenschmerzen, aufgrund von Muskelschmerzen etc. Die sind massiv eingeschränkt, wenn sie schwer betroffen sind. Das muss man auf jeden Fall sagen.

Zu der Frage mit dem Phosphat, bin ich ein wenig zwischen Baum und Borke. Ich verstehe Ihre Argumentation gut, dass das ein Surrogatparameter ist. Ich glaube, wir sind hier in der frühen Nutzenbewertung, und da muss man anerkennen, dass es Burosumab, also der FGF-23-Antikörper, erstmals schafft, das Serumphosphat zu normalisieren. Natürlich müssen wir im Verlauf zeigen können, dass das einen Unterschied macht, nämlich dass es diesen Patienten besser geht. Ehrlicherweise bin ich aber davon überzeugt, dass man das wird zeigen können. Jetzt haben Sie die 24-Wochen-Daten ausgewertet und zu Recht gesagt, mit Blick auf die funktionellen Ergebnisse scheint das nicht sehr belastbar. Da bin ich auch bei Ihnen. Aber, wie gesagt, das ist eine sehr frühe Bewertung, und die mittel- und langfristigen Daten sind schon gut. Die, glaube ich, werden auch überzeugend sein. Insofern würde ich da ein klares Ja sagen. Aus unserer Sicht, pathophysiologisch ist es extrem wichtig, den Phosphatwert zu normalisieren aus Sicht des Knochenbefundes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (MCW): Vielen Dank. – Ich kann eigentlich nahtlos anknüpfen und mich relativ kurzfassen, vielleicht in drei Punkten. Erst einmal zur Frage der Behandlungsnotwendigkeit und des Leidensdrucks: Tatsächlich sind die Patienten im mittleren Erwachsenenalter häufig relativ gut kompensiert und können gut kompensieren. Mit zunehmendem Alter werden die Beschwerden mehr, sowohl die sich aus der Erkrankung selbst ergeben als auch die Komplikationen, die sich aus der Langzeitsubstitution mit Phosphat ergeben. Das heißt, beides akkumuliert mit zunehmendem Alter. Insofern besteht für alle Patienten, die wir sehen – da knüpfe ich an das an, was Herr Oheim gesagt hat – tatsächlich ein bestimmter Therapiebedarf. Das ist im Prinzip auch schon der zweite Punkt.

Brauchen alle Patienten eine Therapie? Die, die uns aufsuchen, suchen uns auf, weil sie offensichtlich einen Behandlungsbedarf haben. Es gibt mutmaßlich Patienten, die ohne Therapie zurechtkommen. Wie groß deren Zahl ist, lasse ich einmal dahingestellt. Ob man denen etwas Gutes tun könnte, müssen wir auch dahingestellt lassen. Aber es gibt durchaus eine große Zahl an Patienten, die einen Behandlungsbedarf hat, sowohl – und das ist das, was Herr Professor Ketteler angesprochen hat – als Konsequenzdruck aus der langfristig nicht ganz optimalen Therapie und den Nebenwirkungen der Therapie mit der Phosphatsubstitution als auch durch eine unzureichende Versorgung bei defizienter Phosphatsubstitution.

Das bringt mich zum dritten Punkt, nämlich der Frage: Ist Phosphat ein guter Zielparameter? Das Serumphosphat ist für die Substitutionstherapie – ich lege mich einfach einmal fest – kein guter Zielparameter. Es ist für die Therapie mit dem Antikörper rein vom Pathomechanismus her durchaus ein adäquater Zielparameter zur Therapieüberwachung im ersten Schritt. Inwiefern klinische Symptome und der konkrete Patientennutzen mit dem Serumphosphat korrelieren, das ist tatsächlich etwas, was wir im Moment noch nicht abschließend beurteilen können, weil die bisherigen Studien traditionell, die zum Krankheitsverständnis alle unter Substitutionstherapie erfolgt sind, und unter der ist Phosphat kein gu-

ter Parameter. Unter der jetzigen Burosumab-Behandlung ist Phosphat ein guter Parameter, die Korrelation mit den funktionellen Endpunkten wird sicher die Zukunft ergeben. Aber im Moment ist es der beste, den wir haben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Seefried. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, GKV-SV, dann Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank für Ihre Ausführungen bislang. – Ich habe Ihren Stellungnahmen bisher zwei Sachen entnommen, die eine ist, dass nicht alle Patienten tatsächlich behandlungsbedürftig sind, sondern nur die Patienten, die symptomatisch sind, um es kurz zusammenzufassen. In der Studie war es so, dass nur Patienten mit Knochenschmerzen eingeschlossen waren, wobei das Anwendungsgebiet jetzt erst einmal weiter gefasst ist. Meine Frage ist allerdings: Wie sehen Sie den Stellenwert der bisherigen Standardtherapie? Ich habe es so verstanden, dass die Phosphatsubstitution der bisherige Standard ist. Herr Döb hat ausgeführt, dass die Patienten teilweise schon jahrzehntelang damit behandelt wurden. Jetzt ist die in der Studie ausgeschlossen gewesen. Wäre es nicht zumindest zum Beispiel für den Kontrollarm interessant gewesen, sich die Daten im Vergleich zur Phosphatsubstitution anzuschauen und zu schauen, wie Burosumab überhaupt im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard ist? Dazu würde mich Ihre Meinung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Wer möchte beginnen? – Herr Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (MCW): Die Schwierigkeit, die sich da ergibt, ist, dass es keinen einheitlichen Standard gibt, sondern dass es eine Substitutionstherapie ist. Es liegt in der Natur der Sache, dass die sehr individuell dosiert und ausgelegt wird. Das heißt, man wird keine standardisierte Kontrolltherapie bekommen. Die Substitutionsdosierungen sind sehr behandlerindividuell, nicht nur patientenindividuell, sondern behandlerindividuell, beruhen auf Erfahrungswerten. Die Spannweite dessen, wie viel substituiert wird, ist riesig. Das heißt, es gibt dafür bis heute keinen Standard. Man geht immer einen Grat zwischen einerseits Versuchen, möglichst viel Phosphat zuzuführen, und andererseits hat man das Risiko, all die Nebenwirkungen von der Nephrokalzinose über den Hyperparathyreoidismus bis hin zur Spinalkanalstenose durch die Knochenappositionen in Kauf zu nehmen. Das bekommt man in einer Studie nicht stratifiziert und nicht normalisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Seefried. – Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Von meiner Seite: Ich verstehe die Idee gut, und die scheint naheliegend. Es ist aber tatsächlich so, dass es im Erwachsenenalter keine standardisierte Substitution gibt. Es gibt noch nicht einmal eine standardisierte Empfehlung, dass jeder Erwachsene substituiert werden sollte. Common sense war bisher: bis abgeschlossenes Wachstum behandeln und dann schauen, wie die Situation ist. Es gibt da alles. Es gibt Patienten, die setzen das sofort ab, es gibt Patienten, die reduzieren und führen das weiter, es gibt Patienten, die führen das in der hohen Dosierung weiter. Deshalb ist das sehr uneinheitlich. Man kann sicherlich trotzdem überlegen, so einen Arm zu haben. Was Sie am Anfang gesagt haben, glaube ich auch, dass man nicht sagen kann, dass jeder Patient mit einer Phosphatdiabetesdiagnose behandelt werden muss. Nur, wie gesagt, zu uns kommen die symptomatischen, und dann ist es tatsächlich ähnlich wie bei den Kindern, dass man sagt: Wenn die nicht behandelt werden, versucht man das konventionell.

Dann gibt es verschiedene Dinge, auf die wir schauen: Beschwerden des Patienten, Mineralisationsstörungen, Röntgenbilder, Frakturen, Laborparameter und auch die Nebendiagnosen bzw. die Kontraindikationen. Wie ist es – das kann Professor Ketteler viel besser sagen – mit der Nephrokalzinose? Traue ich mich, bei einem symptomatischen Erwachsenen mit einer fortgeschrittenen Verkalkung der Niere noch weiter zu substituieren und das Phosphat weiter zu steigern? Wir hoffen, dass das Risiko mit der spezifischen Therapie viel geringer ist bzw. dass es kein Risiko gibt, was aber auch noch gezeigt werden muss. Aber insofern ist das wirklich sehr individuell. Man muss schauen, man muss mit dem Patienten besprechen, wen man vor sich hat. Ich glaube auch, dass man begründen muss, wenn man eine teure neue Antikörpertherapie verwendet, warum man die verwendet. Dann sind es ehrlicherweise entweder Kontraindikationen der konventionellen Therapie oder – und das ist in meiner Wahrnehmung der häufigste Fall –, dass die konventionelle Therapie nicht ausreicht, um die Frakturen zum Heilen zu bringen, um die Schmerzen zu lindern etc. Dann bin ich sehr froh, diese Option zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oheim. – Herr Professor Ketteler.

Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN): Ich bin insofern in einem Bias, weil ich wie Herr Oheim nur die Patienten sehe, bei denen die Standardtherapie nicht funktioniert, also, die Probleme haben, die Nierensteine oder eine Nephrokalzinose bekommen. Da ist der Fakt so: Je mehr Phosphat substituiert wird, desto größer wird die Phosphatkonzentration im Urin, und desto mehr wird dieses Verkalkungsrisiko angefacht. Deshalb wird zum Beispiel nach Nierentransplantationen, wo Patienten von der Dialyse mit hohen FGF-23-Spiegeln dann mit einer guten Niere plötzlich unheimlich viel Phosphat ausscheiden können – – Auch in dieser Situation sind Nierenverkalkungen assoziiert. Was ich nicht sagen kann, ist, wie viel Prozent oder wie viele Patienten mit diesem Krankheitsbild keine Probleme mit der Niere haben. Ich weiß nicht, wie hoch die Proportion derer ist, die ich sehe. Insofern kann ich zu der Breite des Problems keine Aussage machen. Aber bei denen, die mit Symptomen bei mir landen, ist die bisherige Standard- oder die konventionelle Therapie ein Trigger für dieses Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ketteler. – Herr Lenzen, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Lenzen: Ja, sie ist erst einmal soweit beantwortet. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert, KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe zwei Fragen, einmal zu den Phosphatbestimmungen; da ging es ein wenig durcheinander. Wann ist es sinnvoll, die überhaupt zu bestimmen? Es gibt hier Werte, die am Ende des Therapiezyklus sind, also kurz bevor die nächste Dosis gegeben wird, erhoben worden und manche in der Mitte. Was ist hier der relevante Wert? Ich kenne es aus dem therapeutischen Drug-Monitoring von Arzneimitteln, dass man eigentlich eher den Talspiegel bestimmt, also die Konzentration kurz vor der nächsten Medikamenteneinnahme.

Die zweite Frage, da es in der Nutzenbewertung doch eher auf die klinisch relevanten Endpunkte, die der Patient selber spürt, ankommen wird, da der Wert der Phosphatbestimmung nicht so ganz unumstritten zu sein scheint: Wann würde man unter einer Therapie mit Burosumab erwarten, dass tatsächlich eine Besserung hinsichtlich von Fatigue, Muskelschmerzen, Muskelsteifigkeit auftritt? Ist das etwas, was man tatsächlich nach 24 Wochen schon erwarten kann, oder doch eher etwas, wobei etwas länger therapiert werden muss? Wie sind da die Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte beginnen? – Jetzt lassen Sie sich gegenseitig den Vortritt. Eben hat Herr Seefried begonnen, jetzt ist Herr Oheim dran. Hamburg first, dann kommt Würzburg und dann machen wir als Letztes wieder Herrn Ketteler.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Sehr gut, so machen wir es. – Ganz kurz zum Phosphatwert: Aus meiner Sicht bin ich pathophysiologisch bei Ihnen, dass der Talspiegel, das heißt, der Wert nach vier Wochen vor der nächsten Gabe, der spannende ist, weil wir da sehen, ob wir es schaffen, die Patienten über die Zeit im unteren Normbereich zu halten. Nichtsdestotrotz ist der Zweiwochenwert gerade bei der Einstellung wichtig, weil wir keine Hyperphosphatämie haben wollen. Wir wollen die Patienten nicht überdosieren und den Phosphatwert praktisch physiologisch halten. Deshalb ist es für die Einstellung wichtig, dass man nach zwei Wochen und nach vier Wochen schaut. Wenn die Patienten eingestellt sind und ihre Dosis haben, kann man aus meiner Sicht den Vierwochenwert nehmen, um zu schauen, ob sie gut versorgt sind.

Bei dem anderen kann ich Ihnen nur zustimmen. Es ist genau so: Wenn wir in dieser Studie – die Patienten waren im Median 40 Jahre, also 40 Jahre eine angeborene Phosphatstoffwechselstörung – dann 24 Wochen behandeln, ist nicht wirklich anzunehmen, dass sich das so dramatisch ändert. Wir sehen aber in den weiterlaufenden Daten nach 48 und 96 Wochen, dass sich die Daten, gerade auch die funktionellen Daten, weiter verbessern. Wir brauchen diese Studien mit dem längeren Behandlungszeitraum auf jeden Fall. Ich bin überzeugt, dass die die Daten liefern und zeigen können, dass das auch einen funktionellen Unterschied macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Seefried und dann Herr Ketteler.

Herr Dr. Seefried (MCW): Ich kann es kurz machen. Tatsächlich ist es genau so. Wir müssen vermeiden, dass wir eine Hyperphosphatämie haben, daher der frühe Bestimmungszeitraum, am Ende des Dosierungsintervalls nicht komplett aus dem Normbereich herausrutschen. Die Bestimmung nach zwei Wochen ist insofern ein sinnvoller Kompromiss, als man da noch relativ weit oben ist und genau die Hyperphosphatämie vermeidet, rein von der Halbwertszeit her. Wenn man die Dosiskurven, die Pharmakokinetik anschaut, ist man nach zwei Wochen noch nahezu genauso hoch wie nach drei Tagen. Man stellt damit sicher, dass man nicht die Komplikationen und Risiken einer Hyperphosphatämie unter der Therapie in Kauf nimmt. Man kann aus dem langfristig gemittelten Zweiwochenmittelwert, glaube ich, schon gut absehen, wo sich der Patient einpendeln wird. Stichwort Langzeittherapie. Genau nach 24 Wochen sieht man erste Erfolge. Aber bei einer lebenslang akquirierten Einschränkung, einem lebenslang skelettal akquirierten Defizit dauern die Umbauvorgänge natürlich länger. Man sieht, wie die Studien jenseits der 24 Wochen zeigen, dass die Verbesserung deutlich länger braucht, bis sie einen Endpunkt „?“ irgendwann erreicht. Aber jedenfalls ist dieser Prozess, diese Verbesserung nach 24 Wochen nicht am Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Seefried. – Herr Professor Ketteler, Sie haben genickt bei dem, was die Vorredner gesagt haben. – Herr Ketteler, bitte.

Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN): Ich habe nicht viel hinzuzufügen. – Ich halte die Phosphatmessungen, wie die durchgeführt werden, generell für sehr robust. Da hat man sicherlich kein Problem. Auch ich denke, dass der Talspiegel der wichtigste ist. Ich habe eine Patientin, die von der Kindheit-/Jugendbetreuung auf den Vierwochenrhythmus übernommen wurde, die nach zweieinhalb Wochen etwa wieder beginnende und zunehmende muskuloskelettale Beschwerden beklagt hat. Hier wollte ich bei einem der nächsten Termine den Zwei- und Vierwochenwert abnehmen, um für mich zu schauen, ob hier

eine – ich sage jetzt einmal – weitgehende Korrelation mit einem überproportionalen Phosphatabfall besteht. Dazu kann ich noch nichts sagen, das ist auch nur ein Fall. Aber im Grunde genommen stimme ich mit den Vorrednern komplett überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich jetzt einmal Frau Wenzel-Seifert: War Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Miesevic-Kallenbach von der FB Med.

Frau Miesevic-Kallenbach: Danke schön. – Ich habe Fragen an das Team von Kyowa. Sie haben uns mit der Stellungnahme die Information gegeben, dass die relativen Risiken, die Sie für das Dossier nachberechnet hatten, nicht adjustiert waren. Da würde ich gerne fragen, inwiefern Sie überprüft haben oder ob Sie überprüft haben, ob die Stratifizierungsvariablen einen Einfluss auf die relativen Risiken haben.

Meine andere Frage bezieht sich auf die ANCOVA-Analysen. Wir hatten darauf hingewiesen, dass die für die EMA durchgeführt wurden. Mich interessiert: Was zeigen die ANCOVA-Analysen? Zeigen die auch statistisch signifikante Unterschiede, wo die GEE-Analysen welche zeigen konnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Döß.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Frau Kallenbach, für die Frage. Ich würde hier an meine beiden Kollegen übergeben, an Frau Katzenmaier bzw. Herrn Schmidt, der das sehr dezidiert für das ANCOVA-Modell beantworten kann.

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

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Zu den relativen Risiken möchte ich kurz ergänzen, bevor ich an Herrn Schmidt abgebe. Wir haben im Dossier die nicht adjustierten dargestellt. Zusätzlich sind in den Tabellen im Modul V die adjustierten relativen Risiken enthalten. Wenn man diese vergleicht, sind die eigentlich bei den meisten Endpunkten sehr ähnlich und unterscheiden sich in der Aussage des Ergebnisses nicht. Bezüglich der ANCOVA-Analysen würde ich an Herrn Schmidt übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Katzenmaier. – Herr Dr. Schmidt.

Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin): Bezüglich der ANCOVA-Analysen: Es wurden zusätzlich zu den GEE-Analysen von der EMA ANCOVA-Analysen unter der Angabe gefordert, dass die Annahme der Normalverteilung bei den GEE-Modellen zweifelhaft ist. GEE-Modelle verlangen keine Annahme der Normalverteilung, insofern ist die Frage eigentlich nicht ganz berechtigt gewesen. Aber die ANCOVA-Analysen wurden trotzdem durchgeführt und nach meinem Wissen sind die Ergebnisse nicht stark verschieden von den GEE-Modellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kallenbach, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Miesevic-Kallenbach: Ich würde gerne bezüglich der ANCOVA-Analysen ein wenig nachhaken. Was heißt „nicht stark unterschiedlich“? Sie hatten in den Stellungnahmen dargelegt, dass die Normalverteilung gegeben war, also die ANCOVA-Analysen wären dann adäquat gewesen. Vor diesen Ausführungen hat es mich verwundert, dass sie trotzdem nicht beigefügt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin): Die GEE-Analysen berücksichtigen letztendlich die Messwiederholungen in den Daten auf eine sehr flexible Art und Weise. Man kann die Kovarianzmatrix so gestalten, dass das eine Abhängigkeit berücksichtigt, die über die ANCOVA-Analyse einfach nicht möglich ist. Insofern sind die GEE-Analysen hier tatsächlich zu bevorzugen, gerade gegenüber den ANCOVA-Ergebnissen. Ich gehe davon aus, dass deshalb letztendlich wirklich auf die GEE-Analysen eingegangen wurde und nicht auf die ANCOVA-Ergebnisse, zumal sich die Ergebnisse nicht stark unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Katzenmaier ergänzend.

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Das, was Herr Schmidt gesagt hat, kann ich nur bestätigen. Bei den beiden Analysen – ich habe nicht für jeden Endpunkt die exakten Zahlen in Erinnerung – aber an der Aussage hat sich durch die beiden Analysen nichts unterschieden. Man hat immer noch die gleiche Aussage erhalten, und das wurde letztendlich im Zulassungsprozess so durch die EMA anerkannt. Da hier keine abweichenden Ergebnisse vorhanden waren, haben wir diese auch nicht zusätzlich dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kallenbach, okay jetzt oder noch eine Nachfrage?

Frau Miesevic-Kallenbach: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Kobza vom IQWiG und dann Herrn Lenzen vom GKV-SV. – Herr Kobza, bitte.

Herr Dr. Kobza: Ich habe eine Frage an den pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Sie hatten im damaligen Burosumab-Verfahren, in dem es um Kinder und Jugendliche ging, eine Routinedatenanalyse angeführt. In der Analyse wurden auch Zahlen für Erwachsene ausgewiesen, die deutlich höher liegen als die von Ihnen veranschlagten Zahlen. Sie haben die Analyse nicht herangezogen und dies in Ihrer Stellungnahme damit begründet, die Analyse sei zur Abschätzung der Prävalenz von XLH zwar bei Kindern geeignet, jedoch nicht bei Erwachsenen. Können Sie uns dafür eine nachvollziehbare Begründung liefern? In der Stellungnahme haben wir sie nicht gefunden.

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

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Kobza, für die Frage. In der Tat haben wir uns entschieden, für die Erwachsenenpopulation auf eine andere epidemiologische Untersuchung zurückzugreifen, und zwar ist es die Untersuchung von Hawley et al., die Ende 2019 erschienen ist. Um das noch einmal ein wenig in den Kontext zu rücken: Es ist so, dass bei der Krankenkassendatenanalyse auf ICD-10-Codes zurückgegriffen wurde. So macht man das, Sie kennen das sicherlich alles. Insofern entsteht hier eine gewisse Unsicherheit, was das Thema der Codes selber angeht. Da wir uns im Bereich einer seltenen Erkrankung befinden, können wir letztendlich nicht sicherstellen, ob die Codes auch – ich sage es einmal so, bitte niemand falsch verstehen an der Stelle – richtig verwendet wurden.

Insofern haben wir gesagt, dass – – Zumindest zum damaligen Zeitpunkt war es die beste Evidenz, die wir im Kontext der Versorgung hier in Deutschland finden konnten.

Wir haben uns dann aber für den Erwachsenenbereich entschieden und gesagt: Okay, es gibt diese neue Evidenz von Hawley, die sozusagen noch einen Schritt weitergeht. Das ist auch eine Datenbankanalyse aus englischen Krankenkassendaten, so nenne ich es jetzt einmal, aus dem NHS-System mit den sogenannten Reedcodes, die dort verwendet werden, in Kombination mit den Laborparametern, also dem Phosphatparameter, der hier entsprechend noch einmal korreliert wurde. Da hat man festgestellt, dass die Prävalenz bei den Erwachsenen tatsächlich eine niedrigere ist, zumindest in diesem Kontext. Wir sehen auch hier in Deutschland, wenn wir uns die Kinderpopulation noch einmal anschauen, dass wir uns eher am unteren Ende der epidemiologischen Prävalenz befinden. Wir hatten bei den Kindern schon gesagt 1 : 60.000, aus der Arbeit von Rafaelsen. Das scheint sich jetzt, zumindest was aus diesen epidemiologischen Daten von Hawley herauskommt, zu bestätigen. Insofern haben wir uns damals entschieden und gesagt, okay, das sind jetzt neuere Daten, die gehen eher in diese Richtung und insofern würde das möglicherweise mit dem, was die Kliniker wegen der Behandlungsbedürftigkeit der Patienten angesprochen haben – – Es gibt offensichtlich einen Teil der Patienten, die am Ende nicht behandlungsbedürftig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Döβ. – Herr Kobza, okay?

Herr Dr. Kobza: Ja, vielleicht noch ein kurzer Punkt dazu: Bei der Hawley-Studie, die Sie herangezogen haben, sieht man, dass es dort unterschätzende Faktoren gibt, was die Patientenzahl angeht, das heißt, sowohl etwas, was die Autoren dazu genannt haben als auch die in unserer Bewertung vor dem Hintergrund. Sie haben auch die Unsicherheit bei ICD-10-Codes und Analysen, die damit verbunden sind, angesprochen. Letztlich war es so, dass in Ihrer Analyse zwar ICD-10-Codes herangezogen wurden, aber davon ausgegangen wurde, dass von denjenigen, die den Code E 8330 haben, etwa 80 Prozent auch eine XLH haben. Für die Kinder haben Sie das damals angeführt, für die Erwachsenen sehe ich da keine so großartig andere Situation. Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, da können eventuell noch weitere ICD-10-Codes berücksichtigt werden. Dann würde das sogar dafür sprechen, dass man bei einer noch höheren Zahl landen könnte. Also letztlich hat es uns etwas gewundert, dass Sie dieser Unsicherheit nicht Rechnung getragen haben, indem Sie gesagt haben: Okay, wir ziehen zusätzlich diese Routinedatenanalyse heran, um eine entsprechende Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszuweisen.

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

Herr Dr. Döβ (Kyowa Kirin): Vielleicht noch ganz kurz: Das ist sicherlich eine Sache, die wir an dieser Stelle möglicherweise nicht gemacht haben. Ich sage es einmal so: Wir haben in dieser Richtung einige Marktuntersuchungen durchgeführt, die eher die Patientenzahl wiedergeben, die wir im Dossier genannt haben. Ich will aber nicht ausschließen – und das ist auch der Punkt, auf den Sie letztlich anspielen –, zu sagen, dass die Indikation selber auf die Erwachsenen-XLH-Patienten abzielt. Damit wäre faktisch zunächst einmal keine Einschränkung vorhanden. Das sehen wir in dieser Indikation tatsächlich nicht so. Aber ich glaube, mein Kollege Maessen wollte noch ergänzen.

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

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Es gibt noch einige Limitationen, wenn man sich die Evidenzgeschichte der XLH und die Epidemiologie über die letzten zehn Jahre anschaut. Da ist heute viel mehr Awareness da, als es früher jemals gewesen ist. Aber die höchsten und sichersten Aussagen kann

man aus den Studien ziehen, in denen Patientenkollektive mittels PHEX-Gen-Analyse beispielsweise tatsächlich als bestätigte XLH-Patienten herausgekommen sind. Das ist ausschließlich in pädiatrischen Populationen der Fall, sodass wir im Moment damit leben müssen, wie es bei den erwachsenen XLH-Patienten in Ermangelung allgemein verfügbarer Daten zur genetischen Verteilung wirklich ist. Das ist etwas, was man in Zukunft noch näher beleuchten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maessen. – Dann habe ich jetzt Herrn Lenzen vom GKV-SV. – Bitte schön, Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Danke schön. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Nutzenbewertung wird sowohl für Morbidität als auch für Sicherheitsendpunkte eine – Zitat – „enorm hohe Anzahl an Abweichungen in den Studienunterlagen“ kritisiert. In der schriftlichen Stellungnahme konnte ich das aufgrund Ihrer Angaben zumindest für den Six-Minute-Walking-Test soweit nachvollziehen, wobei das Ergebnis nicht besonders robust zu sein scheint, wenn Änderungen im Baselinewert von einem einzigen Patienten dazu führen, dass die statistische Signifikanz nicht mehr gegeben ist. Aber es wird weiterhin eine hohe Anzahl von Abweichungen bei den Sicherheitsendpunkten kritisiert. Es wird dargestellt, dass für mehrere Endpunkte Änderungen nach Datenbankschluss und somit auch nach Data-Cleaning vorgenommen wurden und Inkonsistenzen in den Studienberichten zu unterschiedlichen Datenschnitten resultieren. Insgesamt stellt die Nutzenbewertung fest, dass dadurch die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse geschwächt ist. Können Sie hierzu einmal Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Döß, bitte.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Lenzen, für die Frage. – Ich denke, Ihnen werden jetzt verschiedene Kollegen antworten. Ich möchte noch kurz etwas zur Einordnung des Six-Minute-Walking-Tests und der Datenkorrektur – Sie haben es angesprochen – sagen. Wenn wir uns diese Daten anschauen, ist es sehr ungewöhnlich, dass ein an XLH erkrankter Patient an Baseline, der schon eine schwere Erkrankung hat, in sechs Minuten 860 Meter gehen kann. Da muss man sich aus Plausibilitätsgründen überlegen, inwieweit eine Korrektur hier tatsächlich gerechtfertigt ist, und unseres Erachtens ist das so, weil dieser Patient 8,6 Kilometer pro Stunde laufen würde. Das entspricht schon einem leichten Joggen. Ich halte es, ehrlich gesagt, schon allein aus diesen genannten Gründen für korrekturebedürftig, und das ist auch entsprechend gemacht worden. Ich glaube, zu den unerwünschten Ereignissen kann Frau Katzenmaier noch entsprechende Ausführungen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Katzenmaier.

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Zu den unerwünschten Ereignissen möchte ich sagen, dass es sich hierbei lediglich um numerische Abweichungen handelt. Die Aussage der Ergebnisse und auch die Signifikanz ändern sich dadurch nicht. Also, wir haben nach wie vor keinen signifikanten Unterschied, wenn man sich den Burosumab-Arm und den Placeboarm anschaut. Diese Veränderungen oder die Änderungen dieser unerwünschten Ereignisse sind auf diese Datenbereinigung zurückzuführen. Das hatten wir in der Stellungnahme noch einmal adressiert, die kontinuierlich durchgeführt wurde. Daher sind auch diese unterschiedlichen Angaben entstanden. Wie gesagt, an der Aussage des Sicherheitsprofils von Burosumab ändert sich aber dadurch definitiv nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Katzenmaier. – Jetzt habe ich noch Herrn Maessen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich würde gern zu dem Thema Sechs-Minuten-Gehtest noch kurz ergänzen, dass bei diesem Patienten, um den es da geht – – Der hatte zu dem Baselinetest diesen Wert, der sehr schwierig nachzuvollziehen ist und eigentlich nur auf einem Fehler beruhen kann. Der hatte aber in seiner Run-In-Untersuchung zuvor einen Wert, der weit unterhalb dieser Normwerte lag, ich glaube von 460 Metern, die er an Gehstrecke innerhalb dieser sechs Minuten zurücklegen konnte, was nach menschlichem Ermessen dafür spricht, dass es sich um Erhebungsfehler handelt. Das muss man schon berücksichtigen, wenn die Kommutation nur aufgrund dieses einen Wertes signifikant ist. Die ist, glaube ich, ein bisschen schwieriger. Wenn man den vermeintlichen 860-Meter-Weg berücksichtigt, dann wird es nicht signifikant. Ich glaube, gerade das Herausstreichen dieses Wertes macht das Ergebnis besser und plausibler; das möchte ich schon betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maessen. – Herr Lenzen, Frage beantwortet oder nicht?

Herr Dr. Lenzen: Noch nicht so ganz. Also, wie gesagt, das mit dem Six-Minute-Walking-Test, wenn da ein grob inplausibler Wert festgestellt wurde, das kann ich nachvollziehen. Aber noch einmal zu den unerwünschten Ereignissen: Wie kommt es, dass in den Studienberichten – es ist schön, dass sich dadurch die Signifikanz und grundsätzliche Aussagekraft nicht ändert – überhaupt zu diesen Änderungen? Ich kann mir das so schwer vorstellen, dass dann zwischen den unterschiedlichen Datenschnitten oder Versionen des Studienberichtes auf einmal unterschiedliche Ergebnisse dastehen. Das Data-Cleaning müsste doch schon vorher stattgefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Katzenmaier.

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Wie gesagt, dieses Data-Cleaning fand kontinuierlich statt, das heißt, nach Woche 24, nach Woche 48 und nach Woche 96. Wie ich schon gesagt habe, die Signifikanz ändert sich dadurch nicht. Uns liegt nicht zu jedem unerwünschten Ereignis die Information vor, welche Änderungen das waren. Insgesamt beeinflusst das aber das Gesamtbild nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen, okay?

Herr Dr. Lenzen: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Frage oder Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für die für uns doch sehr wichtigen Patienten Reported Outcomes Mittelwertdifferenzen mit Hedges'-g-Analysen eingereicht – teilweise gibt es da einige Unstimmigkeiten hinsichtlich des Zeitpunktes, aber jedenfalls sind sie eingereicht worden. In einem Fall ist die Hedges'-g-Schwelle nur sehr knapp verfehlt worden. Wir haben seitens des neuen Methodenpapiers des IQWiG, der Version 6.0, die Möglichkeit, uns Responderanalysen mit der Responder Schwelle 15 Prozent anzuschauen. Insbesondere dann, wenn wie in diesem Fall für die Tests keine validierten MIDs vorliegen, ist das ersatzweise möglich. Ich wollte anfragen, ob es Ihnen möglich ist, diese zeitnah nachzureichen.

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

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert, für die Frage. Hier würde ich zunächst an den Kollegen Schmidt weiterleiten. Grundsätzlich, wenn uns das möglich ist, können wir solche Daten sicherlich nachreichen.

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

Herr Dr. Schmidt (Kyowa Kirin): Die Responderanalyse mit einer Schwelle von 15 Prozent wird ausdrücklich als Alternative angeboten, also nicht in dem Methodenpapier. Es spricht erst einmal nichts dagegen, die zu rechnen und nachzureichen. Allerdings gehe ich nicht davon aus, dass das nun einen signifikanten Unterschied zu der Bewertung mit dem Hedges'g machen wird. Aber natürlich spricht nichts gegen eine Nachreichung in dem Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, okay. Es liegt natürlich im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers, ob er es einreichen will oder nicht. Das war nur eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Ich würde es auch als Angebot werten; ob man ein Angebot annimmt oder nicht, das ist immer Ihre Sache. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Noch eine Frage an den Hersteller, aber eher zur grundsätzlichen Studienplanung: Es fällt auf, die Patienten sind teilweise schon schwer betroffen, teilweise auch nicht, sind schon länger betroffen, haben durchaus relevante Einschränkungen in ihrem Alltag. Wir haben gerade diskutiert, dass das Serumphosphat einige Schwierigkeiten in der Aussagesicherheit nach sich zieht. Die Frage ist: Warum haben Sie in der Studie nicht auch die Lebensqualität erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Herr Döß, bitte.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Lenzen, auch für diese Frage. – Hier gebe ich zunächst Frau Katzenmaier und wahrscheinlich auch an Dirk Maessen weiter.

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

Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin): Das stimmt, die Lebensqualität wurde hier nicht erhoben, dafür wurden andere patientenberichtete Endpunkte erhoben, die auch die Krankheitsschwere ermitteln. – Soweit meine Aussage dazu. Herr Maessen kann vielleicht noch ergänzen.

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

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich denke, die Erhebung der allgemeinen Lebensqualität ist sicherlich etwas, was man in der Zukunft noch machen sollte; da stimmen wir Ihnen zu. Ich denke, es ist sinnvoll, hier auf laufende klinische Projekte auch in Deutschland zu verweisen, in denen genau solche Daten erhoben werden. Einer aus der Gruppe kann dazu sicherlich noch mehr sagen. Das sind schon wichtige Fragen. Für mich ist es aber genauso wichtig – Sie haben die 24 Wochen mehrfach angesprochen –, dass es leicht zu einer chronisch progressiven Erkrankung in einem relativ kurzen Zeitraum kommen kann, insbesondere bei den funktionellen Parametern, die sicherlich mit der Lebensqualität sehr stark korrelieren, die weiteren Verläufe der Datenschnitte nach 48 und 96 Wochen anzuschauen. Diese Patienten wurden übrigens alle nach Abschluss der Studie nach den 96 Wochen in Follow-up-Studien weiter beobachtet, um hier weitere Evidenz über die Zeit zu gewinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maessen. – Jetzt habe ich Frau Helfert, PatV.

Frau Helfert: Eine Frage an Herrn Professor Dr. Oheim: Sie schreiben in der Stellungnahme, dass Sie dafür plädieren, die Studie UX023-CL304 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Könnten Sie uns das noch einmal näher erläutern?

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

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Sehr gern. – Die Gründe, warum nur die 303 herangezogen wurde, sind klar dargelegt. Aus meiner Sicht ist die 304-Studie so wichtig, weil sie das Wirkpotenzial dieses Antikörpers in dieser sehr kurzen Zeit zeigt. Wir als Osteologen glauben oder sind davon überzeugt, dass vor allem Beschwerden des Bewegungsapparates der unteren Extremität viel mit der Mineralisationsstörung zusammenhängen, also weicher Knochen, der unter Last nachgibt; das macht Schmerzen, das macht Insuffizienzfrakturen, das macht Gelenkfehlstellungen, das macht dann Arthrosen etc. Also, diese Mineralisationsstörung des Knochens ist ein fundamentales Problem aus orthopädisch-unfallchirurgisch/osteologischer Sicht.

In dieser Studie konnte gezeigt werden – also kleine Fallzahl, 10 Patienten –, dass innerhalb dieser kurzen Zeit in 24 Wochen das Mineralisationsdefizit um die Hälfte gesenkt werden konnte, sprich: Wir haben mineralisierten Knochen und nicht mineralisierten Knochen, und nach der Behandlung mit Burosumab ist der nicht mineralisierte Knochen zur Hälfte mineralisiert. Das zeigt aus unserer Sicht, dass dieser Pathomechanismus, warum wir sagen, Phosphat ist wichtig – – Phosphat ist für die Mineralisation wichtig. Dass das bei der Verbesserung der Mineralisation gut hilft, zeigt diese Studie anhand kleiner Fallzahl. Mir ging es dabei um den Wirkmechanismus, um zu zeigen, dass das ein potentes Medikament ist und genau, wenn wir diese Fragestellung haben, uns das sehr helfen kann. – Das war meine Idee dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Oheim. – Frau Helfert, ist das okay?

Frau Helfert: Das ist soweit beantwortet. – Kann ich noch eine Frage anschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Helfert: Dann fände ich es interessant – – Das ist eine Frage an die Kliniker, das kann Herr Dr. Seefried oder vielleicht auch Herr Professor Dr. Oheim beantworten, auch der Pharmaunternehmer hatte etwas dazu geschrieben: Inwieweit sehen Sie eine Zielerreichung des Phosphatwertes im unteren Normbereich als korrekt oder adäquat an? Dazu gab es auch Veränderungen im Laufe der Burosumab-Therapie. Das fände ich noch interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte? – Herr Seefried? – Sie haben sich zuerst bewegt.

Herr Dr. Seefried (MCW): Vielen Dank für die Frage. Tatsächlich wissen wir das nicht abschließend, aber wir können davon ausgehen – – Man kann lange über Phosphatversorgung sprechen, aber die Phosphatversorgung in unseren westlichen Ländern ist ohnehin überdurchschnittlich hoch, und damit sind auch Normwerte, die wir haben, eher hoch angesiedelt. Das heißt, wir können im Moment davon ausgehen, dass für den Organismus tatsächlich ein Angeben in dem unteren Normbereich ausreichend ist, um eine suffiziente Phosphatversorgung zu gewährleisten. Das knüpft im Prinzip an diese Studie an, die gerade angesprochen wurde, die 304, was Ralf Oheim schon gesagt hat. Offensichtlich reicht das, und die Studie zeigt, dass wir damit tatsächlich dieses Mineralisationsdefizit doch relativ effizient

und geradlinig ausgleichen können. Das heißt, es kommt in relativ überschaubarer Zeit zu einer Kompensation des Mineralisationsdefizits. Wenn man diese beiden Datenpunkte zusammennimmt, können wir mit Stand heute davon ausgehen, dass ein Anheben in den unteren Normbereich durchaus dahin gehend suffizient ist. Es wird wesentlich sein, das zukünftig zu korrelieren, wirklich mit weiteren Lebensqualitätsdaten. Herr Maessen hat das schon angesprochen. Diese Untersuchungen sind unterwegs, wie es damit unter der Stabilisierung des Knochens zu einer Verbesserung der Funktionalität und letzten Endes in der Konsequenz auch in der Lebensqualität kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Oheim, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Oheim (UKE): Ich wollte vielleicht ergänzend dazu noch einmal klarmachen: Die neue Therapie mit Burosumab ist tatsächlich ein Paradigmenwechsel. Ich glaube, wir würden alle sagen, dass es gut ist, wenn der Phosphatwert grundsätzlich im physiologischen Bereich liegt. Mit der konventionellen Therapie, das heißt mit der Phosphatgabe, erreichen wir das kaum. Wenn wir das als Ziel ausgeben würden, dann würden wir so viel Phosphat geben müssen, dass wir damit den Patienten massiv schädigen, vor allem die Niere schädigen. Wir haben die hohen FGF-23-Werte, das Phosphat läuft immer wieder durch die Niere, und je mehr wir oben hineinkippen, desto mehr läuft durch die Niere. Wenn wir jetzt aber ein Medikament haben, das spezifisch diesen Treiber dieses Mühlrades bremst, dann wird es realistisch, und dann können wir in den physiologischen Bereich kommen. Unsere Annahme ist, dass physiologische Serumphosphatwerte gut sind. Das ist mit Burosumab erstmals möglich, ohne diese hohen Phosphatdosen geben zu müssen. Damit ist das sicherlich die erste Idee, dass sich das auf viele Dinge positiv auswirkt, wenn man es schafft, den Phosphatwert im physiologischen Bereich zu halten. Das ist die Grundannahme, und das war vorher nicht wirklich möglich, aber es sollte auch keiner versuchen, weil man dann wirklich die Niere schädigt. Das ist, glaube ich, so ein bisschen, warum das mit Burosumab anders ist, was vorher unter konventioneller Therapie kein Ziel war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Oheim. – Herr Professor Ketteler, das Stichwort Niere ist gefallen. Da schaue ich ganz fixiert in Ihre Richtung. Ergänzungen oder alles korrekt? Oben hineinkippen, durchlaufen, unten wieder raus.

Herr Prof. Dr. Ketteler (DGfN): Wenn zu viel unten rauskommt, ist es auch schlecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Umso älter wir werden, umso größer ist das Problem. – Okay. Nichts hinzuzufügen. – Frau Helfert, Frage beantwortet? – Danke. – Dann habe ich jetzt noch Herrn Maessen.

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): Ich würde gerne bezüglich der Frage von Frau Helfert noch kurz ergänzen. Das ist genau die Diskussion, die wir gerade hatten, wann der Phosphatspiegel gemessen wird, was notwendig ist, um die Sicherheit für den Patienten zu optimieren. Es ist im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der EMA sehr stark herausgekommen, dass der Phosphatwert im unteren Normbereich eingestellt werden soll, um alle möglichen Risikokonstellationen, die zu einer erhöhten Phosphatkonzentration, erst im Serum, später auch im Urin führen, zu vermeiden. Das ist ein Sicherheitsfaktor, der versucht, diese Balance aufrechtzuerhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maessen. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Keine? – Nein. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – ich nehme an, Herr Döb, Sie machen das – die Möglichkeit geben, die zurückliegende exakt eine Stunde noch einmal im Wortprotokoll zu rekapitulieren und mit Unterstreichungen

und Gelbungen die wesentlichen Punkte hervorzuheben. Dann können wir die Anhörung beenden. – Herr Döß, bitte schön.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Möglichkeit und danke auch an die Diskutanten für die Diskussion, die wir führen konnten. Wir haben in der kurzen Zeit doch viele Punkte aufgegriffen, auch von den Klinikern viel gehört, was das Thema Behandlungsbedürftigkeit angeht, Serumphosphat. Herr Kobza, mit Ihnen konnten wir noch einmal das Thema der Zielpopulation diskutieren. Herr Lenzen hat die Punkte unerwünschte Ereignisse, Six-Minute-Walking-Test noch einmal diskutiert. Ich glaube, dazu konnten wir einiges sagen. Frau Helfert, vielen Dank an Sie, noch einmal die 304-Daten als wesentlichen Parameter nachzufragen. Wir müssen – das Angebot geht jetzt an Frau Wenzel-Seifert – noch einmal diskutieren – dazu würden wir uns im Nachgang mit dem Gemeinsamen Bundesausschusses kurz abstimmen –, wie eine mögliche Nachreichfrist ist.

Insofern will ich zusammenfassen: Wir haben mit Burosumab einen Wirkstoff in der Versorgung der betroffenen XLH-Patienten, der – das haben wir in überragender Weise ausreichend diskutiert – auch die Phosphathomöostase wiederherstellen kann, als Voraussetzung sozusagen der Wiederherstellung der funktionellen Aspekte dieser Patienten. Ich will auch noch einmal auf den Umstand eingehen, dass wir die Daten zum Datenschnitt 48 und 96 Wochen zur Auswertung tatsächlich heranziehen sollten. Wir haben auch über den Fakt der Datenkorrektur ausführlich diskutiert. Ich will noch einmal sagen, dass aus Plausibilitätsgründen ein schwer erkrankter Patient mit XLH mit einer Wahrscheinlichkeit – ich sage das einmal tatsächlich – gegen Null nicht in der Lage ist, eine so lange Gehstrecke zurückzulegen. Also, das nur als Anregung für die weitere Diskussion im Unterausschuss. Daraus folgernd ergibt sich im patientenrelevanten Endpunkt des Six-Minute-Walking-Tests auch eine signifikante Verbesserung, wie sie in den Datenschnitten 48 und 96 Wochen entsprechend korrigiert werden und unserer Ansicht nach damit eingehend ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Betroffenen. Noch einmal die ausdrückliche Bitte, das zu berücksichtigen.

Zur Serumphosphatkonzentration als primären Endpunkt der Studie 303 möchte ich auch noch kurz Stellung nehmen. Wir haben in der Studie gesehen, dass über 92 Prozent oder fast 92 Prozent der Erwachsenen mit XLH bereits eine Phosphatsupplementation von mindestens einem Jahr vor Studienbeginn erhalten haben. Es wiesen alle Studienteilnehmer trotzdem eine chronische Hypophosphatämie und die damit assoziierten charakteristischen Folgeerscheinungen der XLH-Erkrankung auf. Unserer Meinung nach wird das Nichtansprechen, insbesondere bei dem Vergleich der Serumphosphatkonzentration bei diesen Patienten, die unmittelbar vor Studienbeginn noch einmal eine Phosphatgabe erhielten, und den Studien, die kein Phosphat zu sich nahmen, deutlich.

All die diskutierten Parameter und Dinge, die wir jetzt hatten, zeigen für uns sehr deutlich, dass Serumphosphatkonzentration im Blut der Parameter zur Einstellung der Patienten – – Das haben die Kliniker bestätigt, es ist ein Paradigmenwechsel in der Form der Behandlung dieser Patienten erfolgt. Den im Falle der XLH-patientenrelevanten primären Endpunkt der Phosphatkonzentration im unteren Normlevel bitten wir aus den hier diskutierten Gründen zu berücksichtigen. – Das war meine Zusammenfassung. Vielen Dank an alle Beteiligten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Döß, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an Ihr Team und an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Nur eine Anmerkung: Wenn Sie noch die von Frau Wenzel-Seifert angesprochenen Daten nachreichen wollten, dann bitte bis Montag in einer Woche, weil wir danach sofort in die AG und in die Unterausschussberatung gehen, wo wir ein ganz enges Zeitfenster haben. Herzlichen Dank. Wir werden das,

was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen und die adressierten Daten, die Sie noch nachreichen können, sind selbstverständlich nur ein Angebot; das ist ganz klar. Aber, wie gesagt, ein invitatio ad offerendum sollte man üblicherweise nach besten Kräften zu erfüllen versuchen. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Resttag. Die Anhörungen sind für heute durch. Ganz herzlichen Dank, damit ist die Sitzung für heute geschlossen. Noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:06 Uhr