

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Burosumab (D-783 + D-784)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 07. Juni 2022

von 12:00 Uhr bis 13:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Maessen

Herr Dr. Klisch

Frau Dr. Katzenmaier

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

Herr Prof. Dr. Semler (nicht zugeschaltet)

Herr Dr. Schnabel

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

Herr Prof. Dr. Haffner

Angemeldete Teilnehmende für die **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum (RUB):**

Frau Prof. Dr. Richter-Unruh

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO):**

Herr Prof. Dr. Mohnike

Frau Prof. Dr. Siggelkow (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinische Studieneinheit, Orthopädische Klinik – KLH:**

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer heutigen mündlichen Anhörung nach § 35a SGB V! Ich möchte mich zunächst bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht teilnehmen. Deshalb vertrete ich ihn.

Unsere Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Burosumab zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und in einem zweiten Anwendungsgebiet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Erwachsenen. Es handelt sich hier um ein Orphan, eine Neubewertung, weil der Umsatz dieses Medikaments die Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat. Wir haben es formal mit zwei Anhörungen zu tun, und zwar zu den Stellungnahmen des IQWiG vom 26. April bzw. 28. April 2022. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin, die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, die DGKED, und zwar nur zu D-783, Frau Professor Dr. Siggelkow für Netzwerk seltene Osteopathien, NetsOs, die Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Frau Professor Dr. Richter-Unruh für D-783, Herr Dr. Lothar Seefried, Herr Professor Dr. Oheim für das Anwendungsgebiet bei Erwachsenen, des Weiteren der BPI sowie der vfa.

Wie Sie wissen, führen wir bei einer solchen Anhörung Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Teilnehmer formal festzustellen, was ich hiermit tun möchte. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Herr Dr. Klisch und Frau Dr. Katzenmaier zugeschaltet, von der DGKED Herr Dr. Schnabel, für die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, GPN, Herr Professor Dr. Haffner, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Uni Bochum Frau Professor Dr. Richter-Unruh, von der Deutschen Gesellschaft für Osteologie Herr Professor Dr. Mohnike,

(Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO): Ich vertrete auch die NetsOs in der Pädiatrie!)

von der Klinischen Studieneinheit, Orthopädische Klinik - KLH Herr Dr. Seefried, vom Institut für Osteologie und Biomechanik der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf Herr Professor Dr. Oheim, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BPI, Herr Dr. Wilken sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wir beginnen die Anhörung stets mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das Eingangsstatement? – Herr Dr. Döß, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, in der Anhörung zu Burosumab nach Überschreiten der 50-Millionen-Hürde in der Kinder- und Erwachsenenindikation unsere Sichtweise vor dem Gremium darlegen zu können. Ich möchte noch einmal – das ist heute bereits zum vierten Mal – auf die Erkrankung XLH eingehen und den hohen medizinischen Bedarf für diese innovative Therapieoption, Crysvida, herausstellen. XLH, die X-chromosomale Hypophosphatämie, ist eine von Geburt an vorhandene seltene Knochenstoffwechselerkrankung, die sich in der Regel etwa ab dem zweiten Lebensjahr bei den Betroffenen bemerkbar macht. Durch die fortschreitende Knochenerweichung, also die Osteomalazie, kommt es zu schwerwiegenden Fehlbildungen des Knochenbaus insbesondere bei den betroffenen Kindern, wenn wir die Indikation der unter 18-Jährigen betrachten. Das sind zum Beispiel ausgeprägte O- oder X-Bein-Fehlstellungen und damit einhergehend im Kinder- und Jugendalter eine Rachitis als Leitsymptom dieser seltenen Erkrankung. Im Erwachsenenalter wird die Rachitis von der Osteomalazie als Leitsymptom abgelöst. Das heißt, in verschiedenen Lebensabschnitten kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen dieser Knochenerkrankung und

dadurch folgerichtig zu unterschiedlichen Symptomatiken der XLH. Allen gemeinsam ist der zugrunde liegende Phosphatmangel, der auch durch eine Supplementation mit oralem Phosphat nicht wirklich behoben werden kann. Das liegt am krankheitsauslösenden Mechanismus, eine Überexpression eines Eiweißes, nämlich des sogenannten FGF23, welches die Phosphatausscheidung in den Nieren dramatisch erhöht. Burosumab bindet an dieses krankheitsauslösende Agens, das FGF23, neutralisiert dessen Aktivität bei der Phosphatausscheidung, sodass sich wieder ein normaler Phosphatserumspiegel aufbaut und damit der Mangel an Phosphat gestoppt wird.

Unter der unzureichenden Therapie mit Phosphat kommt es jedoch meistens zu keiner Erreichung der Therapieziele und dadurch in den allermeisten Fällen auch zu einer stetigen Verschlechterung des Krankheitszustandes der Betroffenen. Dies kann in vielen Fällen in einer schweren Behinderung enden.

Ich betone all das noch einmal, weil es sich hierbei um eine seltene Erkrankung handelt und Crystiva weltweit als Medikament für die Behandlung dieses seltenen Leidens durch die Zulassungsbehörden anerkannt ist. Auch die Überschreitung einer gesetzten Umsatzschwelle ändert leider nichts an diesem Zustand. Die Betroffenen selber erleiden stark ausgeprägte Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, weitere Knochendeformation und müssen sich oft langwierigen und schmerzhaften Korrekturoperationen unterziehen, meist sogar mehrfach in ihrem Leben.

Wie bereits erwähnt, eine Therapie mit einem Supplement wie Phosphat ändert wenig bis gar nichts am Gesundheitszustand. Eine höhergradige Evidenz für den Einsatz von Phosphat fehlte in der Vergangenheit völlig. Ich gehe deswegen im Folgenden auf die frühe Nutzenbewertung des IQWiG insbesondere in der pädiatrischen Indikation ein.

Zum Ersten, die Unterteilung der Altersgruppe 1 bis 17 Jahre des IQWiG in verschiedene Subpopulationen, wie dargestellt. Die EMA hat mehrfach betont, dass eine Übertragung von Ergebnissen in der Population der 1- bis 12-Jährigen auf die adoleszente Population gerechtfertigt ist. Die 64-Wochen-Daten insbesondere der 301-Studie, die hier bewertet wurde, zeigen das eindeutig, ebenso auch Ergebnisse der Verlängerungsphasen der vorhergehenden Studie, nämlich der 201-Studie, bei der insbesondere 11 Patienten über 160 Wochen behandelt wurden und in die adoleszente Phase übergegangen sind. Die Übertragung von Ergebnissen aus der Phosphatgruppe, wie vom IQWiG angemerkt, wird an der Überlegenheit von Burosumab nichts ändern. Die Weiterführung einer unterlegenen Therapie über einen 64-Wochen-Zeitraum hinaus wie in der 301-Studie wäre durch keine Ethikkommission der Welt genehmigt worden. Insofern hat sich die Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung aus Sicht der EMA folgerichtig ergeben. Im Übrigen ist aus unserer Sicht der weitere Versuch, die Population auf einen RSS – einen Rickets Severity Score – > 2,0 zu beschränken, nicht angemessen, da die Rachitis als objektiver Parameter gewählt wurde, der als Stellvertreter für eine Knochenerkrankung hergenommen wurde. Die Existenz weiterer Manifestationen einer Knochenerkrankung ist damit nicht ausgeschlossen und als Diagnose- und Symptomparameter ebenso zu berücksichtigen und entsprechend zu therapieren. In diesem Kontext betone ich, dass die EMA in der Zwischenzeit alle Bedingungen des Conditional Approval als erfüllt anerkannt hat und die vollständige Zulassung durch den Zulassungsinhaber beantragt ist.

Zum Zweiten möchten wir darauf hinweisen, dass der G-BA bereits zweimal in der Indikation die Anerkennung der Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße anerkannt hat und den primären Endpunkt, das Erreichen eines Serumphosphatspiegels, als Leitparameter der Therapie der XLH dargestellt hat. Ich zitiere aus dem letzten Beschluss: „Für den klinisch bedeutsamen Endpunkt Serumphosphatwert zeigte sich ... ein statistisch signifikanter Vorteil von Burosumab“ gegenüber der konventionellen Therapie.

Die Daten haben sich nicht geändert. Der G-BA hat daraus einen Zusatznutzen für Burosumab abgeleitet. Die Situation nach vier Jahren Burosumab in der Versorgung der pädiatrischen

Patienten zeigt eindeutig, dass die Betroffenen in hohem Maße profitieren und weder die Therapie abbrechen noch sonstige Sicherheitshinweise über das in den Studien gezeigte Maß auftreten. Der zusätzliche Nutzen ist in der Versorgungswirklichkeit angekommen und sollte unseres Erachtens so gewürdigt werden.

Ich komme zum dritten Punkt. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen der Grade 1 und 2 wird vom IQWiG herangezogen, um der Therapie mit Crysvida einen Hinweis für einen beträchtlichen Schaden zu attestieren, was parallel nicht zu einem geringeren Nutzen in der Gesamtschau führt. Ich möchte das insofern kommentieren, als bei jeder Subkutanapplikation diese unerwünschten Ereignisse natürlich auftreten. Das hat noch keinen Betroffenen abgehalten, teils lebensnotwendige Therapien anzuwenden. Dieser Punkt ist heute nicht zum ersten Mal unter der Bewertung. Der G-BA hat das bereits in seinen beiden vorhergehenden Beschlüssen in der Kinderindikation als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens klassifiziert. Auch die Bewertung der anderen SOC und PT in diesem Kontext sind ein Ausdruck der verbesserten Mobilität und der sozialen Teilhabe der pädiatrischen Patienten. Es kann sein, dass ein Kind hinfällt, weil es nach draußen geht und mit Gleichaltrigen mitspielen kann, weil es eine entsprechende Verbesserung in der Therapie hat. All das spiegelt unseres Erachtens den Wert und den Zusatznutzen der Therapie mit Crysvida wider.

Zum vierten Punkt, der Nichtberücksichtigung der Phase-III-Studie in der Erwachsenenindikation. Wir haben im Dossier und auch in unserer Stellungnahme sehr klar und eindeutig dargelegt, warum Best Supportive Care, BSC, die richtige Vergleichstherapie ist. 98,3 Prozent der erwachsenen Studienpopulation in der 303-Studie sprechen nicht innerhalb eines Jahres auf eine Phosphatsupplementation an, im Gegenteil. Bei Weiterführung der Therapie ergeben sich Verschlechterungen, zum Beispiel weitere Frakturen, Pseudofrakturen der großen Knochen, Nephrokalziosen, ektopische Mineralisierung, die dazu geführt haben, dass diese Patienten gerade in diese Studie eingeschlossen wurden. Selbst mit dem Hinweis des IQWiG, dass eine Verschlechterung unter einer Therapie kein Beleg für deren Unwirksamkeit sei, sehen wir hier zumindest einen Widerspruch zu einigen Beschlüssen des G-BA, wie er in der Vergangenheit gemacht wurde. Zum Beispiel wird zum Wirkstoff Bimekizumab, dem Verfahren 719, ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht“. Die Möglichkeiten, die in einer Therapie mit Burosumab stecken, zum Beispiel Heilung von Knochenbrüchen, ist hier ohne schwere Operation möglich. Das ist ein Meilenstein in der Behandlung der XLH.

Wir haben in unserer Stellungnahme diese und noch weitere Punkte adressiert, insbesondere die Patientenrelevanz der radiologischen Endpunkte, des Serumphosphatspiegels, der Morbiditätsendpunkte Six Minutes Walking Test und Körpergröße im Falle der Kinder, die vom G-BA ausdrücklich als solches klassifiziert wurden.

In der Gesamtschau plädieren wir für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie der betroffenen Patienten mit Crysvida, da diese Behandlung endlich den Betroffenen ihre Lebensqualität zurückgibt, die sie vorher nicht erreichen konnten. Burosumab ist weltweit in der Behandlung der XLH im Einsatz und ist heute als Therapiestandard für die Behandlung anerkannt. Wir arbeiten weiter an der Generierung von Evidenz im Therapiegebiet, was unser klares Commitment hier noch einmal aufzeigt, die betroffenen Patienten auf ihrem Weg in ein normales Leben weiter zu unterstützen.

Wir freuen uns nun auf die weitere Beantwortung von Fragen aus dem Gremium. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Döb, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe an die Kliniker zwei Fragen, zunächst zum Anwendungsgebiet A – darauf ist Herr Dr. Döb auch eingegangen –: Welche Rachitisschwere, gemessen anhand des RS-Scores, weisen Kinder und Jugendliche mit XLH durchschnittlich auf? Wie ist der Therapieerfolg in Abhängigkeit von der vorliegenden Rachitisschwere einzuschätzen? Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet B – darauf ist Herr Dr. Döb auch eingegangen – würde mich von den Klinikern interessieren: Wie

werden symptomatische Erwachsene mit XLH in der klinischen Praxis in der Realität behandelt? – Wer von den Klinikern könnte die erste Frage beantworten? – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Die Rachitis fällt in der Regel durch ein fehlendes Laufen oder, wenn das Laufen im zweiten Lebensjahr beginnt, durch eine zunehmende Beinachsenfehlstellung auf, einfach weil der Knochen ein weicher Knochen ist, weil es ein Missverhältnis zwischen Kalzium und Phosphat gibt. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt fallen diese Kinder klinisch auf. Dann erfolgt ein Röntgenbild, entweder ein konventionelles nur der linken Hand oder, wenn man den Score ermitteln will, eine Röntgenaufnahme des rechten Knies. Da ist es in Abhängigkeit vom Diagnosealter so, dass der Score bis zu seiner maximalen Ausprägung von 10 verändert sein kann. Die Studien konnten zeigen – wir konnten es auch im klinischen Alltag sehen –, dass sich unter der Burosumab-Therapie die Mineralisation am Skelettsystem und der Score sukzessive verändert haben, bis zu einer Nahezu-Ausheilung etwa nach einem Jahr. Den Knochen des behandelten Patienten können Sie nach einem Jahr Burosumab in seiner Knochenstruktur von jemandem, dessen Knochen völlig gesund sind, kaum noch unterscheiden.

Vielleicht noch zu der Studie. Es wurde auf den Score von 2 hingewiesen. Man muss wissen, dass die meisten Patienten im Kinder- oder Jugendalter diagnostiziert werden, je später, desto schlechter ist der RSS. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, hatten ein mittleres Alter von 8 Jahren; die Zahl kenne ich nicht ganz genau. Sie waren im Alter von 8 Jahren im Mittel schon sechs Jahre auf konventioneller Therapie. Das heißt, sie hatten die ursprüngliche Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D. Trotz dieser mehrjährigen Therapie war bei Einschluss in die Studie immer noch eine erhebliche Mineralisationsstörung indiziert, an dem RSS nachweisbar. Es gab ein paar Patienten, die noch schlimmer waren als mit einem Score von 2. Hier hat man den Cut-off gesetzt und gesagt: Wir nehmen 2. So ergab sich der. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Schnabel. – Herr Professor Mohnike, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO):** Ich kann mich im Grunde genommen den Ausführungen von Herrn Schnabel anschließen. Ich will nur noch einen Aspekt hinzufügen. 50 Prozent der Kinder werden dadurch, dass es ein dominantes Krankheitsbild ist, über die Familie erkannt. Das heißt, wir erkennen sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt, teilweise mit 3 oder 6 Monaten. Wir wollen verhindern, dass der Rachitis-Score überhaupt eintritt. Wir sehen an der Hand oder am Knie Zeichen. Wenn man frühzeitig beginnt, kann man im Prinzip den Rachitis-Score von 3 oder 4 verhindern.

Der andere Aspekt, den ich in der Stellungnahme von NetsOs gebracht habe, ist noch nicht zur Sprache gekommen, sollte jedoch später zur Sprache kommen. Das sind die Nebenwirkungen der Standardtherapie. Sie sind meines Erachtens zentral. Man sollte im Prinzip berücksichtigen, dass bereits Ende der 80er-Jahre im „Lancet“ von Gunnar Stickler berichtet wurde, dass man fast auf die Standardtherapie verzichten muss, weil die hohe Gefährdung einer Nephrokalzinose unter der Standardtherapie entsteht. Was ich damit sagen will: Abgesehen vom Aspekt des Rachitis-Scores ist es ganz wichtig, zu wissen, dass die Standardtherapie eine sehr schlechte Möglichkeit ist, diesen Kindern zu helfen. Jeder, der mit solchen Kindern zu tun hat – ich habe in meinem Leben über 35 Kinder und Jugendliche über Jahre begleitet –, der weiß, er muss sich immer darum bemühen, die Nephrokalzinose zu verhindern. Oft lässt sie sich mit der Standardtherapie nicht verhindern. Das ist beim Burosumab offensichtlich nicht der Fall.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Von den Klinikern hat sich noch Herr Dr. Seefried gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Seefried.

**Herr Dr. Seefried (KLH):** Vielen Dank. – Ganz kurz nur, um aufzuzeigen, was die Kollegen aus der Pädiatrie schon erwähnt haben. Tatsächlich ist der Rickets Severity Score bei den Kindern

im Wesentlichen nicht eine Frage der Erkrankungsschwere, sondern vielmehr eine Frage des Diagnosealters. Das heißt, je früher man diagnostiziert, umso weniger schwer ist die Erkrankung. Wenn man die Diagnose spät stellt, wird es schwieriger.

Damit möchte ich die zweite Frage aufgreifen, die Sie in den Raum gestellt haben: wie die Therapie bei den Erwachsenen aussieht. Ich behandle präferenziell Erwachsene. Zum einen ist das von der medikamentösen Seite im Prinzip ein Best Supportive Care in der Abwägung der Symptomatik, die man durch die Substitution in der Zeit vor Burosumab zu adressieren versucht hat, die Schmerzen zu limitieren, die Steifigkeit zu adressieren, gleichzeitig balanciert mit der Verträglichkeit. Denn die Phosphatsubstitution ist nur begrenzt verträglich und vor allem langfristig eine nur schwer aufrechtzuerhaltende Therapie. Das heißt, am Ende des Tages gibt es keine standardisierte Behandlung, sondern das wird sehr individualisiert gehandhabt. Ein zweiter Aspekt ist die Frage der Notwendigkeit chirurgischer Interventionen. Das ist im Prinzip eine direkte Resultierende aus der Qualität der Versorgung im Kindesalter. Es ist entscheidend und wichtig, dass wir die Patienten schon im Kindesalter bestmöglich behandeln, um im Prinzip Folgeschäden im Erwachsenenalter zu vermeiden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Von den Klinikern hat sich weiterhin Herr Professor Oheim gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Oheim.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Ich wollte auf Ihre Frage eingehen, wie sich aus meiner Sicht die Versorgungslage bei den Erwachsenen darstellt. Das ist ein buntes Bild. Wir sehen in der Regel nur die Symptomatischen, weil nur die zu uns kommen. Wir können gar nicht genau sagen, wie viele das sind. Sie sind zwischen 20 und 60 Jahre alt und haben davor das letzte Mal bezüglich des Phosphatdiabetes einen Kliniker vor einem Jahr bzw. vor 30 Jahren gesehen. Die kommen komplett ohne Medikation. Manche kommen mit absurd hohen Phosphatdosen, die sie noch aus der Kindheit mitschleppen. Es gibt welche, die es in reduzierter Dosierung haben. Es gibt welche, die nur Vitamin D bekommen. Es gibt welche, die haben nur aktives Vitamin D. Das ist ein sehr buntes Bild. Wir haben sehr viel dazugelernt, was die Pathophysiologie dieser Erkrankung angeht. Uns ist ganz wichtig und sehr klar, dass der Ausgleich des Phosphatverlustes zeitlebens wichtig ist. Nichtsdestotrotz war früher die Sichtweise eher so, dass das im Wachstum ganz besonders wichtig ist. Wenn die Wachstumsfugen geschlossen und die Beine einigermaßen gerade waren, dann war gut, dann musste man nicht mehr so genau darauf achten. Man muss sich vor Augen halten, dass die konventionelle Therapie mehrfache Dosierung bedeutet, jeden Tag, 365 Tage mit phosphataktivem Vitamin D. Vor allem die Patienten können das irgendwann nicht mehr durchhalten. Es gibt ganz wenige, die es konsequent über die Jahre schaffen, das halbwegs zeitgerecht einzunehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Nun hat sich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist unabhängig vom RS-Score bei Kindern die Therapie so früh wie möglich anzusetzen. Habe ich das richtig verstanden? Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie Patienten mit einem RSS < 2 ausgeschlossen? Meine dritte Frage richtet sich an die Kliniker. Was ist mit den Patienten über 12? Dazu haben wir keine Daten. Können die Ergebnisse auf die Jugendlichen übertragen werden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer von den Klinikern möchte antworten? – Herr Haffner, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Haffner (GPN):** In den Studien ist es so gewesen, dass das Einschlusskriterium „bis 12 Jahre“ war. Warum der Rickets Severity Score über 2 gewählt wurde, kann die Firma besser beantworten. Ich kann dazu nur sagen, dass die jugendlichen Patienten auf die Behandlung sehr gut ansprechen. Wir haben eine Register- und Observationsstudie laufen zwischen der Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Es sind mittlerweile 111 Patienten eingeschlossen. Davon hatten bei Therapiebeginn

28 Patienten ein Alter über 12 Jahre. Diese Patienten haben auf die Behandlung wunderbar angesprochen, haben eine komplette Normalisierung der alkalischen Phosphatase innerhalb von einem Jahr als Marker für die Aktivität der Rachitis gezeigt und haben eine deutliche Verbesserung der Phosphatspiegel. In der klinischen Praxis, außerhalb der Studie, haben wir das untersucht. Das funktioniert wunderbar.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Dazu hat sich Herr Dr. Schnabel gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Anzustreben ist diese Therapie schon im ersten Lebensjahr. Es gibt Studien von vor mindestens 15 Jahren einer Kollegin aus Finnland – das wurde nachfolgend bestätigt –, dass, je früher man die Substitutionstherapie einführt – damals hatte man nur die konventionelle Therapie; das gilt natürlich insbesondere für die Burosumab-Therapie –, umso eher normalisiert man den Knochenstoffwechsel, umso besser sind das Längenwachstum und die Mineralisation des Knochens. Von daher ist unbedingt anzustreben, dass man im ersten Lebensjahr beginnt. Die klinischen Studien mit Burosumab laufen bereits. In der Vergangenheit konnten wir an der konventionellen Therapie sehen, dass das frühe Einsetzen einer Therapie eine deutliche Verbesserung des Outcomes auf die Endgröße und auch auf die Knochenstruktur hat.

Warum hat man das Alter 12 Jahre für diese Studie gewählt? Das könnte damit zusammenhängen, dass ab einer bestimmten Altersgruppe, nämlich mit dem Eintritt in die Pubertät, Sexualhormone als zusätzlicher Confounder auf die Knochenmineralisation einen Einfluss nehmen könnten. Nachdem man die Wirkung von Burosumab sauber prüfen wollte und nicht die zusätzliche Wirkung der Sexualhormone, hat man initial wahrscheinlich dieses Alter gewählt. Das war klinisch und wissenschaftlich gut durchdacht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Döb, bitte schön.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich würde diese Frage von Frau Bickel an den Kollegen Maessen aus der Medizin weiterleiten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Maessen, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Vielen Dank für das Wort. – Wenn man die Veränderung der Rachitis als primären Endpunkt anschaut, muss man etwas haben, was man messen kann. Patienten mit einem sehr niedrigen RS-Score verbessern sich sicherlich auch in ihrer Knochensituation; denn der RSS stellt nicht die gesamte knöcherne Belastung dar. Um eine Studie objektivierbar zu machen, ist das eine sinnvolle Maßnahme. Ich weise gerne darauf hin, dass sich im Rahmen der Zulassungsstudie 301, über die wir sprechen, bei sehr vielen Patienten der RSS innerhalb der ersten 40 Wochen auf einen Bereich von 1,5 oder 1,0 entwickelt hat und sich danach, zum Datenschnitt in der Woche 64, bei dieser Gruppe weiterhin Verbesserungen ergeben haben. Die Frage, die letzten Endes dahintersteht, lautet: Kann man diese Ergebnisse auf Patienten mit einem RSS < 2 übertragen? Ich denke, das wird nicht nur von uns als pharmazeutischem Unternehmer so gesehen, sondern das wird sicherlich auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur so gesehen, die in ihrem Label keine Einschränkung auf einen RSS-Wert gemacht hat. Im Übrigen haben wir zu diesem Thema schon in den Vorverfahren gesprochen. Das ist an dieser Stelle nicht weiter erörtert worden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Frau Bickel, Sie sind wieder dran.

**Frau Bickel:** Es geht mir um die Frage des Therapiestandards bei Kindern. Habe ich das richtig verstanden, dass da auf jeden Fall eine Phosphatsubstitution gemacht wird? Dann im Vergleich zu Erwachsenen: Was mich wirklich wundert, ist, dass bei Erwachsenen keine Phosphat- und Vitamin-D-Substitution erlaubt war. Kann mir das ein Kliniker, aber auch der pharmazeutische Unternehmer erklären? – Danke.



**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. – Wer macht das von den Klinikern? – Bitte schön, Herr Professor Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO):** Es gibt zum Beispiel beim Phosphat eine intestinale Nebenwirkung. Die Kinder und auch die Jugendlichen haben Durchfall durch das Phosphat. Es ist einfach so, dass die Jugendlichen nicht mehr so compliant sind. Es ist viel schwieriger. Wir haben es im Vergleich gesehen, als wir auf das Burosumab umgestellt haben. Man würde annehmen, eine orale Therapie wird von Kindern bevorzugt. Aber das ist in keiner Weise so. Die Infusionstherapie war deutlich höher. Keines der Kinder oder Jugendlichen, denen wir das im Verlauf angeboten haben, wäre auf die Therapie mit Phosphat und Calcitriol zurückgegangen.

Ich hoffe, ich habe das verständlich erläutert. Es gibt noch so viele Dinge zu sagen. Zum Beispiel kann man für Kinder mit einem Gewicht unter 30 kg das Reducto sehr schwer dosieren. Es hat 500 mg Phosphor. Wenn wir die Dosis von 50 mg bis 70 mg nicht überschreiten wollen, kann man das im Prinzip mit dem Standardphosphat überhaupt nicht erreichen. Das ist ein Aspekt, der noch gar nicht zum Tragen gekommen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mohnike. – Bitte schön, Herr Dr. Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Ich würde gerne die Notwendigkeit des Phosphats erläutern und wie hilflos wir waren, bis es die Möglichkeit der gezielten Therapie gab. Ich bringe gern das Beispiel mit dem defekten Kühlwasserschlauch Ihres Autos, wenn Sie auf der Rückreise von Italien nach Deutschland sind. Was machen Sie, wenn Sie keine italienische Werkstatt anlaufen wollen? Sie können alle zwei Stunden anhalten und das Kühlwasser auffüllen. Dann werden Sie schon irgendwie bis nach Bayern kommen. Bei der Behandlung des Phosphatdiabetes war es so, dass man bis 1980 gar keine richtig gute Therapie hatte. Seitdem wusste man, man gibt Phosphat, verteilt auf mehrere Portionen am Tag. Man darf nicht zu viel geben, sonst gibt es gleich Durchfall und Bauchschmerzen, und das Phosphat hat den Körper verlassen. Man versucht, neben dem Phosphatangebot ein Vehikel zu geben, nämlich das aktive Vitamin D, mit dem das angebotene Phosphat aus dem Darm aufgenommen werden sollte. Das hat man versucht. Aber da das aktive Vitamin D nicht nur das Phosphat aufnimmt, sondern auch Kalzium, führte das nicht selten dazu, dass im Blut nicht nur der Phosphatspiegel anstieg, fern von Normalwerten, sondern auch das Kalzium. Kalziumüberschuss im Blut, vermehrte Kalzi-umausscheidung über den Urin führt zu Verkalkungen an der Niere. Herr Mohnike hat es schon gesagt: Es ist eine zum Teil insuffiziente Therapie. Man bekam keine Normalisierung des Knochenstoffwechsels zum Beispiel am RS-Score oder an einem Feinparameter wie der alkalischen Phosphatase. Auch wenn man das Phosphat und das aktive Vitamin D hochkurbelte, erreichte man nie einen Serumphosphatspiegel, der einigermaßen im Normbereich ist. Es braucht für einen festen Knochen ein ganz festes Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat. Wenn der eine Player, nämlich das Phosphat, immer niedrig ist, dann habe ich einen schlecht mineralisierten, weichen Knochen, der zu Deformierungen führt.

Wir haben diese Therapie bei den Patienten in der Regel bis zum Schluss der Wachstumsfugen durchgeführt. Dann musste man abwägen: Setzen wir diese Therapie fort oder nicht? Profitieren diese Patienten überhaupt noch von dieser insuffizienten Therapie, oder ist später eher die Toxizität insbesondere von dem aktiven Vitamin D im Vordergrund? Deswegen gab es 2019 ein Konsensuspapier, an dem einige Teilnehmer mitgearbeitet haben, wo man gesagt hat: Eine Behandlung im Erwachsenenalter mit der konventionellen Therapie sollten nur die Patienten erfahren – um sie vor weiteren Toxizitäten durch die konventionelle Therapie zu schützen –, die Knochenschmerzen oder Knochenfrakturen oder Zahnprobleme haben. Man sollte überlegen, diese Patienten im Erwachsenenalter mit deutlich niedrigeren Dosen als im Kindes- und Jugendalter zu behandeln. Von daher ist das, was Herr Oheim und Herr Seefried gesehen haben, dass Patienten zum Teil jahrelang gar nichts mehr bekamen, ganz verständlich. Wir wollten nicht, dass diese Patienten mit der Therapie eine Toxizität der Nieren bekommen und dann vielleicht dialysepflichtig werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Schnabel. – Frau Professorin Richter-Unruh, bitte.

**Frau Prof. Dr. Richter-Unruh (RUB):** Ganz herzlichen Dank. – Ich möchte persönliche Erfahrungen ergänzen, die in den Studien überhaupt nicht wiedergegeben werden können. Ich betreue seit über 20 Jahren Patienten mit Phosphatdiabetes. In der Regel haben sie eine operative Wachstumslenkung erfahren. Irgendwann haben fast alle Jugendlichen Marknägel, damit sie überhaupt gerade Beine haben. Ich kann per Fotodokumentation nachweisen, dass zumindest bei drei kleinen Patienten, bei denen wir im ersten Lebensjahr mit Burosumab angefangen haben, sich die Beine von selbst begradigt haben. Es ist keine Wachstumslenkung notwendig. Die Kinder haben gerade Beine, sind deutlich größer und holen im Wachstum wunderbar auf. Das ist klinische Erfahrung. Die Compliance der kleinen Patienten ist sehr gut. Die Kinder und Jugendlichen nehmen gerne ihren Piks alle zwei Wochen, wenn sie nicht jeden Tag bis zu sechs Tabletten nehmen müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professorin Richter-Unruh. – Frau Bickel hat noch den pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Herr Dr. Döß, bitte.

**Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Es war die Frage zum RSS < 2. Diese Frage würde ich gerne an Herrn Maessen weiterleiten.

**Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin):** Ich glaube, Frau Bickel wollte sich noch über die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den Erwachsenen mit uns austauschen, warum da kein Phosphat gegeben wird. Als die Studie in den Kinderschuhen war und losgetreten wurde, hat man sich angeschaut, welche Therapieoptionen allgemeiner Standard sind, welche davon evidenzbasiert sind. Dazu gehört die Therapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D bei Erwachsenen gerade nicht. Das hat viele Gründe, von denen wir ein paar schon gehört haben. Die Verträglichkeit über die Lebensdauer ist schlecht. Die Population in der Studie deutet darauf hin, weil diese Patienten bis auf zwei über Jahre, im Durchschnitt über 15, 16 Jahre, orales Phosphat gehabt haben und sich dennoch in einem skelettalen Zustand befunden haben, der es ihnen als Option aufgezeigt hat, in einer klinischen Studie weiterbehandelt zu werden. Dazu kommt – das darf man nicht vergessen; das hat Herr Döß am Anfang schon kurz erwähnt –, wenn man Phosphat gibt, setzt man einen Mechanismus in Gang, in dem sekundär der FGF23-Spiegel weiter erhöht wird und den Phosphatverlustmechanismus an der Niere weiter befördert. Alles in allem: Da ist die Umsetzung einer Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D sicherlich nicht sachgerecht. Ich kann mir nicht vorstellen, dass eine Ethikkommission das so hätte durchgehen lassen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Maessen. – Nun erhält Herr Professor Haffner, ein Kliniker, das Wort. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Haffner (GPN):** In klinischen Studien wird ein primärer Endpunkt genutzt, der möglichst repräsentativ ist und der mathematisch analysierbar und reproduzierbar ist. Das mit dem Rickets Severity Score war verblindet gewesen. Es gab noch einen anderen Score, den Global Impression Score, der sehr gut das Maß der Beindeformitäten berücksichtigt. Auch da gab es eine deutliche Besserung. Ich war in der Behandlung der Patienten immer hin- und hergerissen. Die Patienten, die compliant oder, wie man heute sagt, adhärent waren, hatten in der Regel nicht ganz so schlimme Beindeformitäten, hatten in der Regel aber ihre Nephrokalzinose. Deswegen hatten die immer die Obergrenze 50 mg pro kg Körpergewicht elementaren Phosphor oder, wenn überhaupt, vielleicht 80 mg genommen. Ich muss gestehen, die Patienten, die am Ende ein bisschen besser mit ihren Beinen waren, haben immer einen Preis dafür bezahlt, und zwar durch eine Nephrokalzinose. Wir Pädiater müssen aufpassen. Ich sage immer: Wenn Sie mich in zehn Jahren in der Fußgängerzone sehen, werden Sie eventuell auf mich schimpfen, weil Sie langfristig Ihre Nebenwirkung haben und schon lange nicht mehr bei mir in der Betreuung sind. Es ist bei uns ein großes Problem: Können wir es tolerieren, eine Therapie durchzuführen, die zwar etwas hilft, aber Nebenwirkungen hat?

Das deutsche Register wird schon seit Jahrzehnten geführt, Herr Schnabel und ich koordinieren es. Von knapp 100 Kindern und Jugendlichen, die von Spezialisten mit der konventionellen Behandlung betreut wurden, hatten im Alter von 12 Jahren 40 Prozent eine Nephrokalzinose, und 35 Prozent haben schon Osteotomien benötigt. Das heißt, die konventionelle Therapie ist insuffizient. Wir sprechen von „konventioneller“ Therapie; sie war die einzige, die wir hatten. Insofern ist „konventionell“ ein Euphemismus. Die Therapie war insuffizient, die Adhärenz war reduziert. Die Jugendlichen haben gesagt: „Ich mache das nicht mehr mit. Ich habe Bauchschmerzen. Was wollt ihr von mir?“ Wir wussten, dass etwa bei der Hälfte der Patienten eine Nephrokalzinose entsteht. Wir wussten nicht: Was ist langfristig mit denen? Müssen sie mit 50 oder 60 Jahren dialysiert werden? Was machen wir dann überhaupt? Für die Patienten sind die Beindeformitäten und die Knochenschmerzen das Entscheidende.

Nach dem Rickets Severity Score kräht für die Patienten kein Hahn; die interessiert das nicht. Es interessiert uns Ärzte als Surrogatparameter für die Rachitis in der klinischen Studie. Die Patienten haben Beindeformitäten, Knochenschmerzen und können nicht gut laufen. Jeder von uns, der schon einmal Schmerzen gehabt hat, weiß, wie einen Schmerzen zermürben können. Ich war am Anfang der Therapie etwas skeptisch gegenübergestanden. Ich habe an den Zulassungsstudien nicht teilgenommen. Ich muss sagen: Die Kinder sind wie verändert. Sie sind ein Wirbelwind, wie man es sich normalerweise vorstellt. Man denkt: Die watscheln hier herein; das ist der normale Zustand dieses Kindes. Aber mit der neuen Therapie weiß man, was die Kinder draufhaben. Es ist eine große Freude, zu sehen, wie die Kinder endlich an ihrem Leben teilhaben können. Das ist schlecht in Zahlen zu fassen, aber das ist der klinische Eindruck. Wenn man die Eltern fragen würde, ob sie zurück zur konventionellen Therapie wollten, wüsste ich nicht, was man sich alles anhören müsste. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO):** Eine kurze Ergänzung zur Nephrokalzinose. Das hört sich theoretisch an. Ich hatte schon auf den „Lancet“-Artikel von Gunnar Stickler hingewiesen. Das ist in den USA die Koryphäe gewesen. Er hat als Erster berichtet, dass von den 50 Kindern und Jugendlichen 3 tatsächlich dialysepflichtig wurden und teilweise schwerste hypertone Krisen gehabt haben. Wir sprechen bei der Nephrokalzinose nicht von einem sonografischen Phänomen, sondern von einer klinisch schrecklichen Tragödie für die betroffenen Menschen, die mit der Standardtherapie bisher immer riskiert wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Mohnike. – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich habe das richtig verstanden, dass im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution, so wie sie die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, nicht regelhaft gegeben ist? Hierzu bräuchte ich eine Bestätigung. Der pU hat Phosphat und Vitamin D ausgeschlossen. – Zurück zu den Kindern. Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Sechs-Minuten-Gehstrecke?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Zu Ihrer ersten Frage haben Herr Professor Oheim und Herr Professor Haffner mit dem Daumen nach oben gezeigt, dass Frau Bickel das also richtig verstanden hat. Somit ist das verbalisiert. – Bitte schön, Herr Professor Oheim.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Es wurde nach der Therapie der Erwachsenen gefragt. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es keine Standardtherapie gibt. Das sind individuelle Therapien. Das Einzige, was wir in der konventionellen Therapie zur Verfügung haben, ist aktives Vitamin D und Phosphat, das im Erwachsenenalter, wenn, dann eher niedrig dosiert gegeben wird. Es ist auch nicht richtig, dass man sagt: Erwachsene bekommen kein Phosphat. Wenn wir symptomatische Patienten haben, wenn wir entsprechende Laborveränderungen haben, dann ist das das Einzige, was wir vor Burosumab zur Verfügung hatten. Das ist eine individuelle Entscheidung. Die Therapie ist in aller Regel deutlich niedriger dosiert als bei den Kindern. Es gibt keine Empfehlung im Sinne von „alle Erwachsenen“. Bei Kindern im Wachstumsalter ist klar, dass

man, um die Rachitis, um die Deformitäten zu vermeiden, die konventionelle Therapie konsequent durchführen sollte, mit Blick auf die möglichen Nebenwirkungen. Eine Empfehlung in dieser Klarheit, in dieser Dauer gibt es bei Erwachsenen auf gar keinen Fall. Denn da müssen wir die Toxizität viel mehr im Auge haben, und die Wirkung ist ohnehin begrenzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (KLH):** Ich kann bestätigen, dass wir keine standardisierte Therapie für die Erwachsenen haben. Das macht es für Studienzwecke im Prinzip unmöglich, eine Vergleichstherapie für alle festzulegen. Wir müssen für den Patienten die Therapie individuell zurechtschneiden. Das bedeutet aber auch, die erwachsenen Patienten brauchen durchaus eine Therapie. Die Mehrheit der Patienten, die ich kenne – ich kenne ungefähr 100 –, bedürfen einer gewissen Therapie. Die ist deutlich niedriger dosiert, bezogen auf das Körpergewicht, als das bei den Kindern der Fall ist. Trotzdem haben sie einen Therapiebedarf. Man muss sie balancieren, wie gesagt, individuell adjustiert. Man kann nicht die Aussage stehen lassen: Erwachsene brauchen in der Regel keine Therapie. Der überwiegende Teil der Patienten, die im Erwachsenenalter zu uns kommen – natürlich sind das die, die symptomatisch sind; wir wissen nicht, wie viele Leute zu Hause sind und keiner Therapie bedürfen –, bedürfen einer Therapie, auch um Komplikationen zu vermeiden, um die Looser'schen Umbauzonen, die Demineralisierungen zu vermeiden, um Schmerzen zu vermeiden, um Steifigkeit zu limitieren. Das heißt, die pauschale Aussage, Frau Bickel, die unterschwellig durchklang, Erwachsene bedürfen in der Regel keiner Therapie, können wir so sicher nicht stehen lassen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Nun hat sich Frau Preukschat vom IQWiG gemeldet.

**Frau Dr. Preukschat:** Vielen Dank. – Ich möchte auf die Standardtherapie für Erwachsene in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, zu sprechen kommen. Das ist für uns ganz elementar für die Frage nach der Studienrelevanz. Unbenommen der Frage – das habe ich herausgehört –, dass es einzelne Erwachsene geben mag – wie groß diese Gruppe immer sein mag, ist für mich weiterhin offen –, für die man in der Welt vor Burosumab kein Phosphat und Vitamin D gegeben hätte, habe ich jetzt doch herausgehört, dass in der Regel, wenn die Patienten symptomatisch sind, wenn sie Skelettschmerzen hatten, man in der Welt vor Burosumab – das ist für uns die relevante Frage – diese Patienten mit niedrig dosiertem Phosphat und gegebenenfalls Vitamin D behandelt hat. Das möchte ich hier gerne zusammenfassen und in dem Zuge betonen, dass für die Patienten in der Studie 303, die wir vom pU vorgelegt bekommen haben, das Einschlusskriterium das Bestehen von Skelettschmerzen war. Das heißt, wir haben symptomatische Patienten, die unter Schmerzen leiden. Wir verstehen die Konsensuspapiere, die Leitlinien so, dass man diese Patienten in der Welt, bevor Burosumab auf den Markt kam, definitiv mit niedrig dosiertem Phosphat behandelt hätte und dass somit der Ausschluss dieser Option in der Studie nicht adäquat ist. Ich sehe auf Basis der heutigen Diskussion keine gegenteilige Meinung, dass wir hier zu dem Schluss kommen sollten, dass die Patienten in der Studie 303 adäquat behandelt worden wären. – Das zu den Erwachsenen.

Zu den Kindern möchte ich betonen: Aus meiner Sicht geht aus dem Protokoll für die Studie 301 hervor, dass man ganz bewusst das Einschlusskriterium  $RSS \geq 2,0$  gewählt hat, weil man in einer Vorgängerstudie, nämlich der Studie 201, wo auch Patienten und Patientinnen mit einem niedrigeren RSS-Score eingeschlossen waren, gesehen hat, dass die Effekte bei den schwerer betroffenen Patienten deutlicher waren. Genau aus diesem Grund hat man sich für das Einschlusskriterium RSS-Score ab 2,0 in der Studie 301 entschlossen. Es ist für uns, unbenommen der Tatsache, dass wir keine positiven Effekte haben, die wir auf diese Patienten mit dem niedrigeren RSS-Score übertragen könnten, weiterhin offen, ob die Daten, die wir aus der Studie 301 sehen, auch für Patienten mit einem RSS-Score  $< 2$  gelten.

Zu den Effekten, die wir bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke sehen. Ergänzend dargestellt haben wir die Körpergröße. Wir müssen auf den Intervallschätzer schauen. Angesichts der Effekte, die wir dort sehen, untere Konfidenzintervallgröße bei der Gehstrecke ein paar Meter,

ist für uns leider die klinische Bedeutung dieser Effekte für den Patienten letztlich unklar. Umso mehr ist zu bedauern – es wurde von den Klinikern mehrfach angesprochen, dass sich die Lebensqualität und die Schmerzsymptomatik der Patienten verbessert –, dass wir zu den Kindern keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität und auch nicht zur Schmerzsymptomatik haben. Wir müssen uns für die Nutzenbewertung auf die Daten, auf die Ergebnisse stützen, die wir sehen. Somit sind wir zu dem Urteil gekommen, zu dem wir gekommen sind. – Das wären die Anmerkungen von meiner Seite. Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Preukschat. – Herr Professor Haffner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Haffner (GPN):** Ich bin zwar Pädiater, aber die Eltern kommen mit. Die sind zu 50 Prozent selber betroffen. Die haben immer Knochenschmerzen. Ich frage: „Warum haben Sie kein Phosphat oder kein Calcitriol?“ Antwort: „Das nützt sowieso nichts.“ Bei den Erwachsenen waren Phosphat und Calcitriol relativ ineffektiv. Und wir wissen, dass, langfristig gesehen, diese Therapie nicht harmlos ist. Deswegen haben viele Kliniker ihre Patienten nicht dazu überredet, das unbedingt zu nehmen, sondern sie waren in der Regel zurückhaltend.

Bezüglich der weniger ausgeprägten Rachitis und der Effektivität können wir berichten, dass bei den 111 Patienten, die in Deutschland eingeschlossen sind, 93 Burosumab bekommen haben. Bei diesen 93 Patienten haben wir als Surrogatparameter – das ist das, was wir in der Klinik nehmen und longitudinal gut verfolgen können – die alkalische Phosphatase als Standard Deviation Score, Set Score, berücksichtigt. Die war im Schnitt bei 2,7. Die war bei allen Patienten erhöht. Sie hat sich bei allen Patienten deutlich reduziert. In diesem Spektrum waren Patienten, die knapp zwei Standardabweichungen hatten, andere Patienten hatten fünf Standardabweichungen. Ob das moderat erhöht war oder sky high, wie der Schwabe sagt, das war egal, das hat sich alles in Richtung Normalität bewegt. Wir sehen ein großes Spektrum – viele haben wir in die Observationsstudie nicht hineinbekommen –, alle Patienten hatten eine Vorbehandlung, und unabhängig davon, wie schwer die Rachitis war, hat sich das bei allen schön normalisiert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Haffner. – Herr Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (DGO):** Ich muss in vollem Umfang bestätigen, etwas Herr Haffner sagt. Was mir ganz wichtig ist: Ich habe Jugendliche ins Erwachsenenalter geführt, 15 oder 20 Erwachsene, wo ich praktisch immer den Rat gegeben habe, niedrig dosiert Phosphat und Calcitriol weiterzugeben. Genau so wie Herr Haffner sagt: Die Patienten haben aus der Erfahrung, dass sie das intestinal nicht vertragen, und die Nephrokalzinose fürchten, nicht weitergeführt. Aber über die Jahre nahmen alle chronisch Schmerzmittel. Es ist überhaupt keine Frage, dass die unterlassene Therapie immer eine Abwägung war: Angst vor Nephrokalzinose und auf der anderen Seite die Schmerzen. Six Minutes Walking Test ist sehr variabel. In meinen Augen ist die Schmerzdokumentation ein ganz wichtiges Kriterium, dass diese jungen Erwachsenen auf jeden Fall eine Therapie brauchen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (KLH):** Ich will ein bisschen zuspitzen, was meine Vorredner schon gesagt haben, in Bezug auf das, was Frau Preukschat angesprochen hat, zur Standardtherapie oder zur besten Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie, dass alle ab einem bestimmten Schmerzscore im Erwachsenenalter eine Phosphatsubstitution hätten bekommen sollen. Man wird es sicher bei all diesen Patienten erwägen, aber es ist am Ende des Tages die Wahl zwischen Pest und Cholera. Das heißt, selbst diese Patienten würden aufgrund der Nebenwirkungen nicht in jedem Fall eine Phosphattherapie, eine Substitutionstherapie akzeptieren oder tolerieren, trotz der Schmerzen. Das heißt, man bekommt das nicht standardisiert, man kann das nicht pauschalisieren, weder in die eine noch in die andere Richtung. Das ist ganz wichtig zu verstehen. In der Vor-Burosumab-Ära war das nicht möglich. Man musste mit jedem Patienten individuell auf der Grundlage seiner Gesamtsymptomatik und seiner Vorerfahrung das ausdiskutieren und ausmachen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Oheim.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Dazu ergänzend. In einer idealen Welt hätten wir die Daten zur Vergleichsgruppe. Es wird nicht so sein, dass Sie 100 Erwachsene haben, die pro Tag zwei Phosphatdosen und 0,5 Rocaltrol bekommen. Vielmehr haben Sie Patienten, die überhaupt kein Phosphat vertragen, weil sie davon Durchfall bekommen. Sie haben Patienten, die keine Tabletten mehr nehmen können, weil sie die ganze Jugend hindurch mehrfach täglich Tabletten schlucken mussten. Die haben eine Aversion gegen das Einnehmen von Tabletten, dass das nicht geht. Die Schmerzen stehen im Vordergrund. Wenn Sie mit einer konventionellen Therapie anfangen, dauert es drei bis sechs Monate. Das halten die Patienten in der Regel nicht durch. Wenn Sie eine Vergleichstherapie wollen, hätten Sie trotzdem Kraut und Rüben. Sie hätten welche, die ausschließlich Vitamin D bekommen, die nur aktives Vitamin D bekommen, die eine niedrige Dosis Phosphat bekommen, die eine mittlere oder eine hohe Dosis Phosphat bekommen. Sie hätten große Schwierigkeiten, eine halbwegs kohärente Gruppe zusammenzubekommen. Dann ist die Vergleichbarkeit wieder schlecht. Dazu kommen die schon mehrfach angesprochenen Nebenwirkungen. Jetzt zu sagen: „Du musst da durch, klar, wir beobachten die Niere, wir schauen, ob du eine Nephrokalzinose bekommst, weil das wichtig ist, damit wir eine Vergleichsgruppe haben“, kann man nicht machen. Ich glaube, man kann Schwierigkeiten haben, den Zusatznutzen konkret in Zahlen auszudrücken. Es gibt einen Unterschied zwischen einem schwer zu fassenden, nicht beurteilbaren Zusatznutzen oder keinem Zusatznutzen. Für uns in der Klinik sehen wir sowohl bezüglich Applikation als auch Therapietreue oder dem klinischen Bild mit Burosumab einen erheblichen Zusatznutzen. Die Quantifizierbarkeit ist wahrscheinlich schwierig.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Vielen Dank. – Es ist natürlich schwierig, im Kindes- und Jugendalter objektivierbare Veränderungen in Bezug auf Lebensqualität, Sechs-Minuten-Gehtest zu machen. Wer selber Kinder hat, weiß, was kommt, wenn er sagt: „Wir gehen in den Zoo“, nämlich: „Nein, das möchte ich nicht.“ Wenn man versucht, den Sechs-Minuten-Gehtest standardisiert zu machen, und man das in einer erfahrenen Unit macht, kann er hilfreich sein. Aber er hängt stark davon ab, wie die Stimmung des Patienten an diesem Tag ist. Dann muss man schauen, wie aussagekräftig das ist. Die Verwendung von Lebensqualitätsscores im Kindes- und Jugendalter ist auch schwierig. Deswegen würde ich sehr bitten, dass man objektivierbare Parameter nimmt, die nicht von anderen Einflussfaktoren abhängig sind, wie man sich gerade fühlt. Man schaut: Was macht die Knochengesundheit, die wir unter Burosumab sehen? Man schaut sich an, welches die Parameter sind, die man dafür nutzt. Das ist zum einen die alkalische Phosphatase, ein Maß für die Osteoblastenaktivität. Wenn die vorher deutlich erhöht war, weil das Missverhältnis aus Kalzium und Phosphat vorhanden war, und die sich unter einer Burosumab-Therapie anhaltend normalisiert, ist das ein ganz wichtiges Kriterium für das Erreichen einer normalen Mineralisation. Diese normale Mineralisation führt längerfristig zu einer Veränderung am Skelettsystem, nachweisbar an dem RSS-Score, der zeigt: Mein Knochen ist nach ein, anderthalb Jahren suffizienter Therapie so mineralisiert wie der von einem Gesunden. Das sind die wesentlichen Dinge, die wir objektivierbar in den Studien anhaltend sehen, die einen großen Nutzen für die Kinder darstellen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt erhält Herr Dr. Döb das Wort.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Vielen Dank, an Sie, Frau Preukschat, für Ihre Ausführungen. Ich glaube, das macht deutlich, wie wichtig die Anhörung hier ist, die gerade vor diesem Gremium stattfindet. – Ich möchte an Frau Katzenmaier von unserem Team weiterleiten, die einige Anmerkungen hat, unter anderem zu dem Thema RSS < 2 bei den Kindern.

**Frau Dr. Katzenmaier (Kyowa Kirin):** Ich möchte gerne auf die Punkte zu sprechen kommen, die eben vom IQWiG angemerkt wurden bezüglich des RSS  $\geq 2,0$  und dem Grund für das Einschlusskriterium. Es war methodisch bedingt, dass eine Chance besteht, den primären

Endpunkt zu erreichen. Wir haben Langzeitstudien. Die Studie geht über 140 Wochen. Da muss gewährleistet sein, dass man den Effekt auf die Rachitis messen kann. Wir haben mit der Studie 301 eine RCT, das heißt die höchste Evidenzstufe. Wie Herr Maessen vorhin schon erwähnt hat, erreicht ein Großteil dieser Kinder bereits nach 40 Wochen einen RSS < 2,0. Trotzdem sieht man kontinuierlich eine klinische Verbesserung des Gesundheitszustandes. Wir haben auch Subgruppenanalysen vorgelegt für den RSS < 2,5 und den RSS ≥ 2,5. Analog dazu zeigt sich auch hier bei keinem der Endpunkte eine Effektmodifikation. Dementsprechend hat im Zulassungsverfahren – jetzt läuft gerade die Überführung in die volle Zulassung – auch die EMA keine Daten für diese Patientenpopulation spezifisch gefordert.

Dann würde ich gerne noch auf die letzten beiden Nutzenbewertungsverfahren hinweisen, die Nutzenbewertung aus dem Jahr 2018 mit der 201-Studie als Grundlage und der von 2020, wo exakt die gleichen Daten schon einmal bewertet wurden. Da wurden vom G-BA für diese Patientenpopulation keine Daten gefordert.

Zum Six Minutes Walking Test. Da wurde die untere Grenze des Konfidenzintervalls angesprochen. Ich denke, man muss sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls anschauen, weil es sonst ein sehr einseitiges Bild gibt. Die obere Grenze liegt bei 83 m. Wir sehen bereits innerhalb der 64 Wochen, dass die Kinder deutlich besser laufen können. Wir sehen eine statistisch signifikante Steigerung der Gehfähigkeit. Man muss daran erinnern, dass diese Kinder an erheblichen Ganganomalien leiden, die zu einer Stigmatisierung der Patienten führen. Genau diese Daten wurden schon 2020 nutzenbewertet. Hier wurde uns ein Vorteil für die motorische Funktion attestiert und auch so im Beschluss festgehalten. An den Daten hat sich seitdem nichts geändert. Wir haben heute exakt die gleichen Daten, über die wir diskutieren. – Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte schön.

**Frau Bickel:** Ist die Burosumab-Therapie eine lebenslange Therapie, die im Kindesalter begonnen und im Erwachsenenalter unbegrenzt fortgesetzt wird? Oder nach welchen Kriterien wird die Therapie abgesetzt? – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet diese Frage? – Bitte schön, Herr Döb.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Diese Frage kann man einfach beantworten. Da die Erkrankung lebenslang bestehen bleibt – es ist eine genetische seltene Knochenstoffwechselerkrankung –, ist zumindest die Therapienotwendigkeit über den gesamten Lebenszeitraum vorhanden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Helfert von der Patientenvertretung.

**Frau Helfert:** Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie sehen Sie die Heilungschancen hinsichtlich der Therapieoption, die wir jetzt hier diskutieren, wenn wir Patienten mit Pseudofrakturen oder orthopädischen Operationen, Gelenkersatz, Umstellungsosteotomien etc. haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Oheim.

**Herr Prof. Dr. Oheim (UKE):** Hier sehen wir gerade, dass das mit Burosumab sehr gut funktioniert. Ein Teilproblem dieses Skelettphänotyps, die Mineralisationsstörung, Pseudofrakturen, Insuffizienzfrakturen, sind die ausgeprägten Mineralisationsstörungen, die Osteomalazie im Erwachsenenalter. Die können wir mit dem Burosumab tatsächlich gut adressieren. Wir sehen, dass diese Insuffizienzfrakturen mit dem Burosumab regelmäßig ausheilen. Wir sehen tatsächlich – es gibt auch histologische Studien dazu; das wissen alle hier –, dass das gut funktioniert. Man muss natürlich dazusagen, dass das immer nur eine Teilkomponente ist. Das heißt, Dinge wie Gelenkbeweglichkeit, Steifheit oder Schmerzen lassen sich weniger gut adressieren, aber gerade die Skelettprobleme lassen sich sehr gut adressieren. Sie sind zu einem guten Teil für die Beschwerden verantwortlich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Oheim. – Herr Dr. Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (KLH):** Ich kann im Prinzip bestätigen, was Professor Oheim gesagt hat. Das versetzt uns in die Möglichkeit, einem Patienten Operationen, die man früher gemacht hätte, zu ersparen, weil die Frakturen durch den natürlichen Stoffwechsel heilen. Gleichzeitig haben wir die Chance, Operationen, die früher undenkbar gewesen wären, mit denen wir die Lebensqualität der Patienten verbessern, nun mit einer guten Erfolgsaussicht anzugehen. Hier eröffnet sich ein großes Potenzial, der Umstand, dass wir die Mineralisierungsstörung auch bei den Erwachsenen überwinden können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Seefried. – Herr Professor Haffner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Haffner (GPN):** Wir haben jetzt erstmals die Möglichkeit, dass wir Patienten mit Phosphatdiabetes sehen, die gerade Beine haben, was ich 30 Jahre lang nie gesehen habe. Das ist wunderbar. Die Beindeformitäten, die bei Patienten bestehen, die eine Vortherapie haben, verbessern sich deutlich. Kinder, die primär behandelt werden, die [akustisch nicht zu verstehen] ...-Verbindungen, die bereits im ersten Jahr entstehen können, verbessern sich deutlich, und die Knochenschmerzen gehen weg.

Hier reden nur die Ärzte, aber am Ende geht es um die Patienten. Ich wollte Frau Kirchhoff auffordern, ihre Einschätzung von Patientenseite her zu geben. Sie überblicken viele Eltern und Patienten selbst.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Haffner, wenn sich Frau Kirchhoff meldet, erhält sie selbstverständlich das Wort. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir nach meinem Empfinden eine ziemliche Abrundung der Anhörung haben. Wir haben so ziemlich alle Aspekte, die im schriftlichen Bereich und in den Stellungnahmen gekommen sind, angesprochen. Patientenvertreter sind immer im Gremium und sollten stets gehört werden. Frau Kirchhoff, wenn Sie etwas dazu sagen wollen, dann sollen Sie es auch tun. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Kirchhoff:** Was wir sowohl aus den Stellungnahmen als auch aus dem, was hier gesagt wurde, heraushören, ist das, was wir in der Realität sehen, im Kontakt mit Betroffenen. Die Patienten sprechen von mehr Lebensqualität, von Mobilitätsverbesserung. Damit verbunden sind mehr Unabhängigkeit, mehr Selbstständigkeit und eine höhere Teilhabe. Das sehen wir sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den betroffenen Kindern. Das ist im Wesentlichen das, was wir aus unserer Erfahrung und unserem Kontakt mit Betroffenen sehen. – Frau Helfert, hast du noch etwas zu ergänzen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein, jetzt ergänzen wir bitte nicht mehr. Sie haben die Gelegenheit gehabt. Wir haben jetzt Viertel nach eins. Normalerweise dauern diese Anhörungen eine Stunde. Wir haben schon deutlich überzogen. Ich möchte Herrn Döb jetzt die Gelegenheit zur abschließenden Stellungnahme aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers geben. Es ist viel diskutiert worden, und es sind zahlreiche Aspekte angesprochen worden, die in den schriftlichen Stellungnahmen der Kliniker, aber auch von Ihnen, vom pU, gebracht worden sind. Deshalb, Herr Dr. Döb, haben Sie nun die Gelegenheit, alles zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin):** Vielen Dank, Herr Zahn, für die Möglichkeit der Zusammenfassung. – Ich versuche mich so schnell wie möglich durchzuhangeln. Wir hatten Gelegenheit, wie Sie schon gesagt haben, gemeinsam die angesprochenen Punkte aus den Stellungnahmen zu diskutieren, darüber hinausgehende Fragen zu beantworten. Der Rickets Severity Score insbesondere bei den Kindern kam zur Sprache. Auch die Behandlung der adulten Patienten in der Erwachsenenindikation war ein sehr großes Thema, insbesondere die Phosphattherapie. Das ist von den Experten aus der Klinik sehr gut dargestellt worden, auch was die Nebenwirkungen der Phosphattherapie angeht. Zum Schluss hatten wir die Frage: Wie sieht es mit den tatsächlichen Heilungschancen für die Betroffenen aus? Hier hatten wir einen schönen



Querschnitt aus der klinischen Expertise gehabt. Vielen Dank auch an Frau Kirchhoff für ihre Zusammenfassung.

Wir haben sehr viel über die Details unserer pivotalen Studien gesprochen, insbesondere über die 301-Daten, die 64-Wochen-Daten, und darüber hinaus über die 140-Wochen-Daten, wo wir Erfahrungen mit Burosumab aus klinischen Studien haben. Wir haben über die Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie 301 insbesondere bei Kindern gesprochen, den Six Minutes Walking Test, Körpergröße, z-Score. Dazu haben wir viel Expertise gehört. Wir haben die Fragen der bisherigen Versorgung mit Burosumab in Deutschland, dessen Wirksamkeit, Sicherheit und auch beträchtlichen Zusatznutzen in der klinischen Praxis sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch wie bei Erwachsenen erörtert. Die aus unserer Sicht unzureichende Weiterführung einer Therapie mit Phosphat bei Nichterreichen von Therapiezielen und das damit verbundene Sicherheitsrisiko war immer der Punkt, der mit teilweise schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Nephrokalzinosen oder Hyperparathyreoidismus zusammenhängt. Wir haben auch über die Anerkennung der Phase-III-Studie 303 in der Bewertung der Erwachsenenindikation mit Best Supportive Care als einzige angemessene Vergleichstherapie diskutiert.

Insgesamt sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Betroffenen mit der X-chromosomal gebundenen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit radiologischem Nachweis einer Knochenerkrankung und auch bei Erwachsenen. Durch die verfügbaren Daten unserer aktiv kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien sehen wir insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte RSS, Serumphosphatlevel – darüber haben wir heute nicht ausführlich diskutiert –, Lebensqualität und auch Nebenwirkungen, wie schon angesprochen, im Rahmen der verwendeten Messinstrumente. Sie sind bestätigt. Wir hoffen, dass der G-BA hier zu gleichen konsistenten Schlüssen wie in der Vergangenheit kommt.

Zusammenfassend sehen wir den Wert unseres Produktes wie folgt. Crysvida ist ein wirksames Produkt in einem Orphan-Therapiegebiet mit hohem unerfülltem Bedarf, das eine gute Sicherheit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehr als 160 Wochen bei Kindern und 96 Wochen bei Erwachsenen gezeigt hat. Vier Jahre weltweite Versorgungswirklichkeit zeigen in der Tat keine Therapieabbrüche, was die gewonnenen Erkenntnisse aus den Phase-III-Studien eindrucksvoll bestätigt. Dies führt aktuell dazu, dass Burosumab in die S1-Leitlinie der DGKED als Erstlinientherapie aufgenommen wird und seitens der EMA die Erfüllung aller Bedingungen des Conditional Approval anerkannt wird. Die vollständige Zulassung durch das PRAC wird empfohlen. Ich habe es bereits am Anfang gesagt: Wir als Zulassungsinhaber haben das bereits beantragt.

Crysvida ist die einzige zielgerichtete, kausale Behandlung der XLH, die eine wesentliche Heilung von Rachitis, von Frakturen und Pseudofrakturen induzieren kann. Crysvida ist das erste Medikament, das den Phosphatstoffwechsel normalisiert und dadurch eine noch nicht gezeigte Wirksamkeit zur Behandlung der XLH erzielt. Das ist in allen bisherigen Studien zu erkennen und aus der klinischen Wirklichkeit bestätigt worden. Die Evidenzlage wird weiter verbessert. Wir arbeiten insbesondere an den Registerstudien, die von Herrn Haffner erwähnt wurden. Wir haben eine Studie unterstützt, die die deutsche Versorgungsrealität abbildet, nämlich die BurGER-Studie, die in der Stellungnahme von uns mit eingereicht wurde. Crysvida verbessert wesentlich die Lebensqualität durch die erhöhte Funktionsfähigkeit, bessere Compliance, reduzierte Schmerzen. Das gilt für beide Indikationen, sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen. Die Heilung der Rachitis und auch die Heilung von Pseudofrakturen und Frakturen ist möglich – ich habe das bereits erwähnt – und durch Burosumab mehrfach gezeigt. Ganz aktuell gibt es einen entsprechenden Fallbericht, der dieses Thema aufgreift.

Burosumab ist gut verträglich. Wir vermeiden häufig auftretende Nebenwirkungen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten, also der Phosphattherapie, wie Nephrokalzinosen, ektopische Mineralisierung oder auch den Hyperparathyreoidismus, der als wesentlicher Punkt zu

nennen ist. Crysvida ermöglicht eine patientenindividuelle Dosierungsoptimierung und bietet Ärzten die Flexibilität bei der Dosierung, um letztendlich das volle Wirkpotenzial auszuschöpfen. Durch all diese evidenzbasierten nachgewiesenen Vorteile ermöglicht die Behandlung mit Crysvida den Betroffenen wieder die soziale Teilhabe und eine Rückkehr zu einem normalen Leben. Wir haben das eben noch einmal gehört.

All das zusammengenommen ergibt für die Betroffenen zum ersten Mal eine wirklich kausale und wirksame Therapieoption und auch die Chance, die Symptomaten der Erkrankung XLH mit all ihren heute diskutierten Begleiterscheinungen nachhaltig und sicher zu überwinden. Unsere Verpflichtung, den Betroffenen ein Stück normales Leben zu ermöglichen, ist das Leitmotiv für unser Engagement in der Zukunft, damit wir – das möchte ich als Schlusswort aufgreifen – noch mehr Wirbelwinde im positiven Sinne in der Zukunft sehen, wie Herr Haffner das dargestellt hat. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für diese Zusammenfassung. – Ich möchte mich bei allen Teilnehmern für ihre Beiträge ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, die einen großen Teil der Anhörung gestaltet haben. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in die weitere Arbeit und die Bewertung einfließt. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag.

Die Anhörung ist hiermit beendet.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr