

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Burosumab (D-852)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 12:09 Uhr bis 12:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Kyowa Kirin GmbH:**

Herr Dr. Döß

Herr Dr. Hellwig

Herr Dr. Maessen

Frau May

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für das **Osteologie / Klinische Studieneinheit Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM): Universitätsklinikum Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Oheim

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Dr. Hauses

Frau Dr. Wacker

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 12:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für diejenigen, die das erste Mal in diesem Jahr zugeschaltet sind, noch alles Gute zum neuen Jahr. Wir hoffen auf weiterhin gedeihliche Zusammenarbeit und hoffentlich eine Verbesserung der weltpolitischen Rahmenbedingungen. Aber, sei's drum: Wir müssen auf alle Fälle weiterhin den Versuch unternehmen, in diesen Anhörungen und in der Zusammenarbeit die bestmöglichen Ergebnisse im Interesse der Patientenversorgung zu erreichen.

Wir sind jetzt bei der Anhörung Burosumab, ein Orphan mit einem neuen Anwendungsgebiet, aber mit einer Überschreitung der alten Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro. Deshalb haben wir hier als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 17. November des vergangenen Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Kyowa Kirin GmbH Stellung genommen hat. Als weiteres pharmazeutisches Unternehmen hat Alexion Pharma Germany GmbH Stellung genommen, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, und als klinische Einzelexperten haben Herr Dr. Seefried, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg, und Herr Professor Dr. Oheim vom Institut für Osteologie und Biomechanik vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Kyowa sind Herr Dr. Döß, Herr Dr. Maessen, Frau May und Herr Dr. Hellwig zugeschaltet, ferner Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Dr. Seefried und Herr Professor Oheim sowie Frau Dr. Hauses und Frau Dr. Wacker von Alexion und Herr Dr. Rasch.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. – Herr Dr. Döß, bitte.

Herr Dr. Döß (Kyowa Kirin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, erneut vor dem Gremium hier sprechen zu dürfen. Ich werde noch einmal kurz das Team vorstellen. Von Kyowa Kirin anwesend sind Herr Dr. Maessen, der die medizinische Abteilung bei uns vertritt, Frau May aus dem Payer Value & Patient Access-Team, also aus meinem Team, und Herr Hellwig, der uns bei der Dossiererstellung tatkräftig unterstützt hat. Mein Name ist Axel Döß; ich leite den Bereich Payer Value & Patient Access bei der Kyowa Kirin GmbH.

Mittlerweile ist es ja die insgesamt fünfte Anhörung zu Burosumab, wobei die letzten vier Anhörungen im Anwendungsgebiet XLH, also X-chromosomale Hypophosphatämie, stattgefunden haben. Heute wollen wir jedoch über den Nutzen von Burosumab in der Indikation tumorinduzierte Osteomalazie sprechen; im Folgenden werde ich hierfür die Abkürzung TIO benutzen.

Lassen Sie mich zu Beginn die Erkrankung als solche und die Schwere der Krankheitslast der Patienten noch einmal schildern, denn ich bin mir sicher, dass ein Großteil der Anwesenden bis zu diesem Verfahren aufgrund ihrer Seltenheit noch nichts über diese Erkrankung gehört hat. Die Ursache dieser sehr seltenen Multisystemerkrankung, die nahezu ausschließlich bei Erwachsenen auftritt, ist ein Tumor, der in den meisten Fällen gutartig ist und der ein Eiweiß, das sogenannte FGF23, in erhöhter Menge ausschüttet. Diese übermäßige Ausschüttung führt dazu, dass in der Folge über die Nieren Phosphat ausgeschieden wird, was zu einer verminderten Knochenmineralisierung bei diesen Patienten führt. Es entsteht also die namensgebende Osteomalazie, die durch eine Vielzahl schmerzhafter Frakturen und Pseudofrakturen gekennzeichnet ist. Weitere Symptome der TIO umfassen Muskel- und Knochenschmerzen, Fatigue und Muskelschwäche in all ihren Formen.

Anders als bei der XLH ist die TIO eben nicht genetisch bedingt, sondern tritt überwiegend im mittleren Lebensalter spontan auf und führt zu einer abrupten und drastischen Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Dem folgt sehr häufig ein langer Zeitraum bis zur Diagnose.

Aufgrund dieses schweren Krankheitsbildes sind die Patienten in ihrer Mobilität, ihrer Lebensqualität und hinsichtlich der Teilnahme am aktiven Leben erheblich beeinträchtigt. Die einzig kurative Behandlung der TIO ist in den meisten Fällen eine vollständige Resektion des Tumors, die in den allermeisten Fällen auch schon nach wenigen Tagen zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Betroffenen führt. In sehr seltenen Fällen ist der Tumor aber eben nicht lokalisierbar oder auch nicht vollständig resezierbar. Für diese Patienten ist Burosumab angezeigt.

Mit weniger als circa 1.000 publizierten Fällen weltweit handelt es sich auch bei der TIO weiterhin um eine extrem seltene Erkrankung, eine sogenannte ultra-rare Disease. Daran ändert in diesem Fall letztendlich auch das Überschreiten einer monetären Grenze nichts.

Vor der Verfügbarkeit von Burosumab beschränkte sich die systemische Behandlung auf den Versuch, den Phosphatmangel durch die mehrmals tägliche orale Einnahme von Phosphat auszugleichen. Dadurch lässt sich jedoch der Phosphatmangel am Schluss nicht beheben; im Gegenteil: Eine Phosphatgabe stimuliert sogar die FGF23-Ausschüttung, fördert somit den Phosphatverlust und trägt zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung und auch ihrer Folgen bei. Die chronische Hypophosphatämie bleibt bestehen. Sie wird also nicht irgendwie geheilt oder zeigt sonstige Chancen der Verbesserung.

Darüber hinaus führen neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem die auftretenden therapieassoziierten Folgeerkrankungen wie Nephrokalziosen und Hyperparathyreoidismus zu einer geringen Therapietreue und nicht selten auch zu einem Abbruch der Substitutionstherapie. Nach unserer Auffassung haben wir es also mit einer insuffizienten Behandlung zu tun, die den Krankheitsverlauf nicht modifiziert und schon alleine aufgrund der mit ihr verbundenen Risiken als nicht zweckmäßig einzustufen ist.

Mit Burosumab hingegen steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die den Krankheitsmechanismus der TIO direkt adressiert und langfristig auch die Symptomatik der Patienten verbessert. Burosumab bindet das krankheitsauslösende FGF23, neutralisiert dessen Aktivität und sorgt so dafür, dass der Verlust von Phosphat über die Nieren unterbunden wird. Darüber hinaus ist eine Burosumab-Therapie eben auch nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen einer Phosphatsubstitution assoziiert. Über die gesamte Studiedauer führt eine Behandlung mit Burosumab zur langfristigen Wiederherstellung der Serumphosphathomöostase und folglich auch zu einer deutlichen Reduzierung der über die Jahre bestehenden erheblichen Krankheitslast.

Anhand von validierten patientenrelevanten Endpunkten haben unsere Studien gezeigt, dass es durch die Burosumab-Therapie zu einer Abnahme der schwerwiegenden Osteomalazie kommt. Durch die verbesserte Knochengesundheit heilen aktive Frakturen und Pseudofrakturen ab, und die Neuentstehung wird ebenfalls verhindert. Der Knochenschmerz nimmt ab, die Mobilität verbessert sich, wodurch am Ende auch die Lebensqualität gesteigert und die aktive Teilnahme am alltäglichen Leben wieder möglich gemacht wird. Es kommt also zu einer deutlichen Verbesserung der gesamten Symptomatik, die mit bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann. Mit Burosumab steht also erstmals eine Therapie zur Verfügung, die die Erkrankung direkt adressiert. Der Wirkstoff verbessert durch seinen therapeutischen Zusatznutzen das Leben der TIO-Patienten nachhaltig.

Mit unseren Daten aus den beiden pivotalen Zulassungsstudien stehen erstmals auch prospektive Studien im Anwendungsgebiet zur Verfügung, die den therapeutischen Zusatznutzen von Burosumab aus unserer Sicht belegen. Es handelt sich um die bestverfügbare Evidenz. Wir plädieren daher an dieser Stelle nochmals dafür, diese Studien für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Ich danke Ihnen erst einmal für die Aufmerksamkeit für meine einleitenden Worte. Wir freuen uns jetzt auf eine anregende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Döb. Sie haben es ja gerade angesprochen, und in diese Richtung geht auch meine erste Frage an die Kliniker. Wir hatten als zweckmäßige Vergleichstherapie hier Phosphatsubstitution definiert, und Sie haben darauf hingewiesen, zu welchen möglichen Folgen dieser Ausgleich des Phosphatmangels führen kann, jenseits des Umstandes, so Ihre Ausführungen, dass er natürlich dann keine Heilung oder Sonstiges bewirken kann.

Deshalb zu Beginn meine Frage an die Praktiker: Wie werden Patientinnen und Patienten mit TIO in der klinischen Praxis behandelt? Ist dieser Ausgleich des Phosphatmangels der Standard, den wir auch als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hatten, oder gibt es da eben möglicherweise noch andere Prozeduren oder andere Interventionen? Diese Frage stelle ich, damit wir einfach, bezogen auf die zVT und dann die unterschiedlichen Ansätze, Klarheit haben. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe jetzt als Ersten, der die Hand gehoben hat, Herrn Seefried; dann hatte ich auch Herrn Oheim und Herrn Wörmann gesehen. – Herr Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (KLH): Faktisch kann ich es bestätigen: Die Phosphatsubstitution ist das, was tatsächlich gemacht wird. Aber man muss ehrlicherwise sagen: Das ist nicht ernsthaft eine Therapie, sondern eher eine Behelfsmaßnahme – so würde ich es charakterisieren –, weil wir keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung haben. Insofern vergleicht man da schon ein bisschen Äpfel mit Birnen, wenn man eine gezielte FGF23-Inhibition damit vergleicht. Um es einfach einmal sehr plakativ auszudrücken: Jeder von uns, der in dieser Konferenz zugeschaltet ist, würde, wenn er in dieser Situation wäre und vor der Entscheidung zwischen einer Phosphatsubstitutionsbehelfsmaßnahme oder einer zielgerichteten Therapie stünde, sicherlich Letztere wählen.

Man muss dazu auch sagen, dass das ja nur eine Minderheit der Patienten betrifft; darauf kommen wir später noch, aber dessen muss man sich immer bewusst sein. Die primäre Therapie ist immer die Operation, und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle kann man diese Operation auch durchführen und damit kurativ behandeln. Nur für diejenigen, die übrigbleiben, hat man dann die Not, quasi entweder historisch die Behelfstherapie oder jetzt zukünftig hoffentlich eine zielgerichtete Therapie einsetzen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ja, dem kann ich mich natürlich nur anschließen. Wichtig ist, zu betonen, dass tatsächlich das Kritische ist, diese Tumoren, die sehr klein sein können, zu identifizieren. Es ist immer unsere größte Sorge, dass wir diese Tumoren finden und anschließend jemanden finden, der sie operiert, je nachdem, wo sie sind.

Wenn man diesen Tumor nicht findet bzw. nicht operieren kann, dann sind die Optionen leider schlecht; dann ist es so, dass wir eben den Patienten aktives Vitamin D und Phosphat geben, wobei die Patienten es oft eben aufgrund auch gastrointestinaler Beschwerden nicht so nachhaltig einnehmen können. Ebenfalls völlig richtig ist, dass eine Normalisierung des Phosphatlevels damit nicht gelingt. Wir bleiben also immer in der Hypophosphatämie, was hierbei ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus ist. Genauso ist es eben keine spezifische Therapie, aber Gott sei Dank ist das eben die absolute Ausnahme. Das betrifft wirklich wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann dem eigentlich nur zustimmen. Wir hatten im Vorfeld – das war letztes Jahr – im Rahmen der gutachterlichen Expertise schon die Frage von Ihnen bekommen und hatten uns da mit den Pädiatern aus der Sarkomschiene und den Experten aus dem Bereich der Erwachsenen zusammengesetzt und hatten es genauso definiert,

Phosphatsubstitution plus aktives Vitamin D – genauso hatten wir es auch formuliert –, und daran hat sich seitdem nichts geändert. Also kann ich dem nur zustimmen.

Vielleicht noch einmal zur Einordnung: Dies ist ein ganz seltenes Krankheitsbild. Wir finden ganz wenige in Deutschland, die solche Patienten im fortgeschrittenen Stadium schon behandelt haben; es gibt ein paar. Es ist ein ganz ungewöhnliches Phänomen aus dem Spektrum der Krankheit. Es kommt aus dem Bindegewebe und kann fast überall im Körper sein. Es gibt ein paar Kinder, die schon betroffen sind. Medianes Alter, so auch in Deutschland, liegt nach dem, was wir sehen, zwischen 45 und 50 Jahren. Männer und Frauen sind ungefähr gleich häufig betroffen.

Die meisten, die das in Deutschland schon gesehen haben, sagen: Relativ viele werden symptomatisch durch diese Paraneoplasie. Da wird auf einmal ein niedrigstes Phosphat gemessen, und dann wird oft erst der Tumor als solcher entdeckt, weil man danach sucht. Manchmal muss man sogar PET oder so etwas in Anspruch nehmen, um den Originaltumor zu entdecken. Also ausdrückliche Bestätigung: Die von Ihnen festgelegte Vergleichstherapie würden wir weiter im Nicht-Vorgriff auf das schon jetzt erhältliche Burosumab als solche ansehen. Bisher war das also die Vergleichstherapie, und so würden wir es auch beibehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen seitens der Bänke, der PatV oder Sonstiger? – Frau Groß vom GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe eine Nachfrage zur Beherrschung der Symptomatik durch die Substitution von Vitamin D und Phosphat. Der schriftlichen Stellungnahme der DGHO konnte ich entnehmen, dass bei den Patienten diese Symptomatik damit erfolgreich beherrscht werden kann. Das ist die zVT. Können wir davon ausgehen, dass bei den Patienten dann zumindest bei einem Teil oder doch in einem gewissen Grad die Symptomatik damit beherrscht werden kann? So konnte man das zumindest der Stellungnahme entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die DGHO war angesprochen, deshalb Herr Wörmann als Erstes und dann Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das kann damit beherrscht werden. Das Symptom, so ist initial gesagt worden, eben der sehr niedrige Phosphat Spiegel, wird damit beherrscht. Das große Problem ist – das wurde sowohl von den Pädiatern als auch von unseren Spezialisten für Sarkome bei Erwachsenen genannt –, dass es eine relativ hohe Incompliance dadurch gibt, dass diese Präparate schlecht verträglich sind und eine geringe Adhäsion da ist. Das heißt, in verschiedensten Altersgruppen lassen es die Patienten, weil die gastrointestinalen Nebenwirkungen so beträchtlich sind, sodass es da pragmatisch leider eine Lücke gibt, dass es zwar formal funktioniert, es aber für viele eine wohl nicht akzeptable Therapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. In diese Richtung gingen ja eben auch schon die Ersteinlassungen von Herrn Seefried und von Herrn Oheim. – Jetzt Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ich wollte nur ergänzend sagen: Das klingt ein bisschen pauschal. Wie gesagt, wir reden über sehr individuelle Einzelfälle. Ich habe einen Patienten, bei dem das gut funktioniert, der mit aktivem Vitamin D und Phosphat wirklich gut zurechtkommt. Er ist nicht beschwerdefrei, aber viel besser als vorher. Aber wir betreuen auch andere Patienten, die eben multilokuläre Tumoren haben, und sie sitzen trotz der konventionellen Therapie weiterhin im Rollstuhl. Also, Sie bekommen sie nicht zurück ins Leben, solange Sie diesen Tumor nicht wegstreichen bzw. das Phosphat normalisieren, und das erreichen Sie mit der konventionellen Therapie nicht. Eine generelle Aussage, mit der konventionellen Therapie lasse sich die Symptomatik der TIO in jedem Fall beherrschen, stimmt also aus meiner Sicht nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wenn ich das richtig verstehe, Herr Oheim, sagen Sie: Selbst wenn der Patient sich compliant verhält, selbst wenn er die empfohlenen Dosen in sich aufnimmt, wird das eben nicht erreicht.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Es wird besser, aber Sie kriegen sie nicht schmerzfrei. Wie gesagt, ich habe Patienten, die ich noch nicht einmal aus dem Rollstuhl bekomme, die also weiterhin massiv eingeschränkt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte eben, als Herr Seefried am Anfang eingeführt hatte, auch dieses Compliance-Moment dann so im Vordergrund gesehen. Aber das ist jetzt eine wichtige Differenzierung. – Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Tatsächlich, die Phosphatsubstitution funktioniert klinisch auch bei guter Adhärenz nur inkonsistent, mal besser, mal schlechter, aber nicht wirklich verlässlich, und im Hinblick auf die Pathophysiologie und den Phosphatverlust kann sie gar nicht funktionieren. Das heißt, der Phosphatverlust persistiert natürlich; der renale Phosphatverlust wird damit nicht adressiert. Das heißt, wir haben in einem Eimer ein Loch, und da geht permanent Phosphat verloren. Wir versuchen permanent oben hineinzukippen, aber das Loch in diesem Eimer wird damit nicht gestopft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann noch mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nicht, dass wir jetzt hier einen Dissens kreieren, den wir meines Erachtens nicht haben. Wir reden wirklich über Einzelfälle. Es gibt einzelne Personen, einzelne Ärzte, die einzelne Patienten betreut haben, und ich glaube, daraus resultiert das, was hier als Dissens erscheint. Wir haben wahrscheinlich kein einheitliches Krankheitsbild. Da kommen das Alter der Patienten und eben auch die Dauer der Symptomatik mit hinein. Wir würden also sicherlich nicht unterschreiben, dass alle Patienten mit Phosphat gut eingestellt werden. Ich hoffe nicht, dass unsere Stellungnahme so gelesen wird; dann hätten wir nicht sorgfältig durchgeschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, die Frage ist beantwortet. – Ich habe noch eine Nachfrage zu weiteren Maßnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Groß: Die Frage ist: Gibt es denn im Behandlungsspektrum noch weitere Maßnahmen außer der Substitution, die gegebenenfalls im Rahmen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Rolle spielen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Wie gesagt, das sind ganz individuelle Fälle. Beispielshalber angenommen, ich habe den Fall eines Patienten mit Verdacht auf TIO, kann aber den Tumor nicht lokalisieren, dann werde ich ihn eben mit der konventionellen Therapie bestmöglich managen – aktives Vitamin D und Phosphat – und regelmäßig die Diagnostik wiederholen, also tatsächlich alle ein, zwei Jahre ein PET-CT wiederholen, um diesen Tumor zu finden.

Wenn es ein multilokulärer Befall ist, dann kann ich auch überlegen, ob ich mich dem Tumor, wenn ich ihn nicht operativ entfernen kann, anders nähern kann, also mit Thermoablation oder Bestrahlung. Es gibt Ansätze mit Chemotherapien, mit FGFR1-Rezeptoren; sie haben sich nicht bewährt. Es gibt jetzt auch andere Ansätze, die in diese Richtung gehen. Aber es gibt tatsächlich keine konventionelle Dauertherapie. Außerdem sind diese anderen Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen bis zur Ausprägung von akuter myeloischer Leukämie etc. behaftet. Konventionelle Therapie ist eben tatsächlich, das Phosphat und das aktive Vitamin D zu geben

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Genau; da ist auch nicht viel hinzuzufügen. Andere Medikamente nimmt man nur, um quasi die Begleitphänomene bestenfalls noch irgendwie zu kompensieren und einen Kalziumverlust zu mitigieren, der sich im Kontext eines Hyperparathyreoidismus entwickelt. Aber das hat nichts mit der eigentlichen Behandlung der Erkrankung zu tun, sondern nur mit der Behandlung von Komplikationen, die sich aus der Langzeitphosphatsubstitution ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich wollte eigentlich in die ähnliche Richtung fragen, wie Frau Groß das getan hat. Ich nehme jetzt einfach mit: Natürlich sucht man primär nach dem Tumor, um ihn zu eliminieren. Aber wenn das nicht gelingt und wenn Phosphat nicht geeignet ist, gibt es keine weitere medikamentöse Therapie, die man ansetzen könnte. Das habe ich so mitgenommen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe heftiges Nicken und protokolliere das sowohl bei Herrn Wörmann als auch bei Herrn Oheim und bei Herrn Seefried.

Also, ich habe Sie eben so verstanden: In manchen Fällen wird dann eben etwas getan, um die Begleiterscheinungen der Substitutionstherapie zu beseitigen, und zudem hat es experimentell Versuche gegeben, dem Tumor zu Leibe zu rücken. Da gibt es aber, so sage ich zurückhaltend, eingeschränkt positive oder, um das mit der gebotenen Offenheit darzustellen, überwiegend negative Erfahrungen. Aber da gibt es keinen Goldstandard, sondern man ist im Prinzip auf die Phosphatersatztherapie und das Management der daraus resultierenden Nebenwirkungen angewiesen. – Okay.

Frau Bickel, dann haben wir das? – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, eine Anmerkung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt deutlich mehr Teilnehmer in der Anhörung als Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie kann es sein, dass man so lange suchen muss, bis man dann überhaupt einmal den Primarius oder den Tumor irgendwie lokalisiert? – Herr Oheim und Herr Seefried.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Tatsächlich liegt es an Folgendem, was Herr Wörmann auch schon gesagt hat: Die Patienten werden eigentlich durch den jahrelangen Phosphatmangel symptomatisch. Diese Tumoren sind hochspezifisch und produzieren letztlich ein Hormon, und da reichen eben extrem geringe Dosen, um diesen ganzen Phosphatstoffwechsel durcheinanderzubringen. Darum sind diese Tumoren so klein. Man sieht sie nicht; wenn man ein Ganzkörper-MRT macht, sind sie oft einfach viel zu klein. Deswegen dauert die Diagnostik so lange. Die Patienten brauchen Jahre, bis sie diagnostiziert werden. Weil viele Leute das niedrige Phosphat ignorieren, kommt da ganz viel zusammen. Erst dann, wenn sie mit 40 Jahren Frakturen bekommen, wundern sich alle und gehen dem einmal nach. Wie gesagt, das Hormon ist in niedrigsten Dosen extrem wirksam, die Tumoren sind sehr klein, und der Tumor ist gar nicht das Problem, sondern das, was er produziert, dieses FGF23.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ganz kurz vielleicht noch ergänzend: Die Diagnostik hat sich tatsächlich über die letzten Jahre etwas verfeinert. Das heißt, wir finden inzwischen etwas mehr von diesen Tumoren. Es ist nicht ganz so selten, wie wir historisch dachten. Aber umgekehrt sind wir auch in der Lage, mehr Tumoren zu finden, die man dann auch operieren kann. Das heißt, die Fallzahl in der Weltliteratur hat sich in den letzten zehn Jahren sicherlich erheblich gesteigert, weil die Diagnostik besser wurde. In dem Moment, da jemand dieses niedrige Phosphat

bemerkt, das FGF23 misst, kommt man auch relativ rasch auf die richtige Spur. Trotz allem bleibt es eine sehr seltene Erkrankung; aber man kann die Tumoren durchaus in der überwiegenden Zahl der Fälle finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, ich habe außer dieser Lernfrage immer noch keine weiteren Fragen. – Frau Groß noch einmal.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage zur Dosierung. In diesem Anwendungsgebiet kann die Maximaldosis doch deutlich höher sein als bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie; denn der Pathomechanismus ist ja nicht so unterschiedlich. Gibt es dafür eine Erklärung? Können Sie da auch aus der klinischen Erfahrung sagen, dass die Dosierung da höher geht? An den pU geht die Frage, ob es dafür auch eine Erklärung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oheim.

Herr Prof. Dr. Oheim (IOBM): Ich wollte nur kurz sagen, dass es klinische Erfahrung es noch nicht so richtig geben kann. Ich habe tatsächlich eine Patientin, die das bekommt, die aber mit einer vergleichbaren Dosis zurechtkommt.

Klar ist, dass die FGF23-Level bei dieser Tumorerkrankung viel, viel höher sind als bei XLH. Bei der Tumorerkrankung haben wir Werte, die bis zu zehnmal so hoch sind, wie wir das von XLH-Patienten kennen. Zudem hängt es natürlich mit der Tumorlast zusammen: Wie viel Tumormasse ist da, wie viel FGF23 wird produziert?

Ob man das braucht, das kann ich jetzt nicht sagen, aber die Möglichkeit, die Dosis zu variieren, ist in jedem Fall von Vorteil. Wir kennen es auch bei XLH-Patienten, dass die Erwachsenen bei dieser Dosis alle vier Wochen am Ende dieses Zeitraums durchaus merken, dass die Wirkung nachlässt. Es ist meines Erachtens also eine gute Strategie, dass man das zweiwöchentlich und in höherer Dosis geben kann. Ich glaube aber auch, dass das viele vermutlich nicht brauchen, zumindest, wenn der Tumor nicht maligne und die Tumorlast nicht sehr, sehr hoch ist. Das ist aber ein Gefühl, weil ich das nicht belegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (KLH): Ich glaube, die Dosisspannweite ergibt sich einfach auf Grundlage der Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden. Man muss auch Folgendes sagen, und das ist vielleicht der wichtigere Punkt: Man startet mit einer deutlich niedrigeren Dosis. Meine Erfahrung mit Patienten, bei denen ich das off-label gemacht habe, ist: In Einzelfällen brauchen wir die XLH-übliche Dosierung von einem Milligramm. Ich habe aber auch Patientinnen, die mit weniger zurechtkommen. Ich musste bisher noch nie darüber hinaus eskalieren.

Wie Herr Professor Oheim schon sagte, kann es im Einzelfall – wenn die Tumorlast hoch ist, wenn die FGF23-Menge, die produziert wird und abgefangen werden muss, hoch ist –, sein, dass man darüber hinaus dosieren muss. Meines Erachtens werden wir in der breiten Masse – „Masse“ ist immer gut –, bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eher sogar ein bisschen unter dieser Dosis bleiben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist fast dasselbe: Eine Patientin, die uns jetzt im Rahmen der Umfrage in der Fachgesellschaft angetragen wurde, hat offensichtlich auch eine niedrigere Dosis bekommen. Insofern kann ich das direkt unterstützen. Aber ich glaube, wir kriegen da keine Regel hinein. Der wichtige Punkt ist eher: Es ist offensichtlich fast Konsens, ohne dass es in einer Leitlinie steht, individuell die Dosis so anzupassen, dass die entsprechende klinische Symptomatik beherrscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Döß bitte für den pU.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Ich möchte die Frage, was die Dosierung angeht, einfach noch mal aufnehmen und sie an meinen Kollegen Herrn Maessen weiterleiten, der sich sehr intensiv mit den Studien beschäftigt hat.

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

Herr Dr. Maessen (Kyowa Kirin): In den Zulassungsstudien – das darf man bei der ganzen Geschichte nicht vergessen – war eine Titrationsphase von 16 Wochen inkludiert, während der eben, ausgehend von einem sehr niedrigen Niveau, in Abhängigkeit von der Phosphatresponse auftitriert werden konnte. Das ist bei vielen Patienten, so wie das bereits beschrieben worden ist, schon unterhalb der Dosierung, die für die XLH gegeben wird, durchaus wirksam, bei einigen wenigen Patienten aber nicht. Das ist auch der Grund für die EMA gewesen, da die Dosisspannweite so hoch anzusetzen. Im Durchschnitt war die Dosis nach der Titrationsphase bei 0,8 mg/kg alle vier Wochen; das ist unterhalb der Dosis für erwachsene XLH-Patienten, die bei 1 mg/kg liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Darstellung. – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe keine weiteren Fragen. – Herr Dr. Döb, dann haben Sie noch einmal das Wort, um zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Wir haben uns jetzt in der letzten Dreiviertelstunde noch einmal intensiv ausgetauscht. Die Fragen richteten sich hauptsächlich an die Kliniker, weil es um das Thema der zVT und das Thema der Dosierung ging.

Aus unserer Sicht ist das klar geworden, was die Epidemiologie angeht. Herr Wörmann hat auch noch einmal gesagt, dass wahrscheinlich in der Anhörung jetzt mehr Patienten sitzen, als mit TIO wahrscheinlich draußen in Deutschland vorhanden sind. Daran sieht man ganz klar, dass die TIO wirklich eine ultra-rare Disease ist, also eine extrem seltene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Wörmann gesagt hat, mehr Teilnehmer als TIO-Patienten.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, der eine oder andere mag Patient sein, aber vielleicht beim Zahnarzt. – Okay. Ich wollte nur dokumentieren, dass ich zuhöre.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Nein, alles gut; davon gehe ich auch aus, Herr Hecken, gar keine Frage.

Betroffen sind vor allen Dingen Menschen im mittleren Alter; das haben wir jetzt auch noch einmal gehört: 50 Jahre ist im Schnitt das Alter bei Diagnose. Wir haben darüber gesprochen, dass Patienten, deren Tumor nicht lokalisierbar oder kurativ rezesierbar ist, aufgrund der unzureichenden verfügbaren Behandlungsoptionen eben einen enormen hohen Leidensdruck haben; der Therapiebedarf ist dementsprechend auch weiterhin groß.

Mit Burosumab ist also erstmals ein Wirkstoff verfügbar, der den Pathomechanismus der TIO nachhaltig adressiert und das Potenzial hat, die Serumphosphathomöostase auch langfristig wiederherzustellen. Aufgrund der Gabe von Burosumab kommt es bei den betroffenen Patienten zu einer langfristigen Verbesserung der gesamten TIO-Symptomatik. Dank der verbesserten Knochengesundheit, die diese Patienten dann erfahren, heilen die unzähligen Frakturen und Pseudofrakturen aus; die Neuentstehung von Frakturen wird mit der Therapie durch Burosumab unterbunden. Weiterhin kommt es zur Abnahme der Knochen- und Muskelschmerzen.

Dadurch steigert sich die Mobilität dieser Patienten, die Leistungsfähigkeit und damit letztendlich die aktive Teilnahme dieser Patienten am alltäglichen Leben: Sie sind auch wieder sozial integriert in die Gemeinschaft. Das gute Nebenwirkungsprofil von Burosumab unterstreicht dabei erneut die Sicherheit des Wirkstoffs und zeigt, dass Burosumab einen wirklichen Fortschritt in der Therapie dieser Patienten darstellt.

Die durchgeführten prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab stellen im Anwendungsgebiet die beste und vor allen Dingen die einzige Evidenz dar. Daher plädieren wir auch noch einmal wirklich ganz eindringlich dafür, dass die Studien für die Nutzenbewertung eben auch zu berücksichtigen sind. Die Studien belegen das, was auch die EMA mit der Zulassung letztlich bestätigt hat: Burosumab hat einen klinischen Zusatznutzen für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Döb, an Sie und an Ihr Team. Herzlichen Dank an Professor Wörmann, Professor Oheim und Herrn Dr. Seefried, dass Sie uns die gestellten Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was jetzt in der letzten nunmehr Dreiviertelstunde hier diskutiert worden ist, zu wägen haben.

Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich wünsche denjenigen, die heute Nachmittag nicht mehr bei den weiteren Anhörungen dabei sind, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:45 Uhr