



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Asfotase alfa

Vom 2. April 2020

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	18
4.	Verfahrensablauf .....	18
5.	Beschluss .....	20
6.	Anhang.....	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	29
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	35
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35
2.2.4	Therapiekosten.....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	44

5.2	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	101
5.3	Stellungnahme von Dr. med. Lothar Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Orthopädische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg .....	106
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster, Facharzt für Innere Medizin / Endokrinologie & Diabetologie und Osteologe (DVO).....	115
5.5	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) .....	122
5.6	Stellungnahme von Prof. Dr. Martin Kirschstein, Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, AKH Celle.....	128
5.7	Stellungnahme des Dachverbandes Osteologie (DVO) e.V.....	135
5.8	Stellungnahme von Prof. Dr. Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf .....	143
5.9	Stellungnahme von Dr. Christina Lampe, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Gießen .....	149
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).....	160
5.11	Stellungnahme des Netzwerkes Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. ....	168
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>180</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	180
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	202

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Asfotase alfa (Strensiq®) wurde am 1. Oktober 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Strensiq® zur Behandlung von Hypophosphatasie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 17. März 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Asfotase alfa im Anwendungsgebiet „Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Dezember 2018 befristet. Am 1. November 2018 hat der G-BA einer Verlängerung der Befristung bis zum 1. Dezember 2019 beschlossen. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa fand ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V und ergab sich, wie auch in den Tragenden Gründen zu dem Beschluss vom 17. März 2016 und 1. November 2018 ausgeführt, zum einen aus den mit der Zulassung von Asfotase alfa verbundenen Auflagen, wie der Einrichtung eines klinischen Registers. Zum anderen hielt es der G-BA aufgrund der unzureichenden Datenlage aus unkontrollierten Studien an einem sehr kleinen Patientenkollektiv für die Bewertung des Arzneimittels im Regelungskontext des § 35a SGB V für erforderlich, über die zulassungsbezogenen Auflagen hinausgehende Maßnahmen zu

treffen, die eine sachgerechte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen sollen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 28. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Dadurch war die Anforderung zum 1. Dezember 2019 gemäß den Beschlüssen vom 17. März 2016 und 1. November 2018 erneut Daten einzureichen nicht mehr zweckmäßig und die Befristung wurde mit dem Beschluss vom 22. November 2019 aufgehoben.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Asfotase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asfotase alfa (Strensiq®) gemäß Fachinformation**

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Asfotase alfa als einziges Arzneimittel zugelassen.

zu 2. In der vorliegenden Indikation können unter anderem Heilmittel (v.a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog<sup>2</sup>, Hilfsmittel (Orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein. Letztere werden im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem bei Behandlungen von Knochenfrakturen und anderen chirurgischen bzw. neurochirurgischen Interventionen notwendig.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Hypophosphatasie hat der G-BA folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst:

Asfotase alfa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. März 2016 (Orphan Drug Status; wird mit vorliegender Beschlussfassung aufgehoben)

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für die Behandlung von Patienten mit Hypophosphatasie liegt bis auf den Beschluss des G-BA nach § 35a SGB V vom 17. März 2016 zu Asfotase alfa keine Evidenz aus Literatur mit diesen Einschlusskriterien vor. Daher wurden ergänzende Dokumente zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen, welche Empfehlungen hauptsächlich zu Asfotase alfa, aber auch weitere unterstützende Behandlungsmöglichkeiten enthalten.

Zusammenfassend gibt es bisher nur sehr limitierte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Hypophosphatasie, da lediglich der Wirkstoff des pharmazeutischen Unternehmers Asfotase alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist. Weitere Behandlungsoptionen bestehen aus einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Es können unter anderem Heilmittel (v.a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog<sup>2</sup>, Hilfsmittel (Orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein. Letztere werden im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem bei Behandlungen von Knochenfrakturen und anderen chirurgischen bzw. neurochirurgischen Interventionen notwendig.

Entsprechend hat der G-BA Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

---

<sup>2</sup> Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Absatz 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Asfotase alfa wie folgt bewertet:

#### a) Kleinkinder ( $\leq 5$ Jahre) mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie liegt für Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Altersgruppe der Patienten bis einschließlich 5 Jahre mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (HPP) wurden die Studien ENB-002-08, deren weiterführende Studie ENB-003-08 und die Studie ENB-010-10, sowie die historische Kontrollstudie ENB-011-10 vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Bei der Studie ENB-002-08 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie von Asfotase alfa mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. Eingeschlossen wurden 11 Patienten mit schwerer HPP, die zu Studienbeginn nicht älter als 36 Monate waren und bei denen sich die Erkrankung bereits vor dem 6. Lebensmonat manifestiert hat. Die Dosierung entsprach nicht über den gesamten Zeitraum der laut Fachinformation empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg pro Woche Asfotase alfa. Bei Studienbeginn erhielten die Patienten eine einmalige i.v.-Dosis von 2 mg/kg Asfotase alfa und wurden eine Woche später mit 3 mg/kg/Woche s.c. weiterbehandelt. Nach einem Monat konnte bei mangelnder Wirksamkeit die Dosierung auf 6 mg/kg/Woche gesteigert werden. Nach 3 Monaten konnte die Dosierung entsprechend des Krankheitsverlaufs auf 6 mg/kg/Woche bzw. 9 mg/kg/Woche angepasst werden. Acht der eingeschlossenen Patienten wurden im Studienverlauf mit der laut Zulassung empfohlenen Dosierung behandelt.

Patienten, die diese Studie erfolgreich abgeschlossen hatten ( $n = 10$ ), wurden in die Verlängerungsstudie ENB-003-08 eingeschlossen (ein Patient brach die Studie ENB-002-08 ab). Die Behandlungsdauer reichte von einem Tag bis 7,5 Jahre (Median 6,6 Jahre). Die Patienten wurden mit der Asfotase alfa Dosierung weiterbehandelt, die sie am Ende der Studie ENB-002-08 erhalten haben.

Die ENB-010-10-Studie ist eine einarmige, multizentrische, internationale, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Asfotase alfa bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger. Die Symptome der HPP mussten vor Vollendung des 6. Lebensmonats aufgetreten sein (perinatale bzw. infantile HPP). In der Studie erhielten die Patienten 6 mg/kg/Woche Asfotase alfa. Nach Beendigung einer 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten zur Weiterbehandlung in der offenen Extensionsphase geeignet. Die Behandlungsdauer reichte von 6 Tagen bis 6,1 Jahre (Median: 2,3 Jahre).

Für die Ergebnisdarstellung wurden die Daten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa gepoolt. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Veränderung des Radiographic Global Impression of Change (RGC-I) zu Woche 24. Zudem wurden Endpunkte zur Mortalität, Atemfunktion und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben. Einschränkungen zur Vor- oder Begleitbehandlung gab es nicht. Die Ergebnisse wurden mit Daten aus der Studie ENB-011-10 verglichen, in der der natürliche Krankheitsverlauf bei unterstützenden Behandlungsmaßnahmen untersucht wurde.

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine globale retrospektive, epidemiologische Studie, die auf Daten aus Krankenakten beruht. Eingeschlossen wurden insgesamt 48 Patienten mit schwerer perinataler oder infantiler Hypophosphatasie. Eine Behandlung mit Asfotase alfa zu jeglichem Zeitpunkt führte zum Studienausschluss. Die Datenextraktion umfasste Angaben zur supportiven Medikation sowie zu nicht medikamentösen Verfahren zur Behandlung der HPP. Es wurden jegliche Informationen zum Überlebensstatus sowie zu

Maßnahmen der Atmungsunterstützung gesammelt. Die Datenerhebung bezog sich primär auf die ersten 5 Lebensjahre der Patienten. Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben und verschiedenen Operationalisierungen zur Erfassung der Atemfunktion wurden keine weiteren Endpunkte untersucht. Auch UEs wurden in der Studie nicht erhoben.

### *Historischer Vergleich*

Die gepoolten Daten der einarmigen Studien zu Asfotase alfa wurden mit den auf Krankenakten basierenden Daten einer historischen Verlaufskontrolle unter supportiven Behandlungsmaßnahmen verglichen. Generell ergibt sich durch den historischen Vergleich ein sehr hohes Verzerrungspotential. Zudem bestehen beträchtliche Limitationen in der Vergleichbarkeit der Daten aufgrund abweichender Datenerhebung bei dem Endpunkt Mortalität. Während in den einarmigen Studien zu Asfotase alfa das Gesamtüberleben ab Studienbeginn erhoben wurde, wurde dies in der historischen Kontrolle bereits ab dem Zeitpunkt der Geburt erfasst.

Dadurch besteht eine systematische Verzerrung bei den betrachteten Patienten, da gerade schwer betroffene und gegebenenfalls schwer zu behandelnde Patienten, die früh versterben, nicht in die Asfotase alfa Studien eingeschlossen wurden. So war das mediane Alter zu Studieneinschluss in den gepoolten Asfotase alfa-Studien 15 Monate. In diesem Lebensalter waren jedoch bereits ca. 65 % der Patienten in der Studie auf Basis von Krankenakten verstorben.

Die Studien wurden zudem in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt, in denen sich die symptomatische Behandlung und Diagnosestellung geändert hat. Die Studien zu Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) wurden im Zeitraum 2008-2016 durchgeführt, während die Daten der Vergleichsgruppe aus Krankenakten aus dem Zeitraum von 1970 bis 2011 stammen. Der G-BA sieht es daher auch unter diesem Gesichtspunkt kritisch, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, um neuere Daten für einen historischen Vergleich zu identifizieren.

Um den Einfluss der zeitlichen Confounder Diagnosejahr und zum Lebensalter bei Studieneinschluss auf das Gesamtüberleben abzuschätzen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigten zwar den Einfluss auf das Gesamtüberleben, zeigten jedoch robuste Effekte zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie.

Als weitere wichtige potentielle Confounder werden der Manifestationszeitpunkt der Erkrankung (perinatal oder infantil) und der Schweregrad der Erkrankung gesehen. Diese wurden jedoch im Dossier nicht vom pharmazeutischen Unternehmer adressiert.

Auf Basis des historischen Vergleichs legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Endpunktkategorie Morbidität eine Auswertung Atemfunktion „Überleben ohne invasive Beatmung“ vor. In den einarmigen Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa wurden Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine invasive Beatmung erfolgte, aus den Analysen ausgeschlossen. Hingegen wurden die Ergebnisse aller Patienten, die innerhalb der ersten 5 Lebensjahre eine invasive Beatmung erhalten haben, in die Analysen der historischen Kontrolle (ENB-011-10) einbezogen. Hieraus ergibt sich eine unterschiedliche Zielsetzung. Für die Asfotase alfa Studien wird die Frage untersucht, ob Patienten, die zum Studieneinschluss noch nicht beatmet worden sind, auch unter Asfotase alfa keine Beatmung benötigen. In der Analyse der historischen Kontrolle wird jedoch dokumentiert, ob Patienten jemals innerhalb der ersten 5 Lebensjahre invasiv beatmet wurden. Das Grundrisiko in den unterschiedlichen Gruppen des Vergleichs eine invasive Beatmung zu erhalten, ist demnach unterschiedlich, sodass die vom pharmazeutischen vorgelegte vergleichende Analyse aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsgegenstände nicht für die Nutzenbewertung verwertbar ist.

Trotz der genannten methodischen Mängel und Unsicherheiten werden die gepoolten Daten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit supportiven Maßnahmen (ENB-011-10) für den Endpunkt



Mortalität unter den folgenden speziellen Umständen für die Nutzenbewertung herangezogen: Die perinatale und infantile Hypophosphatasie ist eine sehr seltene Erkrankung, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert ist und für die es bis auf Asfotase alfa keine über Best-Supportive-Care hinausgehende Behandlungsalternativen gibt. Zudem handelt es sich bei Kleinkindern mit Hypophosphatasie um eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa und Studie ENB-011-10 auf Basis von Krankenakten erhoben.

Die gepoolte Analyse von ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 im Vergleich zur historischen Kontrolle mit supportiven Maßnahmen zeigt einen statistisch signifikanten, deutlichen Überlebensvorteil für Kleinkinder, die mit Asfotase behandelt wurden (Sterblichkeit von 11,5%) im Vergleich zur historischen Kontrolle (Sterblichkeit von 72,9%).

In der Gesamtschau lässt sich trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel aufgrund des Ausmaßes des Effektes ein Vorteil im Gesamtüberleben und damit ein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschätzbar.

#### Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Endpunktkategorie Morbidität ausschließlich Daten aus dem historischen Vergleich zur Atemfunktion vor. Bei dem kombinierten Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ wurden die Einzelkomponenten mechanische Beatmung (Tracheostomie oder Intubation) oder Tod erfasst. Dabei handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte.

Aufgrund der oben genannten methodischen Limitationen sind die Auswertungen zur Atemfunktion nicht verwertbar und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den vorgelegten Studien nicht untersucht.

#### Nebenwirkungen

In der historischen Kontrollgruppe (ENB-011-10) wurden keine Nebenwirkungen erfasst. Somit liegen für diese Endpunktkategorie keine vergleichenden Analysen für die Nutzenbewertung vor.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care zur Behandlung von Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten aus zwei gepoolten einarmigen Studien (ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10) und einer historischen Kontrolle (ENB-011-10) vor. Vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation wurden die Daten für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und Mängel durch die unterschiedliche Datenerhebung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Morbidität wurden Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer zur Atemfunktion vorgelegt, doch können diese aufgrund verschiedener Datenerhebung und Operationalisierungen in der historischen Kontrolle und in den Asfotase-Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine vergleichenden Daten vor.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Vorteil von Asfotase alfa gegenüber BSC. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, welches sich aus dem historischen Vergleich sowie Unterschieden in der Datenerhebung ergibt. Der beobachtete Unterschied für den Endpunkt ist so groß, dass er nicht allein durch die Einwirkung von Confoundern zu erklären ist. Ein Zusatznutzen liegt vor, die Größe des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch auf der vorgelegten Datenbasis nicht abzuleiten. Der Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber BSC wird daher als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung wurde ein historischer Vergleich von zwei einarmigen, offenen Studien zu Asfotase alfa mit einer auf Krankenakten basierenden nicht-interventionellen Studie vorgelegt. Historische Vergleiche weisen grundsätzlich eine hohe Ergebnisunsicherheit auf. Zudem tragen die wesentlichen Unterschiede in der Datenerhebung zu der systematischen Verzerrung bei. Weiterhin liegen für den Vergleich von Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen Unterschiede bzw. Unsicherheiten insbesondere beim Alter zu Krankheitsbeginn und dem Manifestationszeitpunkt der Hypophosphatasie (perinatal vs. infantil) vor.

Insgesamt erfolgt daher eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

#### b) Kleinkinder ( $\leq 5$ Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Für Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie ist der Zusatznutzen für Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie wurden keine Daten vorgelegt.

#### c) Kinder ( $> 5$ Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie ist der Zusatznutzen für Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder älter als 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt. Die im Dossier dargestellten Studien ENB-009-10, ENB-006-09 und deren Expansionsstudie ENB-008-10, ALX-HPP-502 bzw. deren Substudie ALX-HPP-502s, die EmPATHY Studie sowie die Daten zum Register ALX-HPP-501 konnten aus verschiedenen im Folgenden dargelegten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studie ENB-009-10 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie, in die 19 Patienten mit Hypophosphatasie im Alter von 13 bis 65 Jahre eingeschlossen wurden, bei denen sich die Krankheit infantil ( $n = 4$ ), juvenil ( $n = 14$ ) oder adult ( $n = 1$ ) manifestierte. Die Patienten wurden

randomisiert entweder zwei unterschiedlichen Dosierungen von Asfotase alfa – 0,3 oder 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag – oder keiner Behandlung zugeteilt. Dosisanpassungen waren im Studienverlauf möglich. Diese offene, randomisierte Studienphase dauerte 24 Wochen. Anschließend folgte eine offene nicht kontrollierte Extensionsphase von bis zu 72 Monaten.

Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase entsprach mit 2,1 und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche in beiden Studienarmen nicht der Zulassung, so dass die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Die Zulassung beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata. Erst im Verlauf der einarmigen Extensionsphase wurde die Dosierung auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist diese jedoch auch nicht für die Abschätzung eines Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet.

Bei den Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 handelt es sich um eine offene, randomisierte Dosisfindungsstudie über 24 Wochen und deren Extensionsstudie über mindestens 72 Monate. In die randomisierte Phase wurden 13 Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren und einem infantilem (< 6 Monate; n = 5) oder juvenilem (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre n = 8) Krankheitsbeginn eingeschlossen, welche entweder mit einer Dosierung von 6 oder 9 mg/kg Körpergewicht pro Woche behandelt wurden. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Behandlung mit supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten vor (ALX-HPP-502s) und führt einen historischen Vergleich durch. In ALX-HPP-502s wurden allerdings nur Daten von Patienten mit juveniler HPP erfasst. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 15 Jahren. Die vorgelegten Daten beziehen sich ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte Rickets Severity Scale (RSS), Radiographic Global Impression of Change (RGI-C).

Für patientenrelevante Endpunkte wie dem 6-Minuten-Geh-Test und BOT-2 liegen keine vergleichenden Daten vor. Gleiches gilt für anthropometrische Parameter, die insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Die vorliegenden Auswertungen in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung, die als Addendum zur Nutzenbewertung vom IQWiG nachbewertet wurden, konnten aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei einigen Patienten mit HPP kommt es bei Eintritt in das Jugendalter zu einer spontanen Verbesserung (sog. Honeymoon-Phase) bezogen auf Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung, so dass die potentiellen Therapieeffekte nicht abschließend von einem natürlichen Verlauf abgegrenzt werden können.

In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ALX-HPP-501 ist ein indikationsbezogenes, internationales Patientenregister (derzeit n = 622), in welches Daten von Patienten mit Hypophosphatasie gesammelt werden. Der Einschluss in das Register erfolgt unabhängig vom Alter des Patienten oder dem Alter bei Krankheitsbeginn. Die Behandlung der Patienten konnte sowohl mit Asfotase alfa oder mit ausschließlich supportiven Maßnahmen erfolgen. Die Einrichtung des Registers wurde im Zuge der Zulassung unter „*exceptional circumstances*“ von der EMA gefordert, um u.a. weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und –sicherheit zu erhalten. Der G-BA hat sich im Rahmen der Befristung des Beschlusses der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Asfotase alfa dieser Auflage angeschlossen und darüber hinaus für den deutschen Versorgungskontext für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gefordert.

Obgleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.

### Gesamtbewertung / Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Kinder älter als 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (ENB-009-10), einer beobachtenden Längsschnittstudie (EmPATHY) und einem Patientenregister (ALX-HPP-501) vor. Des Weiteren wurden die Daten aus einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ENB-006-09) und deren Extensionsstudie (ENB-008-10) mit einer historischen Kontrolle auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502s) verglichen.

Die vorgelegten Studien konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da entweder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte (ENB-009-10), oder kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC möglich war (EmPATHY). Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Auch die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.

Zusammengenommen liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Asfotase alfa aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Asfotase alfa wurde als Orphan Drug unter „exceptional circumstances“ zugelassen. Asfotase alfa wird eingesetzt zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich vor, in dem zwei gepoolte einarmige Studie zur Behandlung mit Asfotase (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10), mit der historischen Kontrollstudie basierend auf Krankenakten zu supportiven Maßnahmen verglichen wurden (ALX-HPP-502s). Vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation wurden die Daten für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und Mängel durch die unterschiedliche Datenerhebung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Vorteil von Asfotase alfa gegenüber BSC. Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation des Ergebnisses aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, welches sich aus dem historischen Vergleich sowie Unterschieden in der Datenerhebung ergibt. Für Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden entweder keine Daten vorgelegt oder die Daten waren nicht bewertbar (Atemfunktion).

In der Gesamtschau wird für Patientenpopulation a) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor. In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation b) ein Zusatznutzen nicht belegt.

c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie ENB-009-10, die EmPATHY Studie sowie die Daten zum Register ALX-HPP-501 vor. Darüber hinaus wird ein historischer Vergleich auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502) mit einer einarmigen Studie zu Asfotase alfa (ENB-006-09/ENB-008-10) vorgelegt.

Die Studien sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da entweder keine Vergleichsgruppe vorhanden war (EmPATHY), Asfotase alfa nicht zulassungskonform eingesetzt wurde (ENB-009-10) oder nur radiologische Endpunkte erfasst wurden (historischer Vergleich). Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Die Registerdaten konnten insbesondere aufgrund wesentlicher Unterschiede in den Patientencharakteristika, sowie der unvollständigen Datenerfassung nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation c) ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer geht von insgesamt 1074 in Deutschland lebenden Patienten aus, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Davon umfasse die Teilpopulationen der Kleinkinder, bei denen sich die Erkrankung perinatal/infantil (Patientenpopulation a) oder juvenil (Patientenpopulation b) manifestiert hat, zusammen 17 Patienten.

Für die Berechnung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Publikation von Beck et al. (2009) heran, welche deutschlandspezifische Daten zur Inzidenz der Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter beinhaltet. Mithilfe eines Modells berechnet er unter Verwendung der demografischen Daten des Statistischen Bundesamtes (Geburtskohorten von 1946 bis 2015) und den periodischen Sterbetafeln für Deutschland (2013 / 2015) die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Auf diese Weise berechnet er 1225 Patienten in Deutschland, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,7 % ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1074 (462 bis 2252) Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Zahl ist tendenziell überschätzt, da die allgemeinen Sterblichkeitsraten verwendet wurden und die krankheitsspezifischen Sterblichkeitsraten höher sind als die allgemeinen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Asfotase alfa soll von einem in der Therapie von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „exceptional circumstances“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA prüft sämtliche neuen Informationen, die verfügbar gemacht werden, und wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist Patienten und Betreuungspersonen vorgeschriebenes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen, um eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik von Asfotase alfa zu geben und um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. Das Schulungsmaterial soll folgende Informationen enthalten: Packungsbeilage, Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten, Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: Kinder unter einem Jahr 7,6 kg, 5 Jahre 20,8 kg, 6 Jahre 23,6 kg, Erwachsene 77,0 kg).<sup>3</sup>

Die Therapiekosten für Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) + b) + c)				
Asfotase alfa	3 - 6 x innerhalb von 7 Tagen	156,4 - 312,9	1	156,4 - 312,9
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) + b) + c)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a) + b)					
Asfotase alfa	<u>&lt; 1 Jahr:</u> 2 mg/kg = 15,2 mg -	15,2 mg	1 x 18 mg	156,4 -	156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 7,6 mg	7,6 mg	1 x 18 mg	312,9	312,9 x 18 mg
	<u>5 Jahre:</u> 2 mg/kg = 41,6 mg -	41,6 mg	1 x 40 mg + 1 x 18 mg -	156,4-	156,4 x 40 mg + 156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 20,8 mg	20,8 mg	1 x 28 mg	312,9	312,9 x 28 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation c)					
Asfotase alfa	<u>6 Jahre:</u> 2 mg/kg = 47,2 mg -	47,2 mg -	1 x 40 mg + 1 x 18 mg -	156,4 -	156,4 x 40 mg + 156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 23,6 mg	23,6 mg	1 x 28 mg	312,9	312,9 x 28 mg
	<u>Erwachsene</u> ≥ 1 mg/kg = 77 mg	77 mg	1 x 80 mg	312,9	312,9 x 80 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + b) + c)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				



### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Asfotase alfa 18 mg	12 ILO	13.565,45 €	1,77 €	0,00 €	13.563,68 €
Asfotase alfa 28 mg	12 ILO	21.096,15 €	1,77 €	0,00 €	21.094,38 €
Asfotase alfa 40 mg	12 ILO	30.132,99 €	1,77 €	0,00 €	30.131,22 €
Asfotase alfa 80 mg	12 ILO	60.255,79 €	1,77 €	0,00 €	60.254,02 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 15. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Asfotase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. März 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 02. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL Anlage XII

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Asfotase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2) zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 12.12.2019 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Asfotase alfa wie folgt ergänzt:

## Asfotase alfa

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT 14.05.2020 B5

### Anwendungsgebiet (laut Fachinformation vom 25. Juli 2019):

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### a) Kleinkinder ( $\leq 5$ Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

#### b) Kleinkinder ( $\leq 5$ Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:**

Zusatznutzen nicht belegt

#### c) Kinder ( $> 5$ Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:**

Zusatznutzen nicht belegt

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

---

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-89) und dem Addendum (A20-19) sofern nicht anders indiziert.

Gepoolte Analyse von zwei einarmigen Studien unter Behandlung mit Asfotase alfa (ENB 002 08/ENB 003 08 + ENB-010-10) im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit BSC (ENB-011-10)

Endpunktkategorie Endpunkt	Asfotase alfa		BSC		Asfotase alfa vs. BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (primäre Analyse des pU) <sup>c</sup>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	48	35 (72,9) 271 [155; 428]; [1; 7211]	– <sup>d</sup> ; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
Atemfunktion		– <sup>e</sup>		– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
<b>Lebensqualität</b>					
		nicht erhoben		nicht erhoben	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs		– <sup>f</sup>		nicht erhoben	–
<p>a. Gemessen ab Geburt bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung. Mit Asfotase alfa behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensuriert. ENB-011-10: Zensuriert wurden Patienten, die nicht verstorben waren (zum Zeitpunkt der letzten Datenextraktion: April 2013) oder deren Überlebensstatus unbekannt war (zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes).</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>c. Für die vergleichenden Analysen (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: Mai 2017) und ENB-010-10 (Datenschnitt: April 2017) und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen (N=78). In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 verstarb 1 Patient (9,1%), in der Studie ENB-010-10 verstarben 9 Patienten (13,0 %). Ein verstorbener Patient wurde somit vom pU nicht in die gepoolte Analyse eingeschlossen.</p> <p>d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da das entsprechende HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht sinnvoll interpretierbar ist.</p> <p>e. Die vom pU vorgelegten vergleichenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>f. Keine Analysen zum Vergleich von Asfotase alfa mit der Vergleichstherapie vorhanden.</p> <p>HPP: Hypophosphatasie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Die vorliegenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht bewertbar

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
<p>Erläuterungen:  ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor  n.b.: nicht bewertbar</p>		

b) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Es wurden keine Daten vorgelegt.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
<p>Erläuterungen:  ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor  n.b.: nicht bewertbar</p>		

c) Kinder (> 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor            n.b.: nicht bewertbar</p>		

### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

und

b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

ca. 17 Patienten

c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre):

ca. 1057 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Asfotase alfa soll von einem in der Therapie von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „*exceptional circumstances*“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA prüft sämtliche neuen Informationen, die verfügbar gemacht werden, und wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist Patienten und Betreuungspersonen vorgeschriebenes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen, um eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik von Asfotase alfa zu geben und um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. Das Schulungsmaterial soll folgende Informationen enthalten: Packungsbeilage, Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten, Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176.779,96 € - 569.490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176.779,96 € - 569.490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	550.035,96 € - 1.571.123,57 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Asfotase alfa  
(Neubewertung eines Orphan-Drugs  
nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Asfotase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 12.12.2019 B3), werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Asfotase alfa wie folgt ergänzt:

**Asfotase alfa**

Anwendungsgebiet (laut Fachinformation vom 25. Juli 2019):

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

*Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Zusatznutzen nicht belegt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)  
Gepoolte Analyse von zwei einarmigen Studien unter Behandlung mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-010-10) im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit BSC (ENB-011-10)

Endpunktkategorie Endpunkt	Asfotase alfa		BSC		Asfotase alfa vs. BSC  HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)  Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)  Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] <sup>a</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (primäre Analyse des pU) <sup>c</sup>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	48	35 (72,9) 271 [155; 428]; [1; 7211]	– <sup>d</sup> ; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
Atemfunktion		– <sup>e</sup>		– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
<b>Lebensqualität</b>					
		nicht erhoben		nicht erhoben	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs		– <sup>f</sup>		nicht erhoben	–

a: Gemessen ab Geburt bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung. Mit Asfotase alfa behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. ENB-011-10: Zensiert wurden Patienten, die nicht verstorben waren (zum Zeitpunkt der letzten Datenextraktion: April 2013) oder deren Überlebensstatus unbekannt war (zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes).

b: p-Wert: Log-Rank-Test.

c: Für die vergleichenden Analysen (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: Mai 2017) und ENB-010-10 (Datenschnitt: April 2017) und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen (N = 78). In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 verstarb 1 Patient (9,1 %), in der Studie ENB-010-10 verstarben 9 Patienten (13,0 %). Ein verstorbener Patient wurde somit vom pU nicht in die gepoolte Analyse eingeschlossen.

d: Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da das entsprechende HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht sinnvoll interpretierbar ist.

e: Die vom pU vorgelegten vergleichenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

f: Keine Analysen zum Vergleich von Asfotase alfa mit der Vergleichstherapie vorhanden.

HPP: Hypophosphatasie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Die vorliegenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

#### Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-89) und dem Addendum (A20-19), sofern nicht anders indiziert.



b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

und

- b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat):

ca. 17 Patienten

- c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre):

ca. 1 057 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2020):





[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Asfotase alfa soll von einem in der Therapie von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „*exceptional circumstances*“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA prüft sämtliche neuen Informationen, die verfügbar gemacht werden, und wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist Patienten und Betreuungspersonen vorgeschriebenes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen, um eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik von Asfotase alfa zu geben und um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. Das Schulungsmaterial soll folgende Informationen enthalten: Packungsbeilage, Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten, Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176 779,96 € – 569 490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176 779,96 € – 569 490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- c) Kinder ( $> 5$  Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	550 035,96 € – 1 571 123,57 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Asfotase alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 13. März 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Überschreitung der 50 Mio. €: Langzeit-Enzymersatztherapie)



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Überschreitung der 50 Mio. €: Langzeit-Enzymersatztherapie bei Hypophosphatasie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Asfotase alfa
- **Handelsname:** Strensiq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypophosphatasie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-494)

#### Modul 1

(PDF 1.13 MB)

#### Modul 2

(PDF 783.62 kB)

#### Modul 3

(PDF 1.98 MB)

#### Modul 4

(PDF 26.73 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 137.21 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Asfotase alfa (Strensiq®)

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/505/>

15.01.2020 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Überschreitung der 50 Mio. €: Langzeit-Enzymersatztherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hypophosphatasie (HPP) ist:

Best-Supportive-Care (BSC).

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Januar 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.08 MB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2020
  - Mündliche Anhörung: 24.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.02.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Asfotase alfa - 2019-10-15-D-494*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.02.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/505/>

15.01.2020 - Seite 3 von 4





## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.02.2020 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Asfotase alfa**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	05.02.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2020
Dr. med. Lothar Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung, Orthopädische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg	03.02.2020
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster, Facharzt für Innere Medizin / Endokrinologie & Diabetologie Osteologe DVO	04.02.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	04.02.2020
Prof. Dr. Martin Kirschstein, Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, AKH Celle, Kinderarzt, Neonatologie, päd. Nephrologie, päd. Rheumatologie	04.02.2020
Dachverband Osteologie (DVO) e.V.	05.02.2020
Prof. Dr. Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf	05.02.2020
Dr. Christina Lampe, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Gießen	05.02.2020
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	05.02.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frick, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Emmermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Derwand, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nei	Nein	Ja
Prechtl, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Lothar Seefried, Julius-Maximilians-Universität Würzburg						
Seefried, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Heck, Hr.ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Prof. Dr. Martin Kirschstein, Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, AKH Celle,						
Kirschstein, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)						
Scharla, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	04. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Umfangreiche Evidenz trotz Seltenheit und Schwere der Erkrankung Hypophosphatasie</b></p> <p>Hypophosphatasie (HPP) ist eine außerordentlich seltene genetische Stoffwechselerkrankung, die durch mangelhafte Mineralisierung der Knochen und eine beeinträchtigte Phosphat- und Kalziumregulation charakterisiert ist (1). Eine zuverlässige Diagnosestellung ist bereits seit Jahrzehnten möglich, sodass das Datum der Diagnose keine Aussagen zu Schwere oder Verlauf der Erkrankung zulässt. Vielmehr entscheidet die Vertrautheit der Behandler und des medizinischen Personals mit der Erkrankung darüber, wann die Diagnose gestellt wird (2).</p> <p>HPP ist eine heterogene, progressive und lebenslange Erkrankung, deren Ausprägung von Patient zu Patient variiert und altersunabhängig schwerwiegende Konsequenzen haben kann. HPP kann zu progressiver Skelettverformung, Knochenbrüchen, beeinträchtigter Knochenheilung, chronisch lähmenden Schmerzen, Muskelschwäche, beeinträchtigter Nierenfunktion, Verzögerungen der grobmotorischen Entwicklung, reduzierter physischer Funktion und beeinträchtigter Mobilität führen und in Folge dessen die Verwendung von Gehhilfen notwendig machen. Des Weiteren kann es bei den Patienten zu Krampfanfällen und Lungenversagen kommen (1, 3-7). In den am schwersten betroffenen Fällen liegt die Mortalität bei 50-100 % innerhalb eines Jahres (8, 9).</p> <p>Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei HPP-Patienten aller Altersgruppen nach den höchsten methodischen Standards zu</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase der Studie ENB-009-10 entsprach mit 2,1 und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche in beiden Studienarmen nicht der Zulassung, so dass die Studie für die Nutzenbewertung nicht</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>untersuchen. So wurde der Effekt von Asfotase alfa bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP in der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) beurteilt. Mit dem vorliegenden Nutzendossier legte die Alexion Pharma Germany GmbH nun die Ergebnisse der finalen Datenanalyse vor. Dabei wurden die Patienten mindestens 96 Wochen (ca. 1,8 Jahre) und bis zu 288 Wochen (ca. 5,5 Jahre) mit Asfotase alfa behandelt.</p> <p>Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen mit HPP liefern die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 (10). Da HPP trotz Behandlung nach BSC mit einem hohen Mortalitätsrisiko sowie einer schwerwiegenden Morbidität verbunden ist, die zu irreversiblen Schäden führt, und neben Asfotase alfa bis heute keine alternativen zugelassenen Behandlungen zur Verfügung stehen, wurde in den Studien, in denen ausschließlich pädiatrische Patienten untersucht wurden, auch aus ethischen Gründen jeweils auf eine parallele Kontrollgruppe, die ausschließlich mit BSC behandelt wurde, verzichtet (11). Um dennoch einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der in den Studien mit Asfotase alfa behandelten pädiatrischen Patienten mit den Ergebnissen historischer Kontrollpatienten verglichen. Auch hier legte die Alexion Pharma Germany GmbH im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse der finalen Datenanalyse vor. Die lange Beobachtungszeit in den Studien von 6 bis 7 Jahren ermöglicht valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Asfotase alfa bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (10).</p> <p>Um zusätzliche Evidenz für den Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu generieren, wurden in enger Absprache mit dem G-BA im Rahmen des Patientenregisters ALX-HPP-501</p>	<p>herangezogen werden kann. Die Zulassung beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata. Erst im Verlauf der einarmigen Expansionsphase wurde die Dosierung auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist diese jedoch auch nicht für die Abschätzung eines Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet.</p> <p>Die Studien ENB-009-10, ENB-006-09 und deren Expansionsstudie ENB-008-10, ALX-HPP-502 bzw. deren Substudie ALX-HPP-502s, die EmPATHY Studie sowie die Daten zum Register ALX-HPP-501 konnten aus verschiedenen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zur weiteren Erläuterung wird auf die Ausführungen zu den einzelnen Studien weiter unten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowohl von mit Asfotase alfa behandelten als auch von ausschließlich nach BSC behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für das vorliegende Nutzendossier gesammelt (12). Das Patientenregister dient zugleich der Erfüllung der entsprechenden Auflage aus dem Zulassungsverfahren bei der EMA, u.a. weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Asfotase alfa während der Anwendung in der routinemäßigen Krankenbehandlung zu sammeln, erweitert um die zusätzlichen Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung in Deutschland (11, 13). Bis zum Datenschnitt im Juni 2019 waren im Register global 271 pädiatrische und 351 erwachsene Patienten eingeschlossen. Davon wurden 101 bzw. 186 Patienten in europäischen Zentren untersucht. In Deutschland waren zu diesem Zeitpunkt 13 pädiatrische und 27 erwachsene Patienten im Register eingeschlossen (14). Mit den Ergebnissen der Studie EmPATHY stellte die Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier außerdem direkte Evidenz aus der deutschen Versorgungspraxis zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei erwachsenen HPP-Patienten dar, bei denen die Erkrankung gemäß Fachinformation im Kindes- oder Jugendalter aufgetreten war (10).</p> <p>Insgesamt legte die Alexion Pharma Germany GmbH somit trotz der Seltenheit der Erkrankung HPP und der damit verbundenen erschwerten Generierung klinischer Evidenz für die Nutzenbewertung umfangreiche, aktuelle Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa in allen Altersgruppen vor.</p>	
<p><b>Randomisierte kontrollierte Studie ENB-009-10 nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen</b></p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH legte im Nutzendossier mit der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care</p>	<p>Der mit der Studie verbundene Mangel, welche eine Nichtverwertbarkeit zur Feststellung eines therapeutischen Zusatznutzen im aktuellen Beschluss vom 02.04.2020 begründet hat, wurde bereits im Beschluss vom 17. März 2016 dokumentiert</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(BSC) vor. Das IQWiG berücksichtigte die Daten dieser Studie jedoch nicht für die Nutzenbewertung und begründete dies mit der von der Zulassung abweichenden Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase (15). Das Vorgehen des IQWiG, die randomisierte, kontrollierte Studie ENB-009-10 nicht in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, weicht nicht nur vom Vorgehen der Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier ab, sondern steht auch im Widerspruch zum Vorgehen des G-BA, der im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Beschluss vom 17. März 2016) die Daten der Studie ENB-009-10 in die Nutzenbewertung einbezog (13, 16, 17).</p> <p>Das Vorgehen zur Bestimmung der Dosierung in der Studie ENB-009-10 ist vor dem Hintergrund zu betrachten, dass Asfotase alfa die erste und einzige zugelassene Therapie zur Behandlung der HPP darstellt. Zum Zeitpunkt der Studieninitialisierung bestand somit einerseits ein großer therapeutischer Bedarf und die Behandlung von HPP-Patienten konnte nur im Rahmen der klinischen Studien erfolgen. Gleichzeitig lagen zu diesem Zeitpunkt nur begrenzt Daten zur optimalen Dosierung vor. Zur weiteren Überprüfung der optimalen Dosis für erwachsene Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, wurde von Alexion Pharmaceuticals Inc. kürzlich eine Studie der Phase 4 initiiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa unter der aktuell empfohlenen Dosis von 6 mg/kg/Woche mit einer geringeren Dosis von 3,6 mg/kg/Woche verglichen wird (18).</p> <p>Da in der Studie ENB-009-10 Jugendliche (n = 6) und Erwachsene (n = 13) untersucht wurden, basierte die in der Studie verwendete Dosierung von Asfotase alfa zunächst auf der wissenschaftlichen Rationale, dass die Manifestationen der Erkrankung bei erwachsenen Patienten, bei denen das Körperwachstum abgeschlossen ist, sowie bei adoleszenten Patienten, bei denen die Schließung der Wachstumsfugen naht (19), mit einer geringeren Dosis effektiv behandelbar sein könnten. Während der primären</p>	<p>(Tragende Gründe zum Beschluss vom 17. März 2016, S. 4, S. 17). Demzufolge ließen sich auch keine signifikanten Unterschiede feststellen, so dass selbst bei Berücksichtigung der Studie ein Zusatznutzen nicht festgestellt werden konnte. Aufgrund der gesetzlichen Fiktion eines Zusatznutzens wurde dieser als nicht quantifizierbar beurteilt.</p> <p>Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase der Studie ENB-009-10 entsprach mit 2,1 und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche in beiden Studienarmen nicht der Zulassung, so dass die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Die Zulassung beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata. Erst im Verlauf der einarmigen Extensionsphase wurde die Dosierung auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist diese jedoch auch nicht für die Abschätzung eines Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet.</p>



Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsphase der Studie wurde jedoch bei einigen Patienten keine relevante Verringerung der Plasma-PPI-Konzentration und damit keine ausreichende pharmakodynamische und somit keine biologische Wirksamkeit von Asfotase alfa festgestellt. Ähnliche Hinweise lieferten gleichzeitig die Ergebnisse der Studien ENB-006-09/ENB-008-10, in denen in einigen Fällen unter einer geringeren Dosierung ebenfalls keine ausreichende Wirksamkeit feststellbar bzw. ein Wirksamkeitsverlust eingetreten war. Um eine bessere Wirksamkeit für alle Patienten zu gewährleisten, wurde die Dosierung im Verlauf beider Studien auf die gemäß Zulassung empfohlene Dosierung von 6 mg/kg/Woche erhöht (20). Nichtsdestotrotz zeigte sich in der Studie ENB-009-10 auch bei der Anwendung von Dosierungen unterhalb der empfohlenen Dosis im Mittel unter der Behandlung mit Asfotase alfa eine signifikant stärkere Verringerung der Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentrationen im Vergleich zur BSC-Kontrollgruppe sowie eine Verbesserung der Mobilität (10).</p> <p>Nach der Erhöhung der Dosierung in der Studie ENB-009-10 auf 6 mg/kg/Woche wurde beispielsweise anhand der Verringerung der Plasma-PPI-Konzentration im Mittel eine noch bessere Wirksamkeit von Asfotase alfa beobachtet (siehe Abbildung 1), während sich das Sicherheitsprofil als gleichbleibend gut erwies. Wie auch in der primären Behandlungsphase machten auch ab Woche 72, ab der alle Patienten eine Dosis von 6 mg/kg/Woche erhielten, Reaktionen an der Injektionsstelle den überwiegenden Teil der mit der Behandlung assoziierten unerwünschten Ereignisse aus (10).</p>	

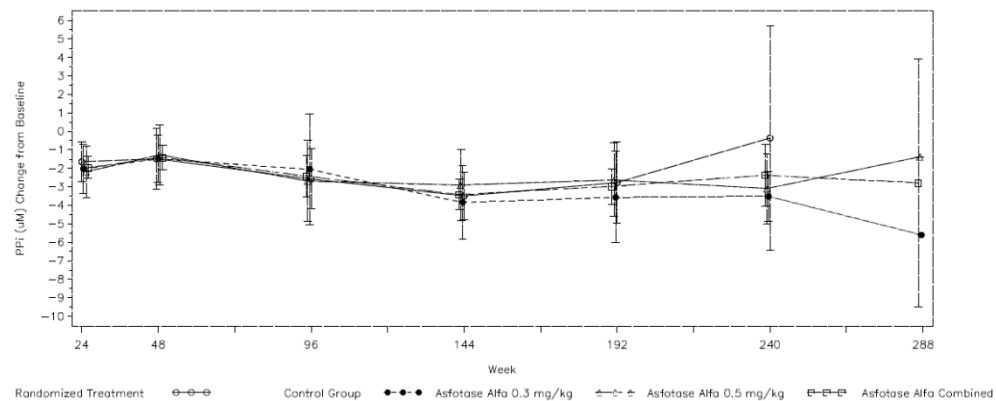


Abbildung 1: Mittlere Veränderung der Plasma-PPI-Konzentration relativ zur Baseline im Verlauf der Studie ENB-009-10. Ab Woche 48 wurde bei den ersten Patienten die Erhöhung der Dosis von Asfotase alfa auf 6 mg/kg/Woche vorgenommen. Ab Woche 72 erhielten schließlich alle Patienten eine Dosis von 6 mg/kg/Woche (21).

Der Alexion Pharma Germany GmbH ist zudem im Rahmen des Risikomanagements seit der kommerziellen Verfügbarkeit von Asfotase alfa mit der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg/Woche (20, 22) von einer sehr guten Verträglichkeit des Arzneimittels berichtet worden. In der europäischen Kohorte des Registers ALX-HPP-501 wurden bei 33 % der pädiatrischen Patienten und bei 25 % der erwachsenen Patienten unter der Behandlung mit Asfotase alfa unerwünschte Ereignisse von Interesse dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nur bei 11 % (3 von 27 Patienten) der pädiatrischen und bei 8 % (2 von 24 Patienten) der erwachsenen mit Asfotase alfa behandelten Patienten auf. Dabei standen diese Ereignisse bei der Mehrzahl der Patienten (67 %, 2 von 3 Patienten bzw. 50 %, 1 von 2 Patienten) nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit Asfotase alfa (10, 23). In der Studie EmPATHY, in der erwachsene HPP-Patienten gemäß Fachinformation mit Asfotase alfa behandelt wurden, wurden keine schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet (10, 24). In den Studien ENB-006-09/ENB-008-10, in denen Kinder und Jugendliche bis zu 7 Jahre lang

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>untersucht wurden, wurde das gute Sicherheitsprofil von Asfotase alfa mit der empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg/Woche ebenfalls bestätigt (10, 25).</p> <p>Auf Basis dieser Beobachtungen erscheint unter der geringeren, in der primären Behandlungsphase der Studie ENB-009-10 verwendeten Dosierung eine Unterschätzung der Wirksamkeit von Asfotase alfa wahrscheinlich. Negative Auswirkungen der aktuell gemäß Zulassung empfohlenen höheren Dosis von 6 mg/kg/Woche auf die Sicherheit und Verträglichkeit sind jedoch nicht bekannt. Daher ist basierend auf der im Rahmen der Studie ENB-009-10 generierten klinischen Evidenz lediglich eine Unterschätzung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie denkbar.</p> <p>Zudem wird in der Fachinformation von einer empfohlenen Dosis pro Woche gesprochen, sodass auch die übrigen in der Studie ENB-009-10 verwendeten Dosierungen von der Zulassung abgedeckt und damit zulassungskonform sind (20).</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint es unplausibel, bei der Nutzenbewertung des einzigen verfügbaren Arzneimittels für eine seltene Erkrankung wie der HPP Evidenz der Evidenzstufe I b nicht zu berücksichtigen. Daher ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH die Studie ENB-009-10 für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Eine „empfohlene Dosierung“ entspricht der Standarddosierung im Anwendungsgebiet. Abweichungen davon können aufgrund spezifischer Umstände erfolgen. Dies soll auch bei Studien zur frühen Nutzenbewertung möglich sein. In der Studie ENB-009-10 wurde die niedrigere Dosierung jedoch ohne spezifische Umstände regelhaft eingesetzt und somit erfolgte die Anwendung nicht zulassungskonform.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die vorgelegte Studie (ENB-009-10) konnte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte.</p>
<p><b>Auswertungen aus dem Register ALX-HPP-501 als nicht geeignet für die Nutzenbewertung betrachtet</b></p>	<p>ALX-HPP-501 ist ein indikationsbezogenes, internationales</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem für Asfotase alfa vorgelegten Dossier wird vorliegend zum ersten Mal eine vom G-BA zum Zwecke der Nutzenbewertung geforderte Auswertung von Registerdaten Bewertungsgegenstand. Der G-BA forderte die Alexion Pharma Germany GmbH mit Beschluss vom 17. März 2016 auf, nach Befristungsablauf die von der EMA nachgeforderten Daten aus dem Register unter Einbeziehung deutscher Patienten sowie Daten aus den Extensionsstudien ENB-008-10 und ENB-009-10 vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens einer langfristigen Therapie mit Asfotase alfa hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) ermöglichen (13, 17).</p> <p>Den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 17. März 2016 zufolge war es nach Auffassung des G-BA „als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asfotase alfa [...] gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Asfotase alfa behandelten Patienten erfasst werden“ (13). Mit diesem Register und den zusätzlichen Daten für die deutschen Patienten sollte eine Bewertungsgrundlage für die Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geschaffen werden.</p> <p>Das entsprechende Register ALX-HPP-501 wurde im Zuge der Zulassung von Asfotase alfa initiiert, um der Auflage der European Medicines Agency (EMA) Folge zu leisten, ein longitudinales, prospektives, langfristiges Beobachtungsregister für Patienten mit HPP einzurichten, in dem Informationen zur Variabilität, Progression und zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, einschließlich klinischer Behandlungsergebnisse und Lebensqualität, gesammelt werden und das die Auswertung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der mit Asfotase alfa behandelten Patienten ermöglicht (11, 20). Laut Protokoll war bei der Einrichtung des Registers sowie</p>	<p>Patientenregister (derzeit n = 622), in welches Daten von Patienten mit Hypophosphatasie gesammelt werden. Der Einschluss in das Register erfolgt unabhängig vom Alter des Patienten oder dem Alter bei Krankheitsbeginn. Die Behandlung der Patienten konnte sowohl mit Asfotase alfa oder mit ausschließlich supportiven Maßnahmen erfolgen. Die Einrichtung des Registers wurde im Zuge der Zulassung unter „exceptional circumstances“ von der EMA gefordert, um u.a. weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und –sicherheit zu erhalten. Der G-BA hat sich im Rahmen der Befristung des Beschlusses der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Asfotase alfa dieser Auflage angeschlossen und darüber hinaus für den deutschen Versorgungskontext für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gefordert.</p> <p>Ogleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei der Datenauswertung und bei wissenschaftlichen Entscheidungen die Abstimmung mit einem wissenschaftlichen Beirat (Scientific Advisory Board) vorgesehen (26). Dabei wurden zahlreiche externe, deutsche und internationale Experten für das Krankheitsbild und die Behandlung der HPP einbezogen: Dr. Wolfgang Högler (Johannes Kepler Universität Linz), Dr. Priya Kishnani (Duke University Medical Center), Dr. Agnes Linglart (Universität Paris-Süd), Dr. Lothar Seefried (Universität Würzburg), Dr. Gabriel Ángel Martos-Moreno (Universidad Autónoma de Madrid), Dr. Keiichi Ozono (Universität Osaka), Dr. Cheryl Greenberg (University of Manitoba, Winnipeg Regional Health Authority) sowie Dr. Kathryn Dahir (Vanderbilt University Medical Center).</p> <p>Da vor Ende der vom G-BA ursprünglich festgesetzten Frist zur Einreichung der geforderten Daten (1. Dezember 2018) aufgrund „verzögerter Teilnehmerrekrutierung und Einschluss in das Register [...] vor allem für die in Deutschland mit Asfotase alfa behandelten Patienten“ nur begrenzt Daten vorlagen, wurde eine Verlängerung der Frist vom G-BA als „sinnvoll erachtet“ (27, 28). Damit trug der G-BA den mit der Einrichtung eines Patientenregisters für HPP-Patienten verbundenen Schwierigkeiten Rechnung. Die geforderte Auswertung aus dem Register konnte nun mit dem hier bewertungsgegenständlichen Dossier für Asfotase alfa (wegen Überschreitung der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro) vorgelegt werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung bewertet das IQWiG sowohl die Datenerhebung als auch die Datenauswertung im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 als „für die vorliegende Bewertung nicht geeignet“. Weiter entsprächen diese „in weiten Teilen auch nicht den nationalen und internationalen Standards für solche Erhebungen und Analysen [36,37].“ Auf den Seiten 15 und 16 der Nutzenbewertung legt das IQWiG Aspekte der Datenerhebung und -auswertung zur Begründung dieser Einschätzung vor. Die methodische Kritik am Register umfasst u.a. die Punkte, dass „keine Maßnahmen erkennbar</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[sind], die eine Minimierung des Bias durch Selektion sowie die Gewährleistung der Repräsentativität der Stichprobe gewährleisten“, dass „angemessene Maßnahmen zur Standardisierung der Erfassung“ fehlten, dass sich die prospektive Dokumentation „in weiten Teilen (Untersuchungen, Morbidität, unerwünschte Ereignisse) auf mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten“ beschränkten, dass im Registerprotokoll „keine Auseinandersetzung mit potenziellen Confoundern vor Registerstart erkennbar“ sei etc. Die einzelnen Kritikpunkte werden unten gesondert kommentiert.</p> <p>Dieses Vorgehen des IQWiG begegnet mehreren erheblichen Bedenken: Zunächst sind die Aussagen des IQWiG wenig differenziert und stellenweise unzutreffend, sodass der Alexion Pharma Germany GmbH nicht ersichtlich ist, in welchen Teilen genau die Datenerhebung und/oder Datenauswertung den Standards, die in den vom IQWiG zitierten Quellen ausgeführt sind, entsprechen bzw. nicht entsprechen. Auch in den vom IQWiG veröffentlichten Allgemeinen Methoden sind keine Standards zur Datenerhebung und -auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V definiert (29, 30). So spricht das IQWiG an einigen Stellen in der Nutzenbewertung von einer „Registerstudie“ (siehe unten). Zudem findet sich eine Auseinandersetzung mit methodischen Limitationen und insbesondere Confoundern unter Punkt 9.9 des Registerprotokolls (26).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass es sich bei dem Register ALX-HPP-501 um ein nicht-interventionelles, prospektives, erkrankungsspezifisches Patientenregister zur Langzeitbeobachtung von Patienten mit HPP, jedoch nicht um eine Registerstudie handelt. Somit sind die methodischen Standards, die bei Registerstudien Anwendung finden, im Fall des Patientenregisters ALX-HPP-501 nicht anzuwenden (31).</p> <p>Es drängt sich vielmehr der Eindruck auf, dass das IQWiG in nicht hinreichend differenzierender Weise Bewertungsgrundsätze für kontrollierte klinische</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien auf das HPP-Register überträgt. Hierfür spricht gleichfalls die vorliegend nicht bewertungsrelevante, jedoch thematisch vergleichbar gelagerte Definition des IQWiG für Registerstudien in dem Rapid Report A19-43 zu versorgungsnahen Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung: Registerstudien sollen über grundlegende Qualitätsanforderungen für Patientenregister hinaus weitere Kriterien erfüllen, z.B. bezüglich der Erhebung zusätzlicher Daten bis hin zu einem erweiterten Patienteneinverständnis, was den Rahmen von Beobachtungsstudien ohne zusätzliche Interventionen in die Routinebehandlung überschreiten kann (32). Es scheint das Leitbild vorzuherrschen, dass reine Patientenregister für sich genommen keine hinreichende Datengrundlage für nutzenbewertungsrelevante Auswertungen bieten, sondern dass spezifische Struktur- und Qualitätsanforderungen erfüllt werden müssen, damit verwertbare Evidenz im Sinne des § 35a SGB V generiert werden könne.</p> <p>Mit einem solchen Verständnis, aber auch bereits mit den Kritikpunkten aus der Nutzenbewertung für Asfotase alfa überschreitet das IQWiG aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH die Grenzen des Bewertungsauftrags, den der G-BA erteilt hat: Die Alexion Pharma Germany GmbH ist der Forderung des G-BA aus dem Beschluss vom 17. März 2016 im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren in vollem Umfang nachgekommen. Die Datensammlung im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 erfolgte in enger, kollaborativer Absprache mit dem G-BA. So wurde das von der EMA beauftragte Register in Abstimmung mit dem G-BA weitergeführt, um weitere Daten von in Deutschland mit Asfotase alfa behandelten Patienten sammeln zu können. Forderungen nach weiteren Ergänzungen gab es nicht. In der Beratung vom 8. Februar 2018 kam der G-BA außerdem zu dem Schluss, dass „durch die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte im Register für behandelte sowie unbehandelte Patienten [...] eine bessere Vergleichbarkeit dieser Gruppen [...] gegenüber einem Vergleich mit einem [...] Datensatz der Natural History Kohorte“ gegeben sei (12). Damit sind die im Nutzendossier</p>	<p>Die in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgeführten Punkte, wie z.B. die Planung einer Registerstudie, eine Confounder-Adjustierung, die Erstellung eines prospektiven Analyseplans und die inhaltliche Auseinandersetzung mit fehlenden Werten gehören zu den Standards der evidenzbasierten Medizin. Diese Grundsätze sind konsistent in nationalen und internationalen Leitlinien zur Erfassung und Auswertung von Registerdaten schon vor mehreren Jahren beschrieben worden, z.B. in Müller 2010 und Gliklich 2014.</p> <p>Die bloße Einrichtung eines Patientenregisters entspricht nicht der Befristungsaufgabe im Beschluss vom 17.03.2016. Im Zusammenhang mit der Befristung wurde gefordert, Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Asfotase alfa ermöglichen und geeignet sind, den in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17.03.2016 beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuwehren. Hierfür waren die von Ihnen vorgelegten Registerdaten nicht geeignet.</p> <p>Dessen ungeachtet handelt es sich bei dem am 15.10.2019 begonnenen Verfahren nicht um eine Neubewertung aufgrund der am 17.03.2016 ausgesprochenen Befristung. Statt dessen handelt</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgelegten Auswertungen der Daten aus dem Register ALX-HPP-501 aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH geeignet für einen Vergleich der Behandlung mit Asfotase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und daher auch in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Bei dem vom G-BA geforderten Vergleich von mit Asfotase alfa behandelten und den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zeigte sich, dass die pädiatrischen Patienten unter Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zu den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten von signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Behinderung und Schmerzen sowie des physischen Funktionsniveaus profitierten. Bei den erwachsenen Patienten wurde unter der Behandlung mit Asfotase alfa eine Normalisierung der Schmerzen, sozialen Rollenfunktion, physischen Funktion und Rollenfunktion sowie der allgemeinen Gesundheit beobachtet (10).</p> <p>Das IQWiG stellt über die Vorgaben des G-BA hinaus weitere eigene Anforderungen auf. Dieses Vorgehen überschreitet den Beurteilungsspielraum des IQWiG, das an die Vorgaben des Bewertungsauftrags gebunden ist. Der Bewertungsauftrag durch den G-BA muss sich wiederum innerhalb der Vorgaben des Beschlusses vom 17. März 2016 bewegen. Durch diesen Beschluss und die Forderung nach den Registerdaten hat sich der G-BA selbst gebunden und zudem einen Vertrauenstatbestand geschaffen, der durch die nachfolgenden Beratungen und Abstimmungen mit dem G-BA verfestigt wurde. An die daraus resultierenden Vorgaben für die Ausgestaltung des Patientenregisters und die für die erneute Nutzenbewertung erforderliche Auswertung sind folglich sowohl der G-BA als auch das ausführende IQWiG gebunden.</p> <p>Es ist daher aus Sicht von Alexion Pharma Germany GmbH nicht akzeptabel, dass das IQWiG die Auswertung aus dem Patientenregister ALX-HPP-501 als „nicht relevante Daten für die Nutzenbewertung“ klassifiziert. Die Auswertung ist aufgrund der Vorgabe des G-BA aus seinem Beschluss vom 17. März 2016</p>	<p>es sich um eine Bewertung von Asfotase alfa aufgrund der Überschreitung der Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. Euro (vgl. § 35a Abs.1 Satz 12 SGB V). Dies ist insofern relevant, als dass bei diesem Verfahren im Gegensatz zur ersten Bewertung von Asfotase alfa ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen ist.</p> <p>Die vorgelegten Daten waren nicht geeignet, eine sicherere Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Es ist dabei zu betonen, dass die Daten nicht abgelehnt wurden, weil es sich um Registerdaten handelt. Vielmehr wurden vom G-BA und IQWiG spezifische Aspekte aufgeführt, anhand derer nachvollzogen werden kann, weshalb die Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa nicht geeignet waren.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertungsrelevant. Das IQWiG hätte demgegenüber die vorgelegte Evidenz berücksichtigen und bewerten müssen; dass die Aussagekraft dieser Auswertungen nicht an die Analysen einer RCT heranreicht, liegt in der Natur der Sache und kann daher den Erwartungshorizont (auch des beauftragenden G-BA) nicht unterschreiten. Die vollständige Nichtberücksichtigung der Daten ist jedoch ein Verstoß gegen die Auftragsvorgaben. Angesichts dieses Vorgehens erscheint es aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH sinnvoll, dass der G-BA im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren von Asfotase alfa eine erneute detaillierte Prüfung der vorgelegten Evidenz auf Basis der oben dargelegten Sachlage vornimmt.</p>	
<p><b>Pädiatrische Studie ENB-006-09/ENB-008-10 als nicht geeignet für die Nutzenbewertung betrachtet</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Ergebnisse der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 als nicht geeignet für die Nutzenbewertung an. Dabei beziehe sich der Vergleich der Behandlung mit Asfotase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte. Für weitere Endpunkte seien keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt worden (15). Auch hier weicht das Vorgehen des IQWiG, die Studien ENB-006-09/ENB-008-10 nicht in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, vom Vorgehen des G-BA im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Beschluss vom 17. März 2016) ab, in dem die Studien ENB-006-09/ENB-008-10 zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden, auch wenn zum damaligen Zeitpunkt keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden mussten (13, 16, 17).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass es sich bei den in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Patienten um</p>	<p>Bei den Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 handelt es sich um eine offene, randomisierte Dosisfindungsstudie über 24 Wochen und deren Extensionsstudie über mindestens 72 Monate. In die randomisierte Phase wurden 13 Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren und einem infantilem (&lt; 6 Monate; n = 5) oder juvenilem (≥ 6 Monate bis &lt; 18 Jahre n = 8) Krankheitsbeginn eingeschlossen, welche entweder mit einer Dosierung von 6 oder 9 mg/kg Körpergewicht pro Woche behandelt wurden. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Behandlung mit supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten vor (ALX-HPP-502s) und führt einen historischen Vergleich durch. In ALX-HPP-502s wurden allerdings nur Daten von Patienten mit juveniler HPP erfasst. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 15 Jahren. Die vorgelegten Daten beziehen sich ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte Rickets Severity Scale (RSS), Radiographic Global Impression of Change (RGI-C). Für patientenrelevante Endpunkte wie dem 6-Minuten-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche handelt, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen 5 und 12 Jahre alt waren. Somit befanden sich die Patienten noch im Wachstum und weitere wichtige Meilensteine der Entwicklung waren noch nicht erreicht (19, 33, 34). Wie bereits oben erwähnt, geht HPP trotz einer möglichen Behandlung mit BSC mit einer potenziell schwerwiegenden Morbidität einher, die zu irreversiblen Schäden führen kann. Auch die pädiatrischen Patienten der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 wiesen zur Baseline deutliche behandlungsbedürftige Krankheitsanzeichen auf. Mit einem mittleren z-Wert von -1,94 bzw. -1,64 lagen die durchschnittliche Körpergröße und das durchschnittliche Körpergewicht mehr als 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Maße gesunder Gleichaltriger. Alle Patienten zeigten zur Baseline zudem Beeinträchtigungen ihrer Gehfähigkeit und ein ungewöhnliches Gangbild. Auch ein vorzeitiger Zahnverlust war bei allen Patienten zu beobachten. Knochenmanifestationen, insbesondere X-Beine (10 von 13 Patienten, 76,9%), wurden ebenfalls häufig dokumentiert. Insgesamt wiesen die Patienten eine vielfältige, mit der HPP im Einklang stehende Krankheitsgeschichte der Knochen, Muskeln, Gelenke und der Entwicklung sowie dentaler/oraler, pulmonaler und renaler Manifestationen auf. Einige Patienten hatten sich bereits operativen Eingriffen unterziehen müssen, darunter auch Schädeloperationen (3 von 13 Patienten, 23,1 %) (10).</p> <p>Asfotase alfa stellt auch für Kinder und Jugendliche die erste und einzige zugelassene Therapie zur Behandlung der HPP dar, sodass auch zum Zeitpunkt der Initialisierung der Studie ENB-006-09 ein großer therapeutischer Bedarf bestand, der zu diesem Zeitpunkt nur durch eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien adressiert werden konnte. Aus der ethischen Überlegung heraus, allen für die Studie in Frage kommenden pädiatrischen Patienten die Behandlung mit Asfotase alfa zu ermöglichen, statt einen Teil der Patienten dem Risiko einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes auszusetzen, wurde in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 auf eine parallele Kontrollgruppe, die ausschließlich nach BSC</p>	<p>Geh-Test und BOT-2 liegen keine vergleichenden Daten vor. Gleiches gilt für anthropometrische Parameter, die insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Die vorliegenden Auswertungen in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung, die als Addendum zur Nutzenbewertung vom IQWiG nachbewertet wurden, konnten aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei einigen Patienten mit HPP kommt es bei Eintritt in das Jugendalter zu einer spontanen Verbesserung (sog. Honeymoon-Phase) bezogen auf Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung, so dass die potentiellen Therapieeffekte nicht abschließend von einem natürlichen Verlauf abgegrenzt werden können.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelt wurde, verzichtet. Dennoch war ein Vergleich der Effekte der Behandlung mit Asfotase alfa auf die HPP-bedingte Rachitis mit einer historischen Kontrollgruppe möglich. Aus diesem Grund sind die Studien ENB-006-09/ENB-008-10 aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa heranzuziehen.</p> <p>Dabei zeigten sich unter der Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zur Baseline nicht nur Verbesserungen von radiologisch erhobenen Endpunkten zur Erfassung der Rachitis, sondern auch signifikante Verbesserungen des Wachstums, der Gehfähigkeit, der Grobmotorik, der von den Patienten wahrgenommenen Schmerzen und Behinderung, des globalen Funktionsniveaus und der Plasma-PPi- und PLP-Konzentration. So hatten die Kinder und Jugendlichen unter der Behandlung mit Asfotase alfa im Mittel eine normale Körpergröße und ein normales Körpergewicht sowie Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen im Normbereich erreicht. Bei allen Patienten (100 %) war eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen. Auch eine klinisch relevante Verbesserung der von den Patienten berichteten Behinderung war zu verzeichnen. Im 6-Minuten-Gehstreckentest zeigten sich im Mittel klinisch relevante Steigerungen der zurückgelegten Gehstrecke, wobei 72,7 % der Patienten sogar eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit erreichten. Die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten entwickelten sich unter der Behandlung mit Asfotase alfa überdurchschnittlich schnell, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung unter der Behandlung mit Asfotase alfa aufgeholt werden konnte und die Patienten im Durchschnitt grobmotorische Fähigkeiten erreichten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen.</p> <p>Im Kontext der signifikanten Verbesserung der Rachitis im Vergleich zur ausschließlich nach BSC behandelten historischen Kontrollgruppe sowie der in der Studie ENB-009-10 sowie im Register ALX-HPP-501 unter der</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung nach BSC beobachteten Stagnierung der Krankheitsanzeichen (10) erscheint es unwahrscheinlich, dass die in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 unter Behandlung mit Asfotase alfa beobachteten positiven Effekte in ihrem Ausmaß bis hin zu einer Normalisierung der Funktionsfähigkeit bei Patienten mit ausschließlicher Behandlung nach BSC zu beobachten gewesen wären.</p> <p>Somit spiegeln die Ergebnisse der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 einen Zusatznutzen der Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wider.</p>	
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care</b></p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zu der von der Alexion Pharma Germany GmbH und vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) (15). In der Beratung vom 8. Februar 2018 definierte der G-BA BSC als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (12).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH legte bereits im Nutzendossier für die randomisierte, kontrollierte Studie ENB-009-10 eine ausführliche Beschreibung der patientenindividuell begleitend zur Studienmedikation durchgeführten supportiven Maßnahmen vor. Demnach erhielten alle Patienten jeweils alle individuell erforderlichen medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleittherapien (10), darunter auch die vom G-BA im Rahmen der Beratung genannten Heilmittel (v.a. Physio- und Ergotherapie), Hilfsmittel (orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und operativen Maßnahmen. Weiterhin geht der G-BA davon aus, „dass Patienten mit Hypophosphatasie in beiden Studienarmen im Rahmen eines</p>	<p>Die Ausführungen zur Umsetzung der zVT werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutischen Gesamtkonzeptes adäquat behandelt werden“ (12), sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ENB-009-10 vollständig umgesetzt wurde.</p> <p>Auch die in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit Behandlung mit Asfotase alfa sowie in der Studie zum historischen Krankheitsverlauf ENB-011-10 untersuchten Kleinkinder mit HPP erhielten ebendiese umfangreichen patientenindividuellen supportiven Therapien. Im Anhang A.1 beschränkt sich das IQWiG jeweils auf die Darstellung der in den einzelnen Studien eingesetzten Begleitmedikation. Auf die Darstellung der nicht-medikamentösen Begleittherapien wurde in der Nutzenbewertung jedoch verzichtet (15). Dabei erhielten die Patienten in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 laut Studienbericht (Listing 16.2.4.5.3.0 und Listing 16.2.7.2.0) zusätzlich zur Begleitmedikation je nach individuellem Bedarf beispielsweise begleitende Therapien zur Sicherstellung der Ernährung (z.B. Magensonde) und Beatmung, Physio- und Ergotherapie sowie verschiedene operative und sonstige Maßnahmen (35, 36). Eine ähnliche Vielfalt supportiver Therapien findet sich in der Studie ENB-010-10. Laut Studienbericht (Listing 16.2.4.5.3 und Listing 16.2.7.2) wurden auch hier alle Patienten individuell mit nicht-medikamentösen Maßnahmen wie beispielsweise Zahnoperationen, Atmungsunterstützung, Hörgeräten, orthopädischen Einlagen sowie Physio- und Ergotherapie adäquat versorgt (37, 38).</p> <p>In der Nutzenbewertung kommt das IQWiG außerdem zu dem Schluss, dass die in der Studie ENB-011-10 dokumentierten Maßnahmen „keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ darstellten (15). Die Alexion Pharma Germany GmbH teilt diese Auffassung nicht, denn auch die Patienten der Studie ENB-011-10 erhielten neben der im Anhang A.1 der Nutzenbewertung dargestellten Begleitmedikation zusätzlich, je nach patientenindividuellem Bedarf, die vom G-BA im Rahmen der Beratung genannten nicht-medikamentösen Begleittherapien (12). Dazu gehörten</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Physio- und Ergotherapie, Logopädie, der Einsatz eines Gangtrainers, ein Helm aufgrund eines weichen Schädelknochens, orthopädische Hilfsmittel, Rollstuhl, Beatmungshilfen (Sauerstoff, BiPAP, CPAP, verschiedene Formen der invasiven Beatmung) sowie operative Eingriffe (Ventrikulostomie, Kranioplastie, Kraniektomie, Remodellierung des Schädelknochens). Dabei konnte derselbe Patient jeweils sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse supportive Therapien erhalten (39, 40). Zudem wurden 81 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten im Krankenhaus behandelt, wobei 52 % der Patienten mehrfach hospitalisiert waren. Dabei waren für die Versorgung der Patienten nach BSC bis zu 17 Krankenhausaufenthalte notwendig (41). Damit spiegelt die Behandlung der Patienten der Studie ENB-011-10 die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in vollem Umfang wider.</p> <p>Die in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten pädiatrischen Patienten erhielten ebenfalls umfangreiche medikamentöse und nicht-medikamentöse Begleittherapien. Wie dem Studienbericht zu entnehmen ist (Table 14.1.3.3.3 und Listing 16.2.4.6.3.0), wurden die Patienten mit einer Vielzahl an Arzneimittelklassen behandelt, darunter beispielsweise Antibiotika, Analgetika und Antipyretika sowie verschiedene Vitamine (42). Zusätzlich erhielten die Patienten eine Vielfalt sonstiger supportiver Therapien. Dazu zählten beispielsweise operative Eingriffe, Gehhilfen, Zahnbehandlungen und Chiropraktik (43). Auch in der Studie EmPATHY erhielten die dort untersuchten erwachsenen Patienten neben der Behandlung mit Asfotase alfa medikamentöse und nicht-medikamentöse supportive Therapien wie beispielsweise die Gabe von Schmerzmedikamenten und Vitamin D sowie Gehhilfen (24).</p> <p>Im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 ist die Erfassung aller zur Behandlung der HPP eingesetzten medikamentösen und sonstigen Maßnahmen ebenfalls vorgesehen (26). Dabei erhielten bis zum Datenschnitt vom 3. Juni 2019 beispielsweise 60,2 % der pädiatrischen Patienten</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begleitende Therapien zur Behandlung der Knochenmanifestationen der HPP. Bei den erwachsenen Patienten betrug dieser Anteil der Patienten 83,1 % (44). Der G-BA geht davon aus, „dass den in das Register eingeschlossenen Patienten BSC zur Verfügung steht und damit eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet wird, da es im vorliegenden Fall keinen einheitlichen Standard in der Behandlung für alle Patienten geben kann“ (12).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH teilt diese Auffassung des G-BA und möchte insbesondere, wie auch in der Beratung mit dem G-BA deutlich wurde, darauf hinweisen, dass sich Art und Umfang von BSC aufgrund der Heterogenität der Erkrankung aus den patientenindividuell getroffenen Entscheidungen der Behandler ergeben. Da in den Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa sowie im Register ALX-HPP-501 anhand der Ein- und Ausschlusskriterien im Hinblick auf begleitende Therapien keine Einschränkungen vorgenommen wurden (10), ist folglich davon auszugehen, dass jeder Patient individuell und adäquat mit allen notwendigen supportiven Maßnahmen versorgt und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC vollumfänglich umgesetzt wurde.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
6, 7; 33, 11	<p>Anmerkung: Bei der Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben verweist das IQWiG auf „<i>Mängel in den vorliegenden Daten.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte auf die in Modul 4 des Nutzendossiers (10) sowie die in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten umfangreichen Sensitivitätsanalysen hinweisen (15). Nur 9/78 (11,5 %) der mit Asfotase alfa behandelten Kleinkinder starben, während in der ausschließlich nach BSC behandelten historischen Kontrollgruppe 35/48 (72,9 %) der Patienten während der evaluierten Periode verstarben. Damit war das Überleben unter der Behandlung mit Asfotase alfa signifikant länger als ohne die Behandlung mit Asfotase alfa (<math>p &lt; 0,0001</math>) (10). Wie auch das IQWiG in der Nutzenbewertung anmerkt, bestätigten die Sensitivitätsanalysen die Robustheit des unter der Behandlung mit Asfotase alfa bei Kleinkindern beobachteten Überlebensvorteils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p>	<p>Die gepoolten Daten der einarmigen Studien zu Asfotase alfa wurden mit den auf Krankenakten basierenden Daten einer historischen Verlaufskontrolle unter supportiven Behandlungsmaßnahmen verglichen. Generell ergibt sich durch den historischen Vergleich ein sehr hohes Verzerrungspotential. Zudem bestehen beträchtliche Limitationen in der Vergleichbarkeit der Daten aufgrund abweichender Datenerhebung bei dem Endpunkt Mortalität. Während in den einarmigen Studien zu Asfotase alfa das Gesamtüberleben ab Studienbeginn erhoben wurde, wurde dies in der historischen Kontrolle bereits ab dem Zeitpunkt der Geburt erfasst. Dadurch besteht eine systematische Verzerrung bei den betrachteten Patienten, da gerade schwer betroffene und gegebenenfalls schwer zu behandelnde Patienten, die früh versterben, nicht in die Asfotase alfa Studien eingeschlossen wurden. So war das mediane Alter zu Studieneinschluss in den gepoolten Asfotase alfa-Studien 15 Monate. In diesem Lebensalter waren jedoch bereits ca. 65 % der Patienten in der Studie auf Basis von Krankenakten verstorben. Die Studien wurden zudem in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt, in denen sich die symptomatische Behandlung und Diagnosestellung geändert hat. Die Studien zu Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) wurden im Zeitraum 2008-2016 durchgeführt, während die</p>



Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daten der Vergleichsgruppe aus Krankenakten aus dem Zeitraum von 1970 bis 2011 stammen. Der G-BA sieht es daher auch unter diesem Gesichtspunkt kritisch, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, um neuere Daten für einen historischen Vergleich zu identifizieren. Um den Einfluss der zeitlichen Confounder Diagnosejahr und zum Lebensalter bei Studieneinschluss auf das Gesamtüberleben abzuschätzen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigten zwar den Einfluss auf das Gesamtüberleben, zeigten jedoch robuste Effekte zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p>Als weitere wichtige potentielle Confounder werden der Manifestationszeitpunkt der Erkrankung (perinatal oder infantil) und der Schweregrad der Erkrankung gesehen. Diese wurden jedoch im Dossier nicht vom pharmazeutischen Unternehmer adressiert.</p>
<p>12, Tabelle 5; 16, 2 ff; 118, Tabelle</p>	<p>Anmerkung: In Tabelle 5, Tabelle 30 und Tabelle 31 der Nutzenbewertung sowie auf Seite 16 bezeichnet das IQWiG das Register ALX-HPP-501 als „Registerstudie“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass es sich bei dem Register ALX-HPP-501 um ein nicht-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
e 30; 121, Tabell e 31,	interventionelles, prospektives, erkrankungsspezifisches Patientenregister zur Langzeitbeobachtung von Patienten mit HPP, jedoch nicht um eine Registerstudie handelt (26, 31). Daher schlägt die Alexion Pharma Germany GmbH vor, statt der vom IQWiG in Tabelle 5, Tabelle 30 und Tabelle 31 der Nutzenbewertung verwendeten Bezeichnung jeweils die Bezeichnung „Patientenregister“ zu verwenden.	
14, 7	<p>Anmerkung: Zur Relevanz der mit der Studie ENB-006-09 vorgelegten Daten zum Vergleich der Behandlung mit Asfotase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie merkt das IQWiG an: <i>„Die vorgelegten Daten beziehen sich zudem ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte. Der pU legt keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass diese Endpunkte ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt sind. Er äußert sich auch nicht dazu, für welchen patientenrelevanten Endpunkt die radiologisch erhobenen Endpunkte ein valides Surrogat sind.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei pädiatrischen Patienten wurde in den klinischen Studien unter der Therapie mit Asfotase alfa die Beurteilung von Röntgenbildern mittels der Skala Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) sowie des Thacher Rickets Severity Scores (RSS) vorgenommen. Die RGI-C-Skala ist ein eigens für HPP entwickeltes, validiertes und</p>	Die vorgelegten Studien konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da [...]. Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reliables Instrument zur Erfassung der Veränderung der mit HPP assoziierten Rachitis (45). Die RSS-Skala wurde ursprünglich von Thacher zur Bewertung des Schweregrads einer ernährungsbedingten Rachitis entwickelt (46) und ist ebenfalls ein reliables und valides Instrument zur Beurteilung der Schwere der Rachitis bei HPP-Patienten (10).</p> <p>Bei HPP-Patienten kann die unzureichende Mineralisierung der Skelettstruktur des Brustkorbs dazu führen, dass die selbstständige Atmung nicht aufrechterhalten werden kann. Eine mangelnde Knochenmineralisierung kann außerdem zu progressiver Skelettverformung, Knochenbrüchen, beeinträchtigter Knochenheilung, chronisch lähmenden Schmerzen, Muskelschwäche, beeinträchtigter Nierenfunktion, Verzögerungen der grobmotorischen Entwicklung, reduzierter physischer Funktion und beeinträchtigter Mobilität führen und in Folge dessen die Verwendung von Gehhilfen notwendig machen (2).</p> <p>Mithilfe der RGI-C-Skala konnten signifikante Korrelationen zwischen der Veränderung der Rachitis und der Leistung in funktionellen Tests nachgewiesen werden. So ist die anhand der RGI-C-Skala beurteilte Verbesserung der Knochenmineralisierung beispielsweise mit einer Verbesserung der von den Patienten berichteten Behinderung (<math>r = -0,589</math>) und der Gehfähigkeit (<math>r = 0,500</math>) assoziiert. Auch die mithilfe des RSS festgestellte Verbesserung der Rachitis ist mit einer Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zurückgelegten Gehstrecke korreliert ( $r = -0,78$ ). Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte zudem anmerken, dass sich auch in den klinischen Studien mit Asfotase alfa gleichzeitig zu einer Verbesserung der Rachitis eine Verbesserung der Atemfunktion, des Wachstums, der Gehfähigkeit und anderer grobmotorischer Fähigkeiten sowie der von den Patienten wahrgenommenen Schmerzen und Behinderung zeigte (10). Diese Beobachtung wird von in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-006-09/ENB-008-10 ermittelten signifikanten Korrelationen zwischen der anhand von RGI-C und RSS beurteilten Veränderung der Rachitis und der Veränderung des Körperwachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zusätzlich unterstützt (47-50).	
15, 7 ff	Anmerkung: Zur Datenerhebung im Register ALX-HPP-501 merkt das IQWiG an: <i>„Zum anderen unterscheidet sich der Dokumentationsaufwand zwischen den mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten erheblich von dem Aufwand für diejenigen, die nicht mit Asfotase alfa behandelt werden.“</i>  sowie  <i>„Die prospektive Dokumentation beschränkt sich in weiten Teilen (Untersuchungen, Morbidität, unerwünschte Ereignisse) auf mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten. Für nicht mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten ist die Dokumentation damit per se unvollständig.“</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG liefert an dieser Stelle keine Belege für diese Schlussfolgerungen. Somit ist diese Einschätzung des IQWiG für die Alexion Pharma Germany GmbH nicht nachvollziehbar. Laut Protokoll war die Erhebung demografischer Daten, der Krankheits- und Behandlungsgeschichte, der aktuellen Krankheitsanzeichen und Behandlung sowie der von den Patienten berichteten klinischen Parameter für alle Patienten in gleichem Umfang vorgesehen (26).</p> <p>Um das Ziel einer langfristigen Sammlung von Daten zur Sicherheit der Therapie mit Asfotase alfa realisieren zu können, wurden bei Patienten, bei denen bereits vor Einschluss in das Register eine Behandlung mit Asfotase alfa initiiert worden war, zusätzlich Informationen zur Behandlung mit Asfotase alfa in der Vergangenheit gesammelt (Datum des Beginns der Behandlung, ggf. Datum des Behandlungsabbruchs und dessen Gründe, Dosierung und Veränderungen der Dosierung, Chargennummern, Zugang zu und Bestätigung des Erhalts von Informationsmaterial zu Asfotase alfa). Außerdem wurden bei allen Patienten, die für eine Behandlung mit Asfotase alfa in Frage kamen oder bereits mit Asfotase alfa behandelt wurden, Informationen zu Dosierung, Wirksamkeit, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Ereignissen von besonderem Interesse (mit der Injektion assoziierte Reaktionen,</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwere Überempfindlichkeitsreaktionen), systemischen Immunkomplex-vermittelten Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, mangelnde Wirksamkeit und Immunogenität erfasst (26).</p> <p>Diese Unterschiede im Umfang der Dokumentation ergeben sich folglich ausschließlich aus dem Umstand, dass solche Daten für nicht mit Asfotase alfa behandelte Patienten nicht vorliegen können.</p>	
15, 15 ff	<p>Anmerkung: Zur Datenerhebung im Register ALX-HPP-501 merkt das IQWiG an: <i>„Es ist davon auszugehen, dass die Durchführung und Dokumentation der genannten Punkte in anderen Ländern nicht einheitlich sind und überdies nicht den Standards in Deutschland entsprechen. Eine standardisierte und versorgungsnahe Datenerhebung für Deutschland ist im Register dadurch in weiten Teilen nicht gewährleistet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch hier führt das IQWiG keine Belege an, sodass auch diese Annahme des IQWiG für die Alexion Pharma Germany GmbH nicht nachvollziehbar ist. Wie bereits oben erwähnt, wurden die zur Erfassung im Register ALX-HPP-501 vorgesehenen Variablen mithilfe zahlreicher internationaler Experten für das Krankheitsbild HPP und dessen Behandlung aus Österreich, Deutschland, Spanien, Frankreich, USA, Kanada und Japan ausgewählt. Damit ist davon</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auszugehen, dass die für das Register ausgewählten Variablen international einheitlich definiert und erhoben werden. Insbesondere für die europäische Kohorte des Registers erscheinen die vom IQWiG angenommenen Unterschiede unwahrscheinlich, da auch der G-BA im Rahmen der Beratung vom 8. Februar 2018 bestätigte, dass hinsichtlich des europäischen Registers keine Unterschiede in der Versorgung der Patienten zu vermuten sind (12).</p> <p>Außerdem handelt es sich bei vielen der zu erhebenden Variablen um medizinische Routineverfahren wie beispielsweise die Bestimmung von Laborparametern, orthopädische Therapien (z.B. Operationen, Hilfsmittel), Lungenfunktionstests, Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen, Hörtests und Messung von Körpergröße und Körpergewicht. Die Erhebung funktioneller Tests (z.B. 6MWT, Bayley-III, PDMS-2, POSNA PODCI, Handdynamometrie), für die jeweils Manuale mit exakten Instruktionen zur Durchführung und Auswertung vorliegen, darf zudem laut Protokoll nur von entsprechend geschultem Personal durchgeführt werden. Zudem wurden standardisierte Fragebögen (z.B. CHAQ, SF-36, PedsQL) verwendet (26). Somit ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH eine standardisierte Durchführung und Dokumentation der im Register gesammelten Daten gegeben.</p>	
15, 26 ff	Anmerkung: Zur Datenerhebung im Register ALX-HPP-501 merkt das IQWiG an: „ <i>Nur für Deutschland wird explizit eine Beschränkung der Therapie mit Asfotase alfa (und damit der erfassten Patientinnen</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und Patienten) auf die Zulassung gemäß Fachinformation beschränkt. Weder im Registerprotokoll noch im Dossier werden etwaige Abweichungen in anderen Ländern adressiert.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH liegen keine Hinweise für etwaige Abweichungen der Therapie mit Asfotase alfa von der Fachinformation in anderen Ländern vor. Insbesondere für die europäische Kohorte sind Abweichungen von den Empfehlungen der Fachinformation nicht zu erwarten, da die Zulassung von Asfotase alfa EU-weit von der EMA erteilt wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa in allen EU-Ländern gemäß Fachinformation erfolgte. Auch der G-BA bestätigte im Rahmen der Beratung vom 8. Februar 2018, dass hinsichtlich des europäischen Registers keine Unterschiede in der Versorgung der Patienten zu vermuten sind (12). Zudem wird in der Fachinformation von einer empfohlenen Dosis pro Woche gesprochen, sodass auch von der in der Fachinformation genannten Dosierung von 6 mg/kg/Woche abweichende Dosierungen konform mit der Zulassung sind (20).</p>	



Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
16, 2 ff	<p>Anmerkung: Zur Datenauswertung im Register ALX-HPP-501 merkt das IQWiG an: <i>„Es findet sich keinerlei Planung für die Durchführung einer Registerstudie zum Zwecke der Nutzenbewertung. [...] ein Studienprotokoll für eine darauf aufsetzende Registerstudie fehlt. [...] Die angemessene Planung und Durchführung einer vergleichenden Studie ist jedoch notwendige Voraussetzung für die Verwendbarkeit von Registerdaten zum Zwecke einer vergleichenden Nutzenbewertung.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte darauf hinweisen, dass es sich bei dem Register ALX-HPP-501 um ein nicht-interventionelles, prospektives, erkrankungsspezifisches Patientenregister zur Langzeitbeobachtung von Patienten mit HPP, jedoch nicht um eine Registerstudie handelt. Wie bereits oben erwähnt, erfolgte die Datensammlung im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 in enger, kollaborativer Absprache mit dem G-BA. Das von der EMA beauftragte Register wurde in Abstimmung mit dem G-BA weitergeführt und um die Sammlung der Daten von in Deutschland mit Asfotase alfa behandelten Patienten erweitert. Eine zusätzliche Registerstudie war nicht Bestandteil der Forderung des G-BA (13, 17, 27, 28). Damit sind die im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen der Daten aus dem Register ALX-HPP-501 aus Sicht</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Alexion Pharma Germany GmbH geeignet für einen Vergleich der Behandlung mit Asfotase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.	
16, 26 ff	<p>Anmerkung: Zur Datenauswertung im Register ALX-HPP-501 merkt das IQWiG an: <i>„Für das Register sind insgesamt keine unabhängigen Auswertungen gewährleistet, da sich der Sponsor ein grundsätzliches Review- und Kommentierungsrecht daraus entstehender Publikationen eingeräumt hat.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH weist den Vorwurf nicht unabhängiger Auswertungen zurück. Wie bereits oben ausgeführt, wurden alle im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 getroffenen wissenschaftlichen Entscheidungen mit einem externen wissenschaftlichen Beirat aus internationalen Experten für das Krankheitsbild und die Behandlung von HPP abgestimmt. Das vom IQWiG genannte „Review- und Kommentierungsrecht“ gilt überdies nicht nur für den Sponsor, sondern in gleicher Weise auch für den wissenschaftlichen Beirat (26).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen aus dem Register wurden zudem bereits in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Peer Review sowie bei zahlreichen Fachkonferenzen publiziert und diskutiert (51-59). Alle im Nutzendossier vorgelegten sowie publizierten Daten aus dem Register ALX-HPP-501 wurden unabhängig ausgewertet und berichtet und unterliegen gemäß der guten wissenschaftlichen Praxis einem ständigen wissenschaftlichen Diskurs.</p>	
<p>44, 26 ff; 45, 22 ff</p>	<p>Anmerkung: Zur Vorlage von Daten zu weiteren Patientengruppen im Anwendungsgebiet schlussfolgert das IQWiG: <i>„Für Kinder (ab 5 Jahren), Jugendliche und Erwachsene mit einem perinatalen, infantilen oder juvenilen Krankheitsbeginn legt der pU keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie bereits oben dargestellt, legte die Alexion Pharma Germany GmbH mit den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 und dem Patientenregister ALX-HPP-501 Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei Kindern (ab 5 Jahre) und Jugendlichen mit HPP mit Vergleichen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor. Auch die randomisierte, kontrollierte Studie ENB-009-10 liefert Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Kinder älter als 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie Daten aus einer randomisierten, kontrollierte Studie (ENB-009-10), einer beobachtenden Längsschnittstudie (EmPATHY) und einem Patientenregister (ALX-HPP-501) vor. Des Weiteren wurden die Daten aus einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ENB-006-09) und deren Extensionsstudie (ENB-008-10) mit einer historischen Kontrolle auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502s) verglichen. Die vorgelegten Studien konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da entweder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte (ENB-009-10), oder kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC möglich war (EmPATHY). Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Patientenregister ALX-HPP-501 sowie die Studie EmPATHY liefern zudem direkte Evidenz aus der Versorgungspraxis zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa bei erwachsenen Patienten (10).</p> <p>Darüber hinaus hat die Alexion Pharma Germany GmbH im Nutzendossier für Kinder und Jugendliche mit HPP Subgruppenanalysen vorgelegt, die eine Unterscheidung der unter der Behandlung mit Asfotase alfa erzielten Ergebnisse nach Alter bei Krankheitsbeginn erlauben. So wurden in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 Subgruppenanalysen für Patienten mit perinatalem/infantilen HPP-Krankheitsbeginn (erste Krankheitsanzeichen im Alter von unter 6 Monaten) sowie für Patienten mit juvenilem HPP-Krankheitsbeginn (erste Krankheitsanzeichen im Alter ab 6 Monaten) durchgeführt.</p>	<p>Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenwertung geeignet. Auch die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet. Zusammengefasst liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
51, 30 ff	<p>Anmerkung: Zur im Nutzendossier durchgeführten bibliografischen Recherche kommentiert das IQWiG: <i>„Der pU identifiziert 2 Referenzen zu seiner von ihm eingeschlossenen Studie ENB-009-10 nicht mit seiner Suche für den direkten Vergleich. Die Vermutung ist, dass der pU das Suchergebnis der Recherche für den direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und die Suche nach weiteren Untersuchungen gemeinsam selektiert hat. Das stellt der pU allerdings im Dossier anders dar.“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da das IQWiG an dieser Stelle die beiden erwähnten Referenzen nicht konkret benennt, ist die Vermutung des IQWiG für die Alexion Pharma Germany GmbH nicht nachvollziehbar. Die bibliografische Recherche und Selektion der Suchergebnisse erfolgte wie in Modul 4 des Nutzendossiers dargelegt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit legt die Alexion Pharma Germany GmbH nochmals die in den Datenbanken verwendeten Suchprofile sowie die jeweiligen Suchergebnisse ihrer Stellungnahme bei (60).</p>	
52, 6 ff	<p>Anmerkung: Zur Suche in Studienregistern kommentiert das IQWiG: <i>„Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe zum Teil ohne Klammern dargestellt, wodurch diese nicht als zusammengesetzte Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System erkannt werden. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird der Registereintrag EudraCT 2008-007406-11 zu der Studie ENB-002-08 nicht durch seine Informationsbeschaffung gefunden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Alexion Pharma Germany GmbH führte zur Klärung dieses Sachverhaltes am 28. Januar 2020 nochmals eine Suche im EU Clinical Trials Register durch. Dabei wurde zunächst die Suche mit der in Modul 4 des Nutzendossiers verwendeten Suchstrategie durchgeführt und anschließend mit der in der Anleitung zur Suche vorgegebenen Syntax für exakte Phrasen wiederholt. Gemäß dieser Anleitung sollen für die Suche von exakten Phrasen alle Wörter, die eine Phrase bilden, mithilfe von Anführungszeichen als Phrase gekennzeichnet werden (61).</p> <p>Die Ergebnisse der für das Nutzendossier am 21. August 2019 durchgeführten Suche konnten mit einer Anzahl von 7 Treffern reproduziert werden (62). Unter Verwendung der Syntax für exakte Phrasen wurden 8 Treffer identifiziert, wobei lediglich der Eintrag zur Studie ENB-002-08 (EudraCT-Nummer: 2008-007406-11) einen zusätzlichen Treffer darstellte. Die verbleibenden 7 Treffer stimmten mit der im Rahmen der Suche für das Nutzendossier erzielten Trefferliste überein (63). Somit handelt es sich beim Registereintrag EudraCT 2008-007406-11 zu der Studie ENB-002-08 um den einzigen Eintrag, der durch die im Modul 4 des Nutzendossiers verwendete Strategie für die Suche im EU Clinical Trials Register nicht identifiziert wurde. Die Studie wurde im Nutzendossier jedoch im Studienregister <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> identifiziert und wurde zudem als Studie des pharmazeutischen Unternehmers gelistet (10). Folglich wurden alle für das Nutzendossier relevanten Studien von der</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alexion Pharma Germany GmbH identifiziert und entsprechend im Nutzendossier berücksichtigt.	
52, 12 ff	<p>Anmerkung: Zur Suche in Studienregistern kommentiert das IQWiG zudem: <i>„Des Weiteren verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search und schränkt das Suchergebnis auf „Recruiting“ ein. Dadurch werden alle Studien, die im Studienregister als abgeschlossen gekennzeichnet sind, nicht gefunden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH nahm bei der am 21. August 2019 für das Nutzendossier durchgeführten Suche im ICTRP Search Portal keine Einschränkung der Suchergebnisse auf „Recruiting“ vor. So wurde im Rahmen dieser Suche auch eine Studie mit dem Recruitment-Status „Not Recruiting“ identifiziert (64). Eine Einschränkung der Suche auf „Recruiting“ erscheint damit höchst unplausibel.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
53, 8 ff	<p>Anmerkung: Zur bibliografischen Recherche zu weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa kommentiert das IQWiG: <i>„Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Der pU hat in MEDLINE und Embase jeweils das Suchergebnis der Recherche für den direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien von dem Suchergebnis der Suche nach weiteren Untersuchungen zu Asfotase alfa abgezogen.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Diese Aussage des IQWiG ist für die Alexion Pharma Germany GmbH nicht nachvollziehbar. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE und Embase erfolgte anhand verschiedener Schritte mit jeweils definierten Suchbegriffen. Um die Gesamtzahl an relevanten Suchergebnissen zu ermitteln, wurden die Ergebnisse einzelner Schritte mithilfe von logischen Operatoren („or“, „and“, „not“) verknüpft. Dabei wurden zunächst alle Ergebnisse auf Deutsch oder Englisch in Betracht gezogen. Anschließend wurden die Suchergebnisse für randomisierte kontrollierte Studien unter Verwendung des Cochrane-Filters und des Wong-Filters selektiert. Als weitere Untersuchungen wurden dann mithilfe der logischen Verknüpfung „not“ alle Ergebnisse auf Deutsch oder Englisch betrachtet, die nicht als randomisierte kontrollierte Studien identifiziert worden waren. Ein Abziehen von Ergebnissen im Sinne einer Subtraktion wurde jedoch in keinem Suchschritt vorgenommen (60).</p>	



Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
56, 2 ff	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, es sei denkbar, „<i>dass die Studien [AA-HPP-405 und HPPJEAP-01] (oder Subpopulationen) in dem für die Nutzenbewertung als relevant erachteten Vergleich (für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie, siehe Abschnitt 2.4) zu berücksichtigen gewesen wären.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Studie AA-HPP-405 handelte es sich um ein offenes, internationales Programm mit dem hauptsächlichen Ziel, den HPP-Patienten Zugang zu einer Behandlung mit Asfotase alfa zu ermöglichen, die für eine Teilnahme an einer klinischen Studie mit Asfotase alfa nicht in Frage kamen und für die die kommerzielle Behandlung mit Asfotase alfa noch nicht zur Verfügung stand. Auch die Ein- und Ausschlusskriterien waren so definiert, dass möglichst allen Patienten im Rahmen dieses Programms eine übergangsweise Behandlung mit Asfotase alfa ermöglicht werden konnte (65, 66), sodass die in diesem Programm eingeschlossene Patientenstichprobe nicht mit den in den klinischen Studien untersuchten Patienten vergleichbar ist.</p> <p>Die Datenerhebung im Rahmen des Programms AA-HPP-405 endete, sobald eine der genannten Optionen zur Behandlung mit Asfotase alfa verfügbar wurde, d.h. sobald die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich oder das Arzneimittel kommerziell</p>	Diese Erläuterungen haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbar war. Aus diesem Grund wurden statt der geplanten Anzahl von 120 Patienten lediglich 23 Patienten in das Programm eingeschlossen und die Behandlungsdauer variierte zwischen 56 und 588 Tagen. Zum Ende der Datenerhebung waren alle Patienten am Leben, sodass keine Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt wurde. Die Erhebung der klinischen Parameter und die Datenauswertung erfolgten zudem unabhängig von der Anzahl der Patienten und ohne vorherige Fallzahlplanung und Schätzung der statistischen Aussagekraft der Ergebnisse. Aufgrund der genannten Unterschiede hinsichtlich der Ziele und den Patientenpopulationen zwischen dem Programm AA-HPP-405 und den klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Asfotase alfa ist das Programm AA-HPP-405 aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH nicht für den vom IQWiG als relevant erachteten Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>Die Studie HPPJEAP-01 wurde ausschließlich in Japan und mit japanischen HPP-Patienten durchgeführt. In der Fachliteratur gibt es Hinweise auf Unterschiede in der genetischen Disposition japanischer und kaukasischer HPP-Patienten (67, 68), sodass die Ergebnisse der Studie HPPJEAP-01 aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Damit ist auch diese Studie nicht für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
56, 15 ff	<p>Anmerkung: Das IQWiG identifizierte zusätzliche Studien zum historischen Verlauf der HPP: „Bei den zusätzlich identifizierten Studien zum historischen Verlauf, welche für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant sind, handelt es sich um Studien aus Kanada (N=15 [9]), Japan (N= 52 [11]) und der Türkei (N= 16 [10]).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH ist keine der vom IQWiG genannten Studien zum historischen Verlauf der HPP geeignet für einen Vergleich der Behandlung mit Asfotase alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p>In der Studie von Leung et al. (2013) (69) wurden medizinische Informationen von 19 Patienten mit perinataler HPP, die ausschließlich aus Manitoba, Kanada, stammten untersucht. 15 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Dabei gehörten bei 13 Patienten beide Elternteile den Mennoniten an. Damit handelt es sich um eine selektive, nicht repräsentative Patientenstichprobe. Der Zeitraum, in dem die gesichteten Krankenakten entstanden waren, erstreckte sich über 80 Jahre von 1927 bis 2007. Dieser Zeitraum erscheint sehr lang, sodass eine ausreichend vergleichbare Therapie der Patienten unwahrscheinlich ist. Zudem enthält die Publikation keine detaillierten Informationen der bei den Patienten</p>	<p>Die Studien wurden in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt, in denen sich die symptomatische Behandlung und Diagnosestellung geändert hat. [...]. Der G-BA sieht es daher auch unter diesem Gesichtspunkt kritisch, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, um neuere Daten für einen historischen Vergleich zu identifizieren.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angewendeten supportiven Maßnahmen. Zwar gibt es eine Aufzählung der zur Behandlung von Krampfanfällen eingesetzten Medikation und einige Angaben zur Atmungsunterstützung. Es bleibt jedoch unklar, ob den Patienten noch weitere supportive Therapien wie beispielsweise Physiotherapie, orthopädische Hilfsmittel und operative Maßnahmen zur Verfügung standen und die Behandlung der Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entsprach.</p> <p>In der Studie von Saglam et al. (2017) (70) wurden die Krankenakten von 16 HPP-Fällen analysiert, die im Zeitraum vom 31. Oktober 2012 bis zum 1. November 2016 ausschließlich im Behandlungszentrum der Uludag-Universität in Bursa, Türkei, behandelt wurden. Damit handelt es sich auch hier um eine selektive, nicht repräsentative Patientenstichprobe. Die Publikation enthält keine patientenindividuellen Informationen zur Überprüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10, was aus methodischen Gründen jedoch Voraussetzung dafür war, die Daten eines Patienten in dem im Nutzendossier durchgeführten Vergleich zu berücksichtigen (10). Zudem wurde das Überleben der Patienten in der Publikation von Saglam et al. (2017) als dichotomer Endpunkt („Alive“ vs. „Exitus“) erhoben. Diese Informationen sind jedoch nicht ausreichend für die im Nutzendossier vorgelegte Ereigniszeitanalyse.</p> <p>In der Studie von Taketani et al. (2014) (68) wurden retrospektiv die Krankenakten von 52 HPP-Patienten analysiert, die zwischen 1999</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und 2010 geboren und in verschiedenen pädiatrischen medizinischen Zentren in Japan rekrutiert wurden. Auch diese Publikation enthält keine patientenindividuellen Angaben zur Überprüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10. Auch genaue Informationen zur Diagnosestellung und Angaben zur Behandlung der Patienten fehlen. Die zum Überleben der Patienten gemachten Angaben sind auch nicht ausreichend für einen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich.</p>	
60, 1 ff	<p>Anmerkung: Zum Vorgehen zum Zusammenfassen der Studien für den Vergleich der Studien ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 mit der Studie ENB-011-10 merkt das IQWiG an: <i>„Es wird allerdings davon ausgegangen, dass der pU die beiden Studien auf Basis der individuellen Patientendaten zusammengefasst hat.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Alexion Pharma Germany GmbH bestätigt diese Annahme des IQWiG. Die Studien wurden auf Basis der individuellen Patientendaten zusammengefasst.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
62, 24 f	<p>Anmerkung: Der Endpunkt Atemfunktion der Kategorie Morbidität wird zwar in die Nutzenbewertung eingeschlossen, „<i>der vom pU vorgelegte Vergleich ist jedoch nicht verwertbar.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH weist darauf hin, dass die Einschätzung des IQWiG nicht mit dem Vorgehen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren mit Beschluss vom 17. März 2016 übereinstimmt. Auch der G-BA stufte invasive Beatmung als schwerwiegendes Symptom in der vorliegenden Indikation ein und bewertete den Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ als patientenrelevant. Im Gegensatz zum Vorgehen des IQWiG in der aktuellen Nutzenbewertung nahm der G-BA auf Basis des vorgelegten historischen Vergleichs jedoch eine Bewertung des Zusatznutzens ohne quantitative Beurteilung vor und leitete mit Hinweis auf die sich aus der Methodik ergebenden Unsicherheiten „aus dem unterschiedlich hohen Anteil der Patienten mit Ereignissen in den Behandlungsgruppen“ einen Zusatznutzen von Asfotase alfa ab (13, 17). Da die Methodik des im aktuellen Nutzendossier vorgelegten Vergleichs der mit Asfotase alfa behandelten Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit den historischen Kontrollpatienten aus der Studien ENB-011-10 hinsichtlich des Überlebens ohne invasive Beatmung (10, 71)</p>	<p>Auf Basis des historischen Vergleichs legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Endpunktkategorie Morbidität eine Auswertung Atemfunktion „Überleben ohne invasive Beatmung“ vor. In den einarmigen Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa wurden Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine invasive Beatmung erfolgte, aus den Analysen ausgeschlossen. Hingegen wurden die Ergebnisse aller Patienten, die innerhalb der ersten 5 Lebensjahre eine invasive Beatmung erhalten haben, in die Analysen der historischen Kontrolle (ENB-011-10) einbezogen. Hieraus ergibt sich eine unterschiedliche Zielsetzung. Für die Asfotase alfa Studien wird die Frage untersucht, ob Patienten, die zum Studieneinschluss noch nicht beatmet worden sind, auch unter Asfotase alfa keine Beatmung benötigen. In der Analyse der historischen Kontrolle wird jedoch dokumentiert, ob Patienten jemals innerhalb der ersten 5 Lebensjahre invasiv beatmet wurden. Das Grundrisiko in den unterschiedlichen Gruppen des Vergleichs eine invasive Beatmung zu erhalten, ist demnach unterschiedlich, sodass die vom pharmazeutischen vorgelegte vergleichende Analyse aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsgegenstände nicht für die Nutzenbewertung verwertbar ist.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>identisch mit der Methodik des im Nutzendossier vom 29. September 2015 vorgelegten Vergleichs ist (72, 73) und der G-BA zum damaligen Zeitpunkt auf Basis dieser Analyse eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asfotase alfa für den Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ vornahm, ist aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH auch der im aktuellen Nutzendossier vorgelegte Vergleich einer Behandlung mit Asfotase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für den Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
63, 34 f	<p>Anmerkung: Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommentiert das IQWiG: „<i>Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien nicht erhoben.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH weist darauf hin, dass im Rahmen des Patientenregisters ALX-HPP-501 die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren mit dem <i>Paediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) erhoben wurde. Bei erwachsenen HPP-Patienten wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY mittels <i>Short Form Health Survey, 36-item</i> (SF-36) erfasst (10).</p>	<p>[...]</p> <p>Obgleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.</p> <p>In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
70, 19 ff	<p>Anmerkung: Zur Darstellung des Verbrauchs von Asfotase alfa in Modul 3 des Nutzendossiers kommentiert das IQWiG: „Für den Verbrauch von Asfotase alfa bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 46,2 kg bzw. 72,9 kg macht der pU u. a. Angaben für ein Dosierungsschema von 3-mal wöchentlich 2 mg pro kg Körpergewicht. Laut Fachinformation [19] wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von über 40 kg jedoch lediglich ein Dosierungsschema von 6-mal wöchentlich 1 mg pro kg Körpergewicht empfohlen.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH weist darauf hin, dass in Modul 3 des Nutzendossiers für jede Altersgruppe (0-5 Jahre, 6-17 Jahre, ≥ 18 Jahre) jeweils das Durchschnittsgewicht sowie eine Gewichtsspanne angegeben sind. Dabei sind allerdings für die Obergrenze der Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) von 72,9 kg keine Angaben für ein Dosierungsschema von 3-mal wöchentlich 2 mg/kg Asfotase alfa enthalten (2).</p> <p>In Tabelle 1 ist der Verbrauch von Asfotase alfa bei Kindern und Jugendlichen jeweils für das laut Fachinformation vorgesehene Dosierungsschema dargestellt. Die Angaben für das Dosierungsschema von 3-mal wöchentlich (156 Behandlungstage pro Jahr) 2 mg/kg Asfotase alfa basieren auf der Untergrenze der Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) von 22,9 kg sowie auf der in der Fachinformation für dieses Dosierungsschema genannten Obergrenze von 40 kg (20).</p> <p><i>Tabelle 1: Jahresdurchschnittsverbrauch von Asfotase alfa pro Patient (Alter 6 – 17 Jahre) bei einer Dosierung von 3-mal wöchentlich 2 mg/kg (156 Behandlungstage)</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1251 1173 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1251 584 1356">Körpergewicht der Patienten (Alter 6 – 17 Jahre)</th> <th data-bbox="584 1251 882 1356">Verbrauch pro Gabe</th> <th data-bbox="882 1251 1173 1356">Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Körpergewicht der Patienten (Alter 6 – 17 Jahre)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient				
Körpergewicht der Patienten (Alter 6 – 17 Jahre)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient						

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 533 584 683">Minimum: 22,9 kg<sup>a</sup></td> <td data-bbox="584 533 875 683">45,8 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg</td> <td data-bbox="875 533 1167 683">7.144,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 683 584 833">Maximum: 40,0 kg<sup>a</sup></td> <td data-bbox="584 683 875 833">80,0 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg</td> <td data-bbox="875 683 1167 833">12.480 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)</td> </tr> </table>	Minimum: 22,9 kg <sup>a</sup>	45,8 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	7.144,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)	Maximum: 40,0 kg <sup>a</sup>	80,0 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	12.480 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)	
Minimum: 22,9 kg <sup>a</sup>	45,8 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	7.144,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)						
Maximum: 40,0 kg <sup>a</sup>	80,0 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	12.480 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)						
70, 28 f	<p>Anmerkung: Zu den in Modul 3 des Nutzendossiers dargestellten Kosten von Asfotase alfa merkt das IQWiG an: „Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er jedoch nur teilweise den Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH legt nachfolgend die aktuellen Kosten von Asfotase alfa gemäß Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020) vor.</p> <p>In Tabelle 2 sind die Kosten von Asfotase alfa unter Berücksichtigung des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 € und des seit dem</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.						

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>1. Januar 2020 geltenden Zuschlags zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes von 0,21 € dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 2: Kosten von Asfotase alfa (Strensiq®)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 699 1012 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 699 784 903"><b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</b></th> <th data-bbox="784 699 1012 903"><b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 903 784 1114">Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112908  AVP: 13.565,45 €</td> <td data-bbox="784 903 1012 1114">13.563,68 € [1,77 €]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1114 784 1329">Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112937  AVP: 21.096,15 €</td> <td data-bbox="784 1114 1012 1329">21.094,38 € [1,77 €]</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112908  AVP: 13.565,45 €	13.563,68 € [1,77 €]	Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112937  AVP: 21.096,15 €	21.094,38 € [1,77 €]	
<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>							
Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112908  AVP: 13.565,45 €	13.563,68 € [1,77 €]							
Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112937  AVP: 21.096,15 €	21.094,38 € [1,77 €]							

Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112966	30.131,22 € [1,77 €]
AVP: 30.132,99 €	
Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112989	60.254,02 € [1,77 €]
AVP: 60.255,79 €	

In Tabelle 3 sind die Jahrestherapiekosten für Asfotase alfa pro Patient und für die GKV insgesamt auf Basis der Angaben in Tabelle 2 für alle Patientengruppen dargestellt. Wie in Modul 3 des Nutzendossiers ausgeführt, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 17 Patienten für Kleinkinder (0-5 Jahre), von 91 Patienten für Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) sowie von 966 Patienten für erwachsene Patienten (≥18 Jahre) (2).

*Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für Asfotase alfa (Strensiq®)*

Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro
<b>Kleinkinder</b> Patienten: 0-5 Jahre	<u>156 Injektionen</u> à <u>2 mg/kg</u> : <b>391.705,86 €</b>	2.997.573,28 € – 13.316.138,42 €
17 Patienten	(176.327,84 €; 783.302,26 €)	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>312 Injektionen à 1 mg/kg:</u> <b>352.655,68 €</b>  (352.655,68 €; 548.453,88 €)		
	<b>Kinder und Jugendliche</b> Patienten: 6-17 Jahre  91 Patienten	<u>156 Injektionen à 2 mg/kg:</u> <b>1.566.604,52 €</b>  (783.324,49 €; 1.566.648,98 €)	49.909.303,08 € – 142.561.011,32 €	
	<b>Erwachsene</b> Patienten: ≥ 18 Jahre	<u>312 Injektionen à 1 mg/kg:</u> <b>783.411,72 €</b>  (548.453,88 €; 1.566.604,52 €)	1.513.339.966,32 €	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	966 Patienten	(1.566.604,52 €; 1.566.604,52 €)										
	<p>In Tabelle 4 sind die Jahrestherapiekosten für Asfotase alfa für die GKV insgesamt auf Basis der Angaben in Tabelle 2 unter Berücksichtigung der zu erwartenden Versorgungsanteile dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th>Versorgungsanteil basierend auf Patientendaten des Registers ALX-HPP-501 (2)</th> <th>Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Kleinkinder</b> Patienten: 0-5 Jahre</td> <td>23,7 % 4 Patienten</td> <td>705.311,36 € bis 3.133.209,04 €</td> </tr> <tr> <td><b>Kinder und Jugendliche</b> Patienten: 6-17 Jahre</td> <td>23,7 % 22 Patienten</td> <td>12.065.985,36 € bis 34.465.299,44 €</td> </tr> </tbody> </table>			Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Versorgungsanteil basierend auf Patientendaten des Registers ALX-HPP-501 (2)	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	<b>Kleinkinder</b> Patienten: 0-5 Jahre	23,7 % 4 Patienten	705.311,36 € bis 3.133.209,04 €	<b>Kinder und Jugendliche</b> Patienten: 6-17 Jahre	23,7 % 22 Patienten	12.065.985,36 € bis 34.465.299,44 €
Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Versorgungsanteil basierend auf Patientendaten des Registers ALX-HPP-501 (2)	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile										
<b>Kleinkinder</b> Patienten: 0-5 Jahre	23,7 % 4 Patienten	705.311,36 € bis 3.133.209,04 €										
<b>Kinder und Jugendliche</b> Patienten: 6-17 Jahre	23,7 % 22 Patienten	12.065.985,36 € bis 34.465.299,44 €										

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Erwachsene</b> Patienten: ≥ 18 Jahre	18,7 % 180 Patienten	281.988.813,60 €	

## Literaturverzeichnis

1. Whyte MP. Hypophosphatasia. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* 2013. p. 337-60.
2. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A. 2019.
3. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1991;28(3):175-232.
4. Simmons JH. Best Practices in: Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. *Clinical Endocrinology News.* 2013(November 2013).
5. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia - Recent Advances in Diagnosis and Treatment. *The Open Bone Journal.* 2009;1(1):8-15.
6. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2013;11(2):60-70.
7. Fraser D. Hypophosphatasia. *The American Journal of Medicine.* 1957;22(5):730-46.
8. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, et al. Hypophosphatasia: A Retrospective Natural History Study of the Severe Perinatal and Infantile Forms. Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, BC, Canada, May 3–6, 2014. 2014.
9. Jakob F, Hofmann C, Girschick HJ, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
10. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2019.
11. European Medicines Agency. Assessment report, Strensiq. 2015.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-280, Asfotase alfa zur Behandlung der Hypophosphatasie. 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa. 2016.
14. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501, Table 2: Patient disposition [Global, Europe, Germany]. 2019.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asfotase alfa (Hypophosphatasie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Asfotase alfa. 2015.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2016.



18. ClinicalTrials.gov. Relieving Burden of Hypophosphatasia in Adults With Functional Impairment Due to Chronic Disease (REBUILD) 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04189315?term=Relieving+Burden+of+Hypophosphatasia+in+Adults+With+Functional+Impairment+Due+to+Chronic+Disease+%28REBUILD%29&draw=2&rank=1>].
19. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.
20. European Medicines Agency. Strensiq: EPAR - Produktinformation. 2019.
21. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-009-10, Final Clinical Study Report. 2017.
22. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Strensiq (asfotase alfa). 2015.
23. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501, Table 17: Events of Interest and Serious Adverse Events During Registry Follow-up. 2019.
24. Niemitz S, von Hehn U, Seefried L. EmPATHY Clinical Study Report. 2019.
25. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-006-09 / ENB-008-10, Final Clinical Study Report. 2017.
26. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALX-HPP-501 Amendment (German-specific). 2016.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2018.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2018.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019. 2019.
31. European Medicines Agency. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. 2018.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. 2020.
33. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental Milestones. *Pediatr Rev.* 2016;37(1):25-37; quiz 8, 47.
34. Brämwig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(17):295-303; quiz 4.
35. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-002-08/ENB-003-08, Final Clinical Study Report, 16.2.4. Demographic Data. 2017.
36. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-002-08/ENB-003-08, Final Clinical Study Report, 16.2.7. Adverse Event Listings. 2017.

37. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-010-10, Final Clinical Study Report, 16.2.4. Demographic Data. 2017.
38. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-010-10, Final Clinical Study Report, 16.2.7. Adverse Event Listings. 2017.
39. Alexion Pharma International Sarl. ENB-011-10, Listing 16.2.9: Listing of Medications/Therapies. 2014.
40. Alexion Pharma International Sarl. ENB-011-10, Listing 16.2.11: Respiratory Support. 2014.
41. Alexion Pharma International Sarl. ENB-011-10, Listing 16.2.8: Hospitalizations. 2014.
42. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-006-09 / ENB-008-10, Final Clinical Study Report, 14.1. Demographic Data Summary Figures and Tables. 2017.
43. Alexion Pharmaceuticals Inc. ENB-006-09/ENB-008-10, Final Clinical Study Report, 16.2.4. Demographic Data. 2017.
44. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501, Table 6: Concomitant medications and treatments of interest. 2019.
45. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):868-74.
46. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2000;46(3):132-9.
47. Alexion Pharma International Sarl. Table 1.3.1.1.1 Correlation between Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) and Change from Baseline in Height Z-score by Visit, Full Analysis Set, ENB-002-08/ENB-003-08. 2020.
48. Alexion Pharma International Sarl. Table 1.3.1.1.2 Correlation between Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) and Change from Baseline in Height Z-score by Visit, Full Analysis Set, ENB-006-09/ENB-008-10. 2020.
49. Alexion Pharma International Sarl. Table 1.3.2.1.1 Correlation between Change from Baseline in RSS and Change from Baseline in Height Z-score by Visit, Full Analysis Set, ENB-002-08/ENB-003-08. 2020.
50. Alexion Pharma International Sarl. Table 1.3.2.1.2 Correlation between Change from Baseline in RSS and Change from Baseline in Height Z-score by Visit, Full Analysis Set, ENB-006-09/ENB-008-10. 2020.
51. Seefried L, Högler W, Langman C, Linglart A, Mornet E, Ozono K, et al. A Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry of Patients With Hypophosphatasia. Presented at the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting, October 9-12, 2015, Seattle, Washington. 2015.
52. Linglart A, Högler W, Langman C, Mornet E, Ozono K, Rockman-Greenberg C, et al. A Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry of Patients With Hypophosphatasia. Poster presented at the 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Barcelona, Spain, 1–3 October 2015. 2015.
53. Kishnani PS, Langman C, Linglart A, Mornet E, Ozono K, Rockman-Greenberg C, et al. A longitudinal, prospective, long-term registry of patients with hypophosphatasia. 2015.
54. Seefried L, Högler W, Gomes da Silva H, Petryk A, Fang S, Linglart A, et al. Adults With Hypophosphatasia Enrolled in the Global HPP Registry Have Delayed Diagnosis and Systemic Manifestations of the Disease. Poster presented at the Annual Meeting of the

American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR 2018), September 28–October 1, 2018, Montreal, Canada. 2018.

55. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Disease Burden and Systemic Manifestations of HPP in Children Enrolled in the Global HPP Registry. Poster presented at the 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, September 27–29, 2018, Athens, Greece. 2018.
56. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic Delays Are Common for Patients With Hypophosphatasia: Initial Observations From a Global HPP Registry. Poster presented at the Pediatric Endocrine Society Annual Meeting and the Pediatric Academic Societies 2018 Meeting (PES/PAS 2018), May 5–8, 2018, Toronto, Canada. 2018.
57. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):80.
58. Högler W, Linglart A, Petryk A, Kishnani PS, Seefried L, Fang S, et al. Anthropometric characteristics of pediatric patients with hypophosphatasia: data from the Global Hypophosphatasia Patient Registry. 2019.
59. Kishnani PS, Petryk A, Högler W, Linglart A, Martos-Moreno GA, Ozono K, et al. Burden of Illness in Adults with Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(Supplement\_1, April-May 2019, SUN-529).
60. Alexion Pharma Germany GmbH. Systematische Literaturrecherche, Indikation: Hypophosphatasie (HPP), Wirkstoff: Asfotase alfa (Strensiq). 2019.
61. European Medicines Agency. How to search the EU Clinical Trials Register. 2014.
62. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for (Hypophosphatasie OR Hypophosphatasia OR Rathbun disease OR HPP OR Phosphatase deficiency) AND (Asfotase alfa OR AA OR Strensiq OR ENB 0040 OR ENB-0040 OR ENB) 2020 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+Rathbun+disease+OR+HPP+OR+Phosphatase+deficiency%29+AND+%28Asfotase+alfa+OR+AA+OR+Strensiq+OR+ENB+0040+OR+ENB-0040+OR+ENB%29>].
63. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for (Hypophosphatasie OR Hypophosphatasia OR "Rathbun disease" OR HPP OR "Phosphatase deficiency") AND ("Asfotase alfa" OR AA OR Strensiq OR "ENB 0040" OR ENB-0040 OR ENB) 2020 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%22Rathbun+disease%22+OR+HPP+OR+%22Phosphatase+deficiency%22%29+AND+%28%22Asfotase+alfa%22+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%22ENB+0040%22+OR+ENB-0040+OR+ENB%29>].
64. International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2010-019850-42-DE, An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children =5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP) 2019 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019850-42-DE>].
65. Alexion Pharmaceuticals Inc. AA-HPP-405, Protocol and Amendments. 2016.
66. Alexion Pharmaceuticals Inc. AA-HPP-405, Clinical Study Report. 2018.
67. Orimo H, Goseki-Sone M, Inoue M, Tsubakio Y, Sakiyama T, Shimada T. Importance of deletion of T at nucleotide 1559 in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in Japanese patients with hypophosphatasia. *J Bone Miner Metab.* 2002;20(1):28-33.

68. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child*. 2014;99(3):211-5.
69. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep*. 2013;11:73-8.
70. Saglam H, Erdol S, Dorum S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(3):229-36.
71. Alexion Europe SAS. Section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Asfotase alfa in hypophosphatasia. 2018.
72. Alexion Europe SAS. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2015.
73. Alexion Europe SAS. Section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. 2014.

## 5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.2.2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa (Strensiq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Asfotase alfa (Strensiq®) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Asfotase alfa ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2016 stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein und befristete den Beschluss mit zusätzlichen Anforderungen an das durch die EMA beauftragte klinische Register. Aufgrund der zwischenzeitlichen Überschreitung der 50 Mio.-Euro-Umsatzgrenze wurde diese Befristung aufgehoben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erneute Bewertung legt der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Bewertung in drei Fragestellungen. Für (A) Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das IQWiG berücksichtigt hier mit Verweis auf die besondere Datenkonstellation einen Vergleich aus einarmigen Studien zu Asfotase alfa gegenüber einer historischen Kontrolle basierend auf</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer mehrjährigen Krankenakten-Studie. Die einzig verwertbaren Daten liegen hier für das Gesamtüberleben vor, wo das Institut auch nach mehreren Sensitivitätsanalysen einen ausreichend großen Effekt attestiert, der nicht allein auf Verzerrungspotenziale zurückzuführen sei.</p> <p>Für (B) Kleinkinder mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) und (C) Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat, ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hierfür seien keine geeigneten Daten vorgelegt worden. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Berücksichtigung des historischen Vergleichs / Quantifizierung des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Berücksichtigung des historischen Vergleichs seitens des IQWiG entspricht der Vorgehensweise des G-BA bei seiner ersten Bewertung und ist grundsätzlich aufgrund der besonderen Therapiesituation und sehr großen Mortalitätsvorteilen zu begrüßen.</p> <p>Anders als der G-BA sieht das IQWiG den Zusatznutzen allerdings nur für eine der drei definierten Fragestellungen. Zugleich zeigt die Bewertung auch, dass nach aktuellen Bewertungskriterien ein quantifizierbarer Zusatznutzen selbst bei dramatischen Effekten</p>	<p>ALX-HPP-501 ist ein indikationsbezogenes, internationales Patientenregister (derzeit n = 622), in welches Daten von Patienten mit Hypophosphatasie gesammelt werden. Der Einschluss in das Register erfolgt unabhängig vom Alter des Patienten oder dem Alter bei Krankheitsbeginn. Die Behandlung der Patienten konnte sowohl mit Asfotase alfa oder mit ausschließlich supportiven Maßnahmen erfolgen. Die Einrichtung des Registers wurde im Zuge der Zulassung unter „exceptional circumstances“ von der EMA gefordert, um u.a. weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und –sicherheit zu erhalten. Der G-BA hat sich im Rahmen der Befristung des Beschlusses der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Asfotase alfa dieser Auflage angeschlossen und darüber hinaus für den deutschen Versorgungskontext für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zu patientenrelevanten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht zu erreichen ist. Dies bestätigt die Bedenken, dass das Festhalten am aktuellen methodischen Vorgehen auch im Kontext der GSAV-Datenerhebungen eine Quantifizierung des Zusatznutzens mit nicht randomisiert-kontrollierten Vergleichen nicht ermöglichen würde.</p>	<p>Endpunkten gefordert.</p> <p>Obgleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem <b>die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.</b></p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.3 Stellungnahme von Dr. med. Lothar Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Orthopädische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

Datum	03. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Lothar Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Orthopädische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Durchsicht der Dossierbewertung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Asfotase alfa ist aufgrund der gemachten formalen Restriktionen und Vorgaben grundsätzlich plausibel und nachvollziehbar, warum das IQWiG in der Summe zu der Einschätzung gelangt, es bestünden Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Kleinkinder mit Krankheitsbeginn bis zum 6. Lebensmonat, während ein solcher für Kleinkinder mit einem Krankheitsbeginn ab dem 6. Lebensmonat, bzw. auch für jugendliche und erwachsene Patienten mit der Erkrankung als nicht belegt angesehen wird.</p> <p>Der Text verdeutlicht aber vor allem auch das grundlegende Problem dieser Bewertung. So sind die angewandten Kriterien und Bewertungsmaßstäbe gänzlich ungeeignet, eine Therapie zu bewerten, die nur für eine sehr kleine Gruppe von Patienten mit einer sehr seltenen Erkrankung vorgesehen ist. Die formale Bewertung läuft damit an den Problemen und der Lebenswirklichkeit sowohl der betroffenen Patientinnen und Patienten wie auch der Behandelnden vorbei. Tatsächlich kommen die Probleme der Patienten, die letztlich einer Therapie bedürfen, in diesem Dossier ebenso wenig zur Sprache wie die Frage, welche Einschränkungen bei welchen Patienten tatsächlich verbessert werden können. Nüchtern betrachtet bewertet damit ein Institut auf Grundlage ungeeigneter Kriterien eine Therapie für Patienten, wobei vermutlich keiner der Beteiligten eine Ahnung davon hat, welche Probleme diese Patienten haben; und dies auf der Grundlage von Daten, die eine Agentur mit und für einen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmazeutischen Unternehmer in identischer Unkenntnis der Patienten erstellt hat.</p> <p>Jenseits der formalistischen Beurteilung sehe ich vor diesem Hintergrund die Notwendigkeit, als Behandler einer Vielzahl vorwiegend aber nicht ausschließlich erwachsener Patienten mit Hypophosphatasie zu einigen Punkten dieser Bewertung Stellung zu beziehen zum Nutzen der Enzymersatzbehandlung für schwer betroffene Patienten mit HPP, da dies jenseits formaler Evidenz letztlich der Kernpunkt verantwortlichen medizinisch-ärztlichen Handelns sein sollte.</p> <p>Es erscheint wesentlich, an dieser Stelle noch einmal explizit darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Hypophosphatasie um eine sehr seltene Erkrankung mit einem sehr breiten Spektrum an klinischen Manifestationen und Ausprägungsgraden handelt. Die phänotypische Variabilität reicht dabei von klinisch nahezu asymptomatischen Trägern einer genetischen Variante mit grenzwertig niedriger Enzymaktivität bis hin zu schwerstbetroffenen Überlebenden einer frühkindlichen Erkrankungsmanifestation. Darüber hinaus ist es auch wichtig zu verstehen, dass die Erkrankung im Lebensverlauf ein sich veränderndes Erscheinungsbild aufweist mit typischerweise relativer Verbesserung der Symptomatik im jungen Erwachsenenalter und wieder zunehmend Beschwerden im höheren Erwachsenenalter. Die Frage des Zeitpunktes der Erstmanifestation vor oder nach dem 6. Lebensmonat bzw. vor oder nach dem 18. Lebensjahr ist dabei eher eine historisch bedingte Behelfskonstruktion. Diese Einteilung spiegelt</p>	<p>Die Einschätzung zur Einteilung der Patientengruppen wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keineswegs den tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung wider und ist insofern auch ungeeignet Patientengruppen zu differenzieren.</p> <p>Es sei an dieser Stelle auch klargestellt, dass sicher nicht alle Patienten mit einer genetischen Variante im ALPL-Gen eine Enzymersatztherapie benötigen, sondern nur ein kleiner Teil von ihnen. Wenn aber nur wenige Patienten mit sehr schwerer Erkrankung und hohem Leidensdruck für eine solche Therapie in Frage kommen, so impliziert dies auch, dass man letztlich kaum eine randomisierte klinische Studie mit einer Vergleichsgruppe für die Enzymersatztherapie etablieren kann. Den Patienten mit entsprechender Indikation und einem durchaus hohen Leidensdruck wird man eine verfügbare und wirksame Therapie kaum verweigern können bzw. die Option einer (randomisierten) Nicht- bzw. Placebo-Therapie zu Studienzwecken zur Schaffung einer Referenz- oder Vergleichsgruppe ist bei diesen Patienten aus medizinisch-ethischen Gesichtspunkten nicht zu rechtfertigen. Die geforderten formalen Vorgaben widersprechen bei einer im Einzelfall sehr schweren Manifestation einer seltenen Skeletterkrankung einem verantwortungsvollen ärztlichen Handeln und im Zweifelsfall wird man im Sinne des Patienten daher dem zweitgenannten Kriterium den Vorzug geben. Keine Ethikkommission und kein verantwortlicher Arzt wird bei gegebener Verfügbarkeit einer gezielten Therapie für eine Gruppe schwer erkrankter Personen eine randomisierte Placebothherapie mit der Gefahr einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten mittragen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Letztlich ist bei diesen Patienten mit schwerer Krankheitsmanifestation, hohem Leidensdruck und entsprechendem Behandlungsbedarf die longitudinale Erfassung der Symptomatik und objektiver Krankheitsparameter wie auch patientenrelevanter Endpunkte die wesentliche Möglichkeit, den konkreten Nutzen und das Nutzen/Risiko-Profil zu erfassen. Genau diese bestmögliche Erfassung des Behandlungsalltags ist Gegenstand der EmPATHY-Studie und letztlich ist mir weltweit keine umfassendere Dokumentation des Behandlungsalltags mit Asfotase alfa bei erwachsenen Patienten mit HPP bekannt. Schaut man sich inhaltlich die Ergebnisse an, so wird doch recht unmittelbar nachvollziehbar, dass bei sorgfältiger Indikationsstellung bei schwer- und schwerstbetroffenen erwachsenen Patienten die Enzymersatztherapie im Sinne der Patienten einen konkreten, spürbaren und auch objektiv quantifizierbaren (Zusatz-)Nutzen hat. Dies reicht von einer deutlich verbesserten Alltagsmobilität und damit einer verbesserten Teilhabe am Alltagsleben über eine verbesserte Selbstversorgungsfähigkeit bis hin zur Ermöglichung der Teilhabe am Berufsleben. Umgekehrt zeigen diese Daten auch, dass bei entsprechend überlegter und sorgfältiger Indikationsstellung bei keinem einzigen Patienten ein Rückschritt bzw. eine Verschlechterung bzw. noch nicht einmal eine Stagnation zu verzeichnen ist.</p> <p>Unter dem Aspekt des echten Lebens stellt diese Arbeit doch eine recht umfassende Dokumentation sowohl der möglichen Begleiterscheinungen der Therapie wie auch des konkreten</p>	<p>In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzens der Behandlung dar. Natürlich kann man diese Information unter Verweis auf formale Aspekte ignorieren, ob man damit der Realität, insbesondere der Lebenswirklichkeit der Patienten gerecht wird, darf zumindest angezweifelt werden.</p> <p>Eine weitere, in der Dokumentationsqualität naturgemäß deutlich heterogenere Datenquelle stellt das von den Behörden im Zuge der Zulassung letztlich explizit geforderte Register dar. Abgesehen von den bekannten methodenassoziierten Einschränkungen ist eine solche Datenbasis gerade im Falle einer seltenen (Skelett-)Erkrankung durchaus wertvoll und hat auch relevanten Informationsgehalt, sofern man sich damit beschäftigt. Dies umso mehr, als hier auch weitergehende Daten zu dem als Vergleichstherapie angesetzten „best supportive care“ vorliegen.</p> <p>Die Phase II Studie zu Adoleszenten und Erwachsenen (1) vor diesem Hintergrund ist als Dosisfindungsstudie zu sehen und angesichts der heterogenen Teilnehmerkohorte mit unterschiedlichen und im Vergleich zur Zulassungssituation langfristig zu geringen Dosierung sind diese Ergebnisse in der Tat zurückhaltend zu bewerten. Dennoch liefert auch diese Studie wertvolle Erkenntnisse, die es wert gewesen wären, differenzierter betrachtet zu werden.</p> <p>Wesentliche Voraussetzung für einen konkreten Nutzen der Therapie im Einzelfall ist sicher eine sehr sorgfältige und differenzierte Indikationsstellung, die letztlich aber wie oben bereits erwähnt unabhängig vom Alter der Betroffenen zu sehen ist. Die Frage, inwiefern die Skelettmanifestation ein gutes Kriterium zur</p>	<p>[...]</p> <p>Auch die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.</p> <p>Die vorgelegte Studie konnte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte (ENB-009-10).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Lothar Seefried

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Identifikation geeigneter Personengruppen ist, muss an dieser Stelle dahingestellt bleiben, aber es ist sicher ein wesentlicher Teilaspekt der sorgfältigen Beobachtung der aktuellen Therapieverläufe, zu lernen, welche Patienten konkret und substantiell von einer Behandlung profitieren. Wie bereits erwähnt trifft dies nach heutigem Stand nur auf den kleineren Teil der Patienten zu. Umgekehrt sollte dies aber auch nicht zum Anlass genommen werden, jenen Patienten, die aufgrund eines schweren Enzymdefektes deutlich eingeschränkt sind und die von einer Enzymersatzbehandlung substantiell profitieren, diesen konkreten Nutzen abzusprechen.</p> <p>Abschließend sei betont, dass dieses Schreiben keineswegs intendiert ist, um die Bewertung des IQWiG oder speziell das konkrete Ergebnis in Frage zu stellen. Tatsächlich sehe ich es aber als vertane Chance, dass man zu dieser Bewertung gelangt ist, indem man aufgrund methodischer Vorgaben die durchaus vorhandenen Erkenntnisse ausgeblendet hat.</p> <p>Insofern möchte ich diese Stellungnahme als Ergänzung der Nutzenbewertung verstanden wissen, die genau jenen Aspekt aufgreift, der in der IQWiG-Bewertung methodenbedingt notwendiger Weise verloren gegangen ist, nämlich die konkreten Erfahrungswerte aus der täglichen klinischen und wissenschaftlichen Arbeit mit den Patienten und für die Patienten.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149-62.

**5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster, Facharzt für Innere Medizin / Endokrinologie & Diabetologie und Osteologe (DVO)**

Datum	04. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster, Facharzt für Innere Medizin / Endokrinologie &amp; Diabetologie Osteologe DVO Hormon- &amp; Stoffwechselforschung Prof. Wüster MVZ GmbH Wallstrasse 3-7, D-55122 Mainz</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Erfahrungsbericht bei Erwachsenen unter einer medikamentösen Therapie mit rekombinanter humaner alkalischer Phosphatase (Asfotase alfa, Strensiq)</b></p> <p>HPP ist eine seltene Erkrankung, die die Mineralisation von Knochen und Zähnen beeinflusst. Die Erkrankung wird durch eine oder mehrere Mutationen auf dem alkalischen Phosphatase Gen auf Chromosom 1 ausgelöst. Das Enzym alkalische Phosphatase dephosphoryliert verschiedene Substrate, unter anderem inorganisches Pyrophosphat (PPi), einen starken Inhibitor der Knochenmineralisierung, welches von Osteoblasten und Chondrozyten produziert wird. Die Akkumulation von PPi bei der HPP vermindert die Kalzium/Phosphat-Gewebeformation von Hydroxylapatit, welches zu einer vermehrten Akkumulation von unmineralisiertem Osteoid führt, klinisch resultiert eine Rachitis und Osteomalazie (1-9). Es gibt fünf große klinische Typen der HPP, der Phänotyp ist extrem variabel, von Symptomlosigkeit bis multiple Frakturen und Zahnlosigkeit gibt es alles, von daher ist auch der Leidensdruck der Patienten unterschiedlich hoch. Bisher erfolgte die Therapie symptomatisch, seit Oktober 2015 wurde die Behandlung mit rekombinanter humaner alkalischer Phosphatase (Asfotase alfa) von der amerikanischen FDA zugelassen (9). In Deutschland ist dieses Präparat zugelassen mit folgendem Wortlaut „Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln“. Der Begriff Knochenmanifestation der Erkrankung wird hier allerdings nicht weiter spezifiziert.</p> <p>Shapiro und Mitarbeiter haben 2017 eine Übersicht über die Therapie bei Erwachsenen mit HPP mit Asfotase alfa veröffentlicht (10). Natürlich ist es so, dass bei einer genetischen Erkrankung immer von einem in der Kindheit erworbenen Defekt ausgegangen werden muss. Als Indikation zur Therapie mit Asfotase alfa wird hier das Vorhandensein von muskuloskelettalen Beschwerden, die durch HPP verursacht sind, gesehen. Des weiteren Nachweis einer Gelenk-Chondrocalcinose, Frakturen, Störungen der Frakturheilung, Osteopenie, Einschränkung der Lebensqualität insbesondere durch Myalgien, Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens und Unwirksamkeit von symptomatischen Therapiemaßnahmen. Die Knochendichte ist allerdings bei diesen Patienten häufig normal (11).</p> <p>In unserem osteologischen Schwerpunktzentrum in Mainz werden zurzeit elf Patienten mit Asfotase alfa behandelt. Alle Patienten haben eine HPP, die molekularbiologisch gesichert ist. Durch die Behandlung mit Asfotase alfa wurden in allen Fällen die erhöhten Pyridoxalphosphat-Spiegel im Serum normalisiert. Von diesen elf Patienten hat sich eine Patientin bisher nicht wieder vorgestellt, drei Patienten hatten keinen klinischen Benefit, hier wurde die Therapie abgebrochen beziehungsweise unterbrochen. Sieben Patienten haben unterschiedlich, aber meist so gut angesprochen, dass sie diese für den Patienten doch sehr invasive Therapie aber unbedingt weiterführen wollen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Beschreibung jedes einzelnen Patienten würde hier zu weit führen, wir beschränken uns daher auf einige Muster-Patienten. Eine 73-jährige Patientin hat in den letzten 30 Jahren multiple Frakturen erlitten, darunter Frakturen beider Femora, eine Beckenringfraktur und eine Schenkelhalsfraktur. Bis zum 20. Lebensjahr waren bei ihr die bleibenden Zähne komplett ausgefallen. Die Patientin wurde in der Vergangenheit mit unzähligen Osteoporose Medikamenten behandelt, war zuletzt im Rollstuhl immobilisiert und nahm fünf verschiedene Analgetika. Bei der Patientin wurde die Therapie 2017 begonnen, sie hat seither keine neuen Frakturen, sie hat so deutlich weniger Knochenschmerzen, so dass sie keinerlei Analgetika mehr einnehmen muss und wieder den Aktivitäten des täglichen Lebens nachgehen kann, sie hat den Rollstuhl wieder verlassen und ist komplett mobilisiert.</p> <p>Bei allen Patienten wird zunächst eine Therapie für eine kurze Zeit eingeleitet, um schon mal klinisch den Erfolg der Therapie beurteilen zu können, es erfolgt dann eine Therapiepause, in dieser wird wiederum klinisch verfolgt, ob die ursprünglichen Symptome wieder zurückkommen. Dann wird entschieden, ob eine dauerhafte Therapie notwendig sein muss oder nicht.</p> <p>Zusammenfassend kann aus klinischer Sicht gesagt werden, dass diese kausale Enzymersatztherapie für geeignete Patienten mit HPP zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Symptome und damit der Lebensqualität führt und daher ein Segen ist. Durch den initialen adjuvanten Therapieversuch kann auch sehr gut zwischen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unspezifischen Beschwerden und eindeutig auf HPP zurückzuführenden Beschwerden differenziert werden, so dass ausschließlich Patienten mit Asfotase alfa behandelt werden, die auch tatsächlich dauerhaft von der Therapie profitieren.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	



## Literaturverzeichnis

1. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-46.
2. Whyte M. Hypophosphatasia and How Alkaline Phosphatase Promotes Mineralization. In: Thakker RV, Whyte M, Eisman JA, Igarashi T, editors. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2018. p. 481-504.
3. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):398-416.
4. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res*. 2017;32(4):667-75.
5. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229-39.
6. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep*. 2013;11:73-8.
7. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):334-42.
8. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2389-98.
9. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904-13.
10. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res*. 2017;32(10):1977-80.
11. Wüster C, Ziegler R. Reduced bone mineral density and low parathyroid hormone levels in patients with the adult form of hypophosphatasia. *Clin Investig*. 1992;70(7):560-5.

**5.5 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**

Datum	04. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorgelegte umfangreiche Evidenz zur Behandlung der Hypophosphatasie mit Asfotase Alfa zur Nutzenbewertung heranziehen</b></p> <p>Im Bereich der seltenen und sehr seltenen Erkrankungen hat der pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH entschiedene Anstrengungen unternommen, die bestehende Evidenzlage für die einzig zugelassene Therapie zur Behandlung von Patienten mit Hypophosphatasie seit der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2016 auszubauen. Er hat diese vollständig im Rahmen der jetzigen Nutzenbewertung von Asfotase Alfa vorgelegt.</p> <p>So wurde gemäß den Anforderungen des G-BA in der ersten Beschlussfassung (Beschluss vom 17. März 2016) (1, 2) ein im Rahmen der Auflagen der EMA einzurichtendes Register (ALX-HPP-501) erweitert, um relevante Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu sammeln. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde dem pU eine Fristverlängerung bis zum 1. Dezember 2019 gewährt (3, 4). Dabei entsprach die Umsetzung in vollem Umfang den Auflagen des G-BA und erfolgte im inhaltlichen Austausch mit dem G-BA.</p> <p>Die Feststellung des IQWiG, die im Rahmen eines nicht interventionellen, prospektiven Registers ALX-HPP-501 erhobenen Daten als nicht relevant zu betrachten (5), ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Eine Abbildung des deutschen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>[...]</p> <p>Obgleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungskontextes ist durch die Auswertung der deutschen und europäischen Daten eindeutig gegeben. Die vom IQWiG gemäß dem jüngst veröffentlichten Entwurf des neuen Methodenpapiers (6, 7) geforderte Registerstudie war weder gefordert noch jemals geplant worden. Es können also aus Sicht des BPI nicht Anforderungen gestellt werden, die weit über die des G-BA hinausgehen. Die Aufgabe des IQWiG ist es, im Auftrag des G-BA Nutzenbewertungen durchzuführen, nicht den Umfang der Nutzenbewertung und der vorzulegenden Evidenz zu definieren.</p> <p>Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, warum die Evidenz aus diversen klinischen Studien mit Asfotase Alfa nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurde, obwohl diese im Rahmen der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA Eingang in die Bewertung fanden. Eine Weiterführung dieser Studien und Ergänzung um neue Datenanalysen kann kaum zu einem Ausschluss dieser Daten führen. Es ist anzuerkennen, dass der pU weitere verfügbare Studiendaten vorgelegt hat, wie z.B. die EmPATHY-Studie, die Daten zur Behandlung erwachsener Patienten mit HPP in Deutschland liefert. Ebenfalls gefordert wurde vom G-BA, Daten aus den Extensionsstudien ENB-008-10 und ENB-009-10 zur Neubewertung vorzulegen. Auch diese Daten hat der pU vollumfänglich vorgelegt.</p> <p>Die Kritik des IQWiG wird zum Teil als wenig differenziert und weitgehend ohne Belege wahrgenommen.</p>	<p>der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.</p> <p>In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa. 2018.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asfotase alfa (Hypophosphatasie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019. 2019.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. 2020.

**5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Martin Kirschstein, Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, AKH Celle**

Datum	04. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Martin Kirschstein, Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, AKH Celle, Kinderarzt, Neonatologie, päd. Nephrologie, päd. Rheumatologie</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Kirschstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Asfotase alfa ist neben den Studiendaten aus Nutzendossier und IQWiG-Bericht auch der Fall eines Patienten meines Krankenhauses und somit aus dem klinischen Behandlungsalltag von Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p><b>J.W., männlich, geb. 21.Juli 2018</b></p> <p>4. Lebenswoche: extreme Muskelhypotonie, Trinkschwäche, Nephrocalcinose</p> <p>Labor:</p> <table border="1" data-bbox="165 898 1088 1310"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Wert</th> <th>Norm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypercalciämie</td> <td>3,23 mmol/l</td> <td>2,2 - 2,7</td> </tr> <tr> <td>Alkalische Phosphatase erniedrigt</td> <td>57</td> <td>122 – 469 U/l</td> </tr> <tr> <td>Phosphoethanolamin in Blut u. Urin erhöht</td> <td>20</td> <td>&lt; 2 mg/0,1 gKrea</td> </tr> <tr> <td>Anorg. Pyrophosphat in Blut u. Urin erhöht</td> <td>↑</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Pyridoxal-5-Phosphat im Blut erhöht</td> <td>64</td> <td>5 – 30 µg/l</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Wert	Norm	Hypercalciämie	3,23 mmol/l	2,2 - 2,7	Alkalische Phosphatase erniedrigt	57	122 – 469 U/l	Phosphoethanolamin in Blut u. Urin erhöht	20	< 2 mg/0,1 gKrea	Anorg. Pyrophosphat in Blut u. Urin erhöht	↑	–	Pyridoxal-5-Phosphat im Blut erhöht	64	5 – 30 µg/l	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>	
Parameter	Wert	Norm																		
Hypercalciämie	3,23 mmol/l	2,2 - 2,7																		
Alkalische Phosphatase erniedrigt	57	122 – 469 U/l																		
Phosphoethanolamin in Blut u. Urin erhöht	20	< 2 mg/0,1 gKrea																		
Anorg. Pyrophosphat in Blut u. Urin erhöht	↑	–																		
Pyridoxal-5-Phosphat im Blut erhöht	64	5 – 30 µg/l																		

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Kirschstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
<p>2 Mutationen im Exon 6 und Exon 10 des ALPL-Gens in jeweils heterozygoter Form:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 6: c. 571G&gt;A, p.(Glu191Lys)</li> <li>• Exon 10: c.1142A&gt;G, p. (His381Arg)</li> </ul> <p>Diagnose: Hypophosphatasie, infantile Form (1)</p> <p>Asfotase Alfa Therapie seit 21.09.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine klinische Veränderung in den ersten zwei Wochen</li> <li>• Nach drei Wochen „vollkommen anderes Kind“: wach, lebhaft, bewegungsfreudig, keine Trinkschwäche</li> </ul> <p>Labor (ohne Inhibitor):</p> <table border="1" data-bbox="165 922 1106 1367"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>07.09.18</th> <th>18.10.18</th> <th>18.03.19</th> <th>07.01.20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ca (2,25-2,75 mmol/l)</td> <td>3,13</td> <td>2,60</td> <td>2,71</td> <td>2,25</td> </tr> <tr> <td>AP (122-469 U/l)</td> <td>73</td> <td>8235</td> <td>6723</td> <td>4746</td> </tr> <tr> <td>PTH (15-65 ng/l)</td> <td>4,49</td> <td>23,50</td> <td>14,70</td> <td>15,45</td> </tr> <tr> <td>Vit. B6 (5-30 µg/l)</td> <td>119</td> <td>4,4</td> <td>36</td> <td>n.u.</td> </tr> <tr> <td>Phosphoethanolamin (mg/dl)</td> <td>-</td> <td>&lt;0,1</td> <td>-</td> <td>n.u.</td> </tr> <tr> <td>Körperlänge (cm)</td> <td>53</td> <td>56</td> <td>65</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Krea (mg/dl)</td> <td>0,24</td> <td>0,17</td> <td>0,17</td> <td>0,17</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	07.09.18	18.10.18	18.03.19	07.01.20	Ca (2,25-2,75 mmol/l)	3,13	2,60	2,71	2,25	AP (122-469 U/l)	73	8235	6723	4746	PTH (15-65 ng/l)	4,49	23,50	14,70	15,45	Vit. B6 (5-30 µg/l)	119	4,4	36	n.u.	Phosphoethanolamin (mg/dl)	-	<0,1	-	n.u.	Körperlänge (cm)	53	56	65	75	Krea (mg/dl)	0,24	0,17	0,17	0,17				
Parameter	07.09.18	18.10.18	18.03.19	07.01.20																																								
Ca (2,25-2,75 mmol/l)	3,13	2,60	2,71	2,25																																								
AP (122-469 U/l)	73	8235	6723	4746																																								
PTH (15-65 ng/l)	4,49	23,50	14,70	15,45																																								
Vit. B6 (5-30 µg/l)	119	4,4	36	n.u.																																								
Phosphoethanolamin (mg/dl)	-	<0,1	-	n.u.																																								
Körperlänge (cm)	53	56	65	75																																								
Krea (mg/dl)	0,24	0,17	0,17	0,17																																								

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Kirschstein

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Cystatin C (mg/l)	5,58	1,42	1,18	0,78	
<p><b>Fazit</b></p> <p>Es handelt sich um einen männlichen Säugling, bei dem die infantile Form einer HPP sehr früh diagnostiziert und eine Therapie mit Asfotase Alfa bereits in der 8. Lebenswoche begonnen wurde. In der dritten Woche änderte sich das Verhalten des Säuglings, muskuläre Hypotonie und Trinkschwäche waren nicht mehr zu beobachten, Trinkverhalten und Mobilität besserten sich dauerhaft. Wie auch in den vorliegenden Daten mancher anderer Patienten mit infantiler HPP (2-4) weist dieses Kind eine extrem gute körperliche und psychomotorische Entwicklung auf.</p> <p>Ohne eine Therapie mit Asfotase Alfa wäre dieser Junge mit sehr großer Wahrscheinlichkeit wenige Monate nach seiner Geburt gestorben, unter der Enzyersatztherapie ist er von anderen gesunden Kindern nicht zu unterscheiden. Für die Mutter, die Krankenschwestern, Physiotherapeutinnen und die Ärzte der Kinderklinik des AKH Celle gleicht die Therapie des Jungen mit Asfotase Alfa einer „Wunderheilung“ (Entschuldigung für diese nichtwissenschaftliche Formulierung).</p> <p>Aus klinischer Sicht scheint die Bewertung des Zusatznutzens als „nicht quantifizierbar“ den Wert der Therapie für diese Patientengruppe nicht angemessen zu berücksichtigen.</p>					

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Kirschstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):69.
2. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-13.
3. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR, Liese J, Argente J, Martos-Moreno GA, et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr.* 2019;209:116-24 e4.
4. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2019;7(2):93-105.

## 5.7 Stellungnahme des Dachverbandes Osteologie (DVO) e.V.

Datum	04.02.2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa (Strensiq) / IQWIG-Bericht Nr. 865
Stellungnahme von	<i>Dachverband Osteologie (DVO) e.V.</i> vertreten durch den Ersten Vorsitzenden Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, vererbte, systemische, metabolische Erkrankung, die bei Säuglingen manchmal lebensbedrohlich ist und zu Behinderung in jedem Alter führen kann.</p> <p>Die HPP ist durch eine geringe Aktivität des Enzyms gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (TNSALP), was zu einem breiten Spektrum von Anzeichen, Symptomen und Komplikationen führt, charakterisiert.</p> <p>Abhängig vom Alter des Patienten, können die Symptome und Komplikationen der HPP Knochenanomalien umfassen, die bereits in der Gebärmutter entdeckt werden können.</p> <p>Zu den Komplikationen zählen außerdem vorzeitiger Zahnverlust, beeinträchtigte Skelettmineralisierung, Knochendeformationen, Frakturen, Knochen/Gelenk/Muskel-Schmerzen, Atemwegskompressionen, die eine Beatmung erfordern können, beeinträchtigt Wachstum und Mobilität, Vitamin-B6-abhängige Anfälle, Kraniosynostose, erhebliche Morbidität und in einigen Fällen sogar der Tod.</p> <p>Die HPP wird nach dem Alter der ersten klinischen Anzeichen und den Symptomen klassifiziert.: perinatal (in utero und bei der Geburt), infantil (Alter &lt;</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6 Monate), Kindheit (Alter <math>\geq 6</math> Monate bis unter 18 Jahre) und Erwachsene (Alter <math>\geq 18</math> Jahre).</p> <p>Diese Definitionen sind hilfreich bei der Beschreibung der Krankheit; die klinische Präsentation der HPP ist jedoch variabel und das unterschiedliche Auftreten der Symptome im Laufe des Lebens ist nicht klar.</p> <p>Erhebliche Morbiditäten können sich während der Lebenszeit eines Patienten mit HPP einstellen. Eine Belastung durch Gelenkprobleme, Brüche, orthopädische/zahnärztliche Operationen, Schmerzen, muskuläre Insuffizienz, verminderter Funktionsstatus und beeinträchtigte Mobilität werden immer wieder berichtet.</p> <p>Bis vor kurzem bestand die Behandlung der HPP weitgehend aus einer unterstützenden Pflege (Best supportive Care).</p> <p>Asfotase alfa (Alexion Pharmaceuticals, Inc., USA), eine humane, rekombinante TNSALP-Ersatztherapie, ersetzt die insuffiziente TNSALP-Aktivität bei Patienten mit HPP und reduziert die Akkumulation von extrazellulären TNSALP-Substraten, die als Ursachen für die körperlichen Veränderungen angesehen werden.</p>	

Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Asfotase alfa wurde bisher in prospektiven, offenen Phasen in zwei Studien bei Säuglingen und Jugendlichen mit perinataler Erkrankung und kindlicher HPP bewertet.</p> <p>In diesen Studien resultierte aus der Therapie mit Asfotase alfa eine verbesserte Knochenmineralisierung auf der Grundlage von Röntgenaufnahmen und Biopsien sowie ein verbessertes Wachstum, verbesserte Atemfunktion und Mobilität.</p> <p>Kleine Studien zu Asfotase alfa bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP wurden ebenfalls durchgeführt, sowie Analysen aus Registern.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung A: Aus dem IQWiG Bericht Nr. 865 ist zu entnehmen, dass all diese Studien der Bewertung vorlagen und analysiert wurden.</p> <p>Es wurde keine Bewertung der Daten für Erwachsene durch das IQWiG vorgenommen. Begründet wird dies durch formale Kriterien.</p> <p>Die Dosierung von Asfotase alfa im vorgelegten RCRT entspräche nicht der Zulassung. Laut Zulassung wird eine Dosierung vom 6 mg/kg und Woche empfohlen (nicht vorgeschrieben), die Dosierung in der genannten Studie lag bei 2,1 bzw. 3,5 mg/kg und Woche deutlich niedriger (IQWiG-Bericht S. 13), was immer empfohlen wird, wenn man mit einer niedrigeren Dosierung ähnliche Ergebnisse erreichen kann.</p> <p>Die Ergebnisse zeigten aber auch eine deutliche Verbesserung der Mobilität und Funktionalität. Die Methodik des Registers wird kritisiert und eine</p>	<p>Die vorgelegte Studie konnte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte (ENB-009-10).</p> <p>Die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.</p>

Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Registerstudie sei nicht geeignet für eine vergleichende Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht S. 14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung A:</p> <p>In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass es in der HPP nur sehr wenige Patienten gibt und damit die Menge an Studiendaten, wie immer im Bereich der seltenen Erkrankungen, sehr gering ist. Deshalb sollte die gesamte zur Verfügung stehende Evidenz zur Bewertung herangezogen werden. Registerdaten bilden die Versorgungsrealität im klinischen Alltag ab und sollten aus diesem Grund zur Bestimmung der Evidenz herangezogen werden.</p> <p>Das dies sicher nicht auf höchsten EBM Niveau geschehen kann, ist verständlich. Aber ganz ignorieren sollte man das nicht.</p> <p>Die Kollegen in der Osteologie, die sich seit Jahren mit diesem Patientengut beschäftigen, berichten aus der Routine immer wieder über die positiven klinischen Ergebnisse der Therapie mit Asfotase alfa.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation wurden die Daten [ENB-002-08/003-08, ENB-010-10, ENB-011-10] für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und Mängel durch die unterschiedliche Datenerhebung zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung B:</b></p> <p>Interessant sind die Ausführungen der Anzahl an Patienten, die im GKV Bereich mit dem Medikament zu versorgen wären. Hier wird eine Zahl von 1074 Patienten für Deutschland genannt. Nach unseren nicht repräsentativen Umfragen in den deutschen osteologischen Zentren, erscheint mir diese Zahl doch sehr hoch. Die Hochrechnung des pharmazeutischen Unternehmens im Bezug auf den Prozentsatz der zu versorgenden Patienten kann aus den Unterlagen nicht klar verstanden werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung B:</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dachverband Osteologie (DVO) e.V. / Prof. Dr. med. Andreas Kurth

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn die positiven Ergebnisse der Studien zu Grunde gelegt werden, sollten sicher mehr Patienten als 24% der unter 18 jährigen und 19% der über 18 jährigen davon profitieren. So wie wir das deutsche System kennen, werden sicher nicht alle oder sogar ein Großteil der Patienten der Therapie nicht zugeführt, aber ein höherer Prozentsatz sollte es dann schon sein.</p>	

**5.8 Stellungnahme von Prof. Dr. Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf**

Datum	05.02.2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Maus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erkrankung Hypophosphatasie ist eine in der täglichen Praxis relativ selten auftretende Erkrankung. Die meisten Patienten, bei denen letztlich die Diagnose der Hypophosphatasie im Erwachsenenalter gestellt wird, haben zum Zeitpunkt der Diagnose einen langen Weg der Diagnostik, aber in vielen Fällen auch des Leidens hinter sich. Die Ausprägung der Erkrankung bei erwachsenen Patienten ist dabei sehr variabel und reicht von leichten Beschwerden bis hin zu massiven Beeinträchtigungen, Schmerzzuständen und teilweise mehrfachen operativen Eingriffen. Vor diesem Hintergrund möchte ich allgemein zur Nutzenbewertung des Medikamentes Asfotase alfa anmerken, dass die Beschwerden der Patienten eine wichtige Rolle bei der Indikationsstellung für die Patienten darstellen. Die Therapieindikation ergibt sich dabei nicht ausschließlich aus den laborchemischen und humangenetischen Befunden, sondern in wesentlichem Ausmaß von den klinischen Beschwerden. Shapiro et al. (1) beschreiben diese in ihrem Beitrag aus dem Jahr 2017 sehr treffend und stellen dabei eine Liste mit möglichen Befunden mit der Folge der Therapieeinleitung in ihrem Beitrag vor. Dabei bleibt auch hier noch ein individueller Spielraum, sodass die Entscheidung über eine Therapie mit Asfotase alfa im klinischen Alltag mit äußerstem Bedacht und in Abwägung der vorliegenden Befunde stattfindet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Maus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei unterscheiden sich die Effekte einer zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Therapie mit Asfotase alfa in der klinischen Beobachtung wesentlich voneinander. Die Besserung der Beschwerden der Patienten, sowohl gemessen an den eigenen Angaben als auch beispielsweise am Schmerzmittelbedarf, ist bei einer engen Auswahl der zu therapierenden Patienten sehr rasant. Zu ergänzen ist, dass sich meine Anmerkungen auf persönliche Erfahrungen von erwachsenen Patienten beziehen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Maus

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14, Zeile 7-11	<p>Anmerkung: Die vorliegende Textstelle hebt auf die vorgelegten Daten ab, die lediglich auf radiologisch erhobene Endpunkte Bezug nehmen würden. Die radiologischen Endpunkte würden keinem validen Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Inhaltlich ist anzumerken, dass radiologische Endpunkte sehr wohl patientenrelevante Ergebnisse darstellen. Die radiologischen Befunde, angefangen von vorliegenden Frakturen, Knochendeformitäten oder auch nicht-heilenden Knochenbrüchen, stellen für den Patienten eine enorme Beeinträchtigung und die Ursache für teilweise langanhaltende Schmerzen dar. Die hierdurch verursachten Beschwerden sind nicht nur subjektiv für den Patienten extrem beeinträchtigend, sondern stellen auch gesellschaftlich einen wesentlichen Kostenfaktor dar. Aus eigener Erfahrung sind Patienten, sowohl wegen knöchernen Deformitäten, aber auch aufgrund weiterer muskuloskelettaler Beschwerden, ohne eine entsprechende Therapie nicht arbeitsfähig und teilweise auf Hilfe angewiesen. Dabei korrelieren die patientenrelevanten Endpunkte, wie Schmerz oder Beeinträchtigung, direkt mit der Heilung der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>[...] Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und <b>keine patientenrelevanten</b> Endpunkte vor.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Maus

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	knöchernen Verletzungen und Auffälligkeiten und somit auch der radiologischen Befunde. Problematisch dabei ist ergänzend noch, dass bei der Hypophosphatasie ein erhöhtes Risiko für atraumatische Frakturen besteht. Daher ist auch ein vermiedener Progress der Erkrankung, also ähnlich wie bei der Behandlung der Osteoporose eine vermiedene Fraktur, als Therapieerfolg mit Patientenrelevanz zu werten.	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):1977-80.

-

**5.9 Stellungnahme von Dr. Christina Lampe, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Gießen**

Datum	05. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Dr. Christina Lampe, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Gießen</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, aber sicherlich unterdiagnostizierte Erkrankung. Wir haben am Zentrum für seltene Erkrankungen an der Universität Gießen im letzten Jahr etwa 30 Patienten mit einer erniedrigten Alkalischen Phosphatase zum Ausschluß einer Hypophosphatasie gesehen, davon 95% Erwachsene. Bei 4 Patienten (3 Erwachsene und 1 Kind) konnte laborchemisch und genetisch die Diagnose einer juvenilen Form der HPP bestätigt werden. Bei den 3 Erwachsenen haben wir eine Therapie mit Strensiq begonnen. Der männliche erwachsene Patient erlitt schon im Kindesalter Frakturen ohne adäquates Trauma (Holzscheit auf den Fuß gefallen und alle Mittelfußknochen gebrochen, Tibiakopffraktur beim Hochgehen einer Treppe), die andere Patientin erlitt beim Herausstemmen aus dem Schwimmbad eine Fraktur aller 5 Mittelhandknochen. Alle 3 Patienten sind seit 2 Wochen mit Strensiq behandelt und haben keinerlei allergische Reaktionen oder Nebenwirkungen gezeigt. Das Kind (10-jähriger Sohn der einen Patientin) haben wir unter regelmäßiger Verlaufskontrolle, da wir derzeit keinen sofortigen Behandlungsbedarf sahen (keine Abgeschlagenheit, keine schnelle Ermüdbarkeit, keine Knochenbrüche, keine Gedeihstörung bislang).</p> <p>Ein ganz entscheidender Faktor bei der HPP ist die Diagnosestellung. Wie bei vielen Erkrankungen führt eine</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehldiagnose zu falschen Behandlungen, die dem Patienten schaden. Hierzu gibt es in der Literatur 3 gute Beispiele:</p> <p>55-jährige Frau mit HPP (1)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 4 Jahre Bisphosphonat-Therapie bei vermuteter Osteoporose-Diagnose</li><li>• Patientin hatte multiple Frakturen, einschließlich atypischer subtrochantärer Femurfrakturen (ASFF) und rekurrenter metatarsaler Stressfrakturen</li><li>• Patientin war asymptomatisch bis kurz nach ihrer ersten Bisphosphonat-Exposition</li><li>• Eine HPP wurde 6 Jahre nach initialer Fehldiagnose diagnostiziert</li></ul> <p>11 Monate alter Junge mit HPP (2)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hoch dosiertes Vitamin D und Calcium-Supplementierung bei vermuteter Diagnose einer ernährungsbedingten Rachitis</li><li>• Diese Therapie führte zu einer schwerwiegenden Exazerbation der klinischen Symptome, die einer Vitamin D-Intoxikation ähnelten</li><li>• Der Patient entwickelte eine Hyperkalzämie, Wachstumsstörungen und eine vorgewölbte vordere Fontanelle</li></ul>	

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hyperkalziurie führte zu schwerer Nierenschädigung mit Nephrokalzinose</li><li>• Eine HPP wurde 5 Monate nach initialer Fehldiagnose diagnostiziert.</li></ul> <p>Diese beiden Beispiele zeigen eindeutig, wie wichtig eine schnelle Diagnose und eine adäquate Therapie ist. Durch die unspezifischen Symptome und Überschneidung der Symptome mit anderen Erkrankungen des Knochenstoffwechsels sind Fehldiagnosen häufig. Dem laborchemischen Erstsymptom, der erniedrigten Alkalischen Phosphatase (AP) im Routinelabor, wird häufig (aus Unwissenheit) keine Bedeutung beigemessen.</p> <p>Die Ursache der Hypophosphatasie ist die Störung des Knochenstoffwechsels durch die verminderte TNSAP (gewebeunspezifische Alkalische Phosphatase), die an der Kristallisierung von Hydroxylapatit, der Grundsubstanz von Zähnen und Knochen, beteiligt ist (3). Die TNSAP spaltet u. a. anorganisches Pyrophosphat (PPi). Dabei entsteht Phosphat, aus dem von den Osteoblasten zusammen mit Kalzium Hydroxylapatit gebildet wird. Während der Knochenmineralisierung dephosphoryliert die AP auf Osteoblastenmembranen anorganisches Pyrophosphat (PPi). Dabei wird anorganisches Phosphat gebildet (Pi). Pi und Ca<sup>++</sup> bilden Hydroxyapatit-Kristalle (3-6).</p> <p>Bei der HPP führt die geringe AP-Aktivität zu extrazellulärer Akkumulation von PPi und PPi ist ein starker Inhibitor der</p>	



Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Knochenmineralisierung. Die TNSAP kommt in allen Zellen vor, besonders in Leber, Niere und Knochen (7).</p> <p>Die verminderte TNSAP-Aktivität und die Akkumulation ihrer Stoffwechselprodukte führt zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels. Die gestörte Knochenmineralisation bedingt Deformitäten und Frakturen. Analog kommt es auch zu Veränderungen von Zahnzement und Dentin (7), was Zahnerkrankungen und vorzeitigen -verlust nach sich zieht. Die niedrige TNSAP-Aktivität beeinflusst im ZNS Bereich den vorzeitigen Verschluss von Schädelnähten (Kraniosynostose), was zu einem erhöhtem Hirndruck führen kann. Möglicherweise führen kraniale Deformationen, intrazerebrale Hämorrhagien und Hypoxie zu Epilepsien. Ein Mangel an AP-Enzymaktivität hemmt den Pyridoxalphosphat-Transport (PLP = Vitamin B6) ins Gehirn und vermindert die PLP-abhängige Synthese von Neurotransmittern. Die verminderte PLP-Konzentration im Gehirn kann zu Vitamin-B6-abhängigen Krampfanfällen führen. Bei HPP kann eine chronische Knochenentzündung durch die Ablagerung von PPi vorliegen(3, 7). PPi aktiviert Rezeptoren des angeborenen Immunsystems. Der Hyperprostaglandinismus bei der kindlichen HPP verstärkt vermutlich die Mineralisierungsstörung des Knochens (3). Die Ursachen gastrointestinaler HPP-Symptome (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Verdauungsstörungen) sind noch ungeklärt (3, 8). Das TNSALP-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p36.1-34) (9). Mindestens 280 verschiedene Mutationen wurden bislang beschrieben (10). Die HPP kann autosomal</p>	

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dominant oder autosomal rezessiv vererbt werden (7). Inzidenz etwa 1:100 000.</p> <p>Die Beschreibung der Organmanifestationen zeigt, dass es sich bei der Hypophosphatasie nicht nur um eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels, sondern um eine Multiorganerkrankung handelt.</p> <p>Die Auswirkungen einer erniedrigten Enzymaktivität, welche zu einer Anreicherung unerwünschter Substrate in Geweben führt und diese irreversibel schädigen, sind uns aus dem Bereich der lysosomalen Speichererkrankungen gut bekannt. Hier sind bei mittlerweile etwa 13 lysosomalen Speichererkrankungen Enzyersatztherapien zugelassen, die die Ablagerung unerwünschter Substrate verlangsamen oder stoppen. Die älteste Enzyersatztherapie ist die bei Morbus Gaucher, die seit etwa 25 Jahren zugelassen ist.</p> <p>Wie wir von den lysosomalen Enzyersatztherapien gelernt haben, ist diese Therapie eine weit mehr Schäden verhindernde Therapie (also eher prophylaktisch) als eine heilende Therapie. Bei der HPP wird durch die Asfotase alfa ein zielgerichtet am Knochen wirkendes humanes, rekombinantes TNSAP-Fusionsprotein zugeführt, das als Ersatz für verminderte / fehlende Enzymaktivität entwickelt wurde. Dies bewirkt eine Wiederherstellung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase, eine Verringerung der Substrate (PPi, PLP) sowie eine Verbesserung der Knochenmineralisation Verbesserung der Vitamin-B6-Verfügbarkeit im ZNS (11).</p> <p>Die bislang möglichen symptomatischen Therapien der HPP sind:</p>	

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) zur Senkung erhöhter Konzentrationen von Prostaglandin E2 im Blut, Schmerzreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität sowie eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität, zudem eine phosphatarme Kost bei erhöhten Serumkonzentrationen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei Kleinkindern mit Gedeihstörung eine altersentsprechende Ernährung unabdingbar ist und Phosphat unerlässlich ist. Kortison kann in Einzelfällen zu einer Normalisierung der AP im Serum und Besserung radiologischer Befunde führen, eine dauerhafte Wirksamkeit ist jedoch nicht erwiesen. Alle anderen symptomatischen Therapieansätze wie Bisphosphonate, Zink, Magnesium, Pyridoxal-5-Phosphat, Pyridoxin, Thiazide oder Kalziumsubstitution sind nicht wirksam und mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert und sind somit keine wirkliche Behandlungsalternative.</p> <p>Hier möchte ich nochmals auf die eingangs genannten Fallbeispiele verweisen. Es ist somit nicht möglich, eine randomisierte Vergleichsgruppe mit (standardisierter) symptomatischer Therapie zu bilden, da es keine Vergleichstherapie gibt und es müssen die vorhandenen Daten herangezogen werden. Die Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 sind meiner Ansicht nach notwendig, um einen Eindruck der bislang verfügbaren Therapie zu erlangen. Der weitere Kritikpunkt, es würden nur radiologische Daten zur Analyse herangezogen, ist meiner Ansicht nach die einzige Möglichkeit, verfügbare objektive Daten heranzuziehen. Durch die geschickte Analyse des RGI-C (Radiographic Global Impression of Change), nämlich gepaarte</p>	<p>Für den vorgelegten historischen Vergleich [ENB-006-09/ENB-008-10 und ALX-HPP-502s] lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenwertung geeignet.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Röntgenaufnahmen, verblindete Beurteilung durch 3 unabhängige Befunder und die Anwendung des RGI-C-Responder (<math>RGI-C \geq 2</math>) zu einem festgelegten Zeitpunkt, ist eine objektive Veränderung der Knochenstruktur gewährleistet. Auch der RSS (Rickets Severity Scale) zeigte eine deutliche Verbesserung der rachitischen Knochenveränderungen. Zudem wurde ebenso der BOT-2 (Kraft und Agilität Standard Score) und der 6MWT (6 Minuten Gehstest) mit zur Beurteilung herangezogen.</p> <p>Diese Daten sind natürlich rückwirkend bei einer historischen Kohorte nicht zu erheben. Durch die deutliche Verbesserung der radiologischen Befunde sind die Daten des BOT-2 und 6MWT jedoch unterstützend, aber nicht zwingend notwendig. Zudem sind diese beiden Tests eher patienten-, tagesform- und complianceabhängig, während RGI-C und der RSS patientenunabhängige Tests sind. Die Einschätzung eines großen Zusatznutzens scheint mir aus diesem Grund als gerechtfertigt anzusehen.</p> <p>Auch die Wahl einarmiger Studien ist bei seltenen Erkrankungen sowie auch in der Onkologie nicht unüblich. Zum einen handelt es sich um extrem kleine Kohorten von Patienten, die in die Studien eingeschlossen werden können, zum anderen ist aufgrund der erheblichen Heterogenität und Variabilität der Krankheitsverläufe eines Patienten eine große Kohorte notwendig, um statistisch relevante Daten erheben zu können. Zudem handelt es sich bei der HPP um eine progrediente Erkrankung, bei denen die Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes extrem von Patient zu Patient variiert. Es</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist somit durchaus sinnvoll, die Daten eines Patienten mit seinen eigenen Daten im Verlauf zu vergleichen und zu analysieren.</p> <p>Auch die Extensionsphase der Studien über 5-7 Jahre ist bereits ein langer Beobachtungszeitraum (und länger als bei vielen anderen Studien bei seltenen Erkrankungen). Die Daten des nicht-interventionellen HPP-Registers geben weiteren Aufschluss über behandelte und nicht behandelte Patienten. Diese Daten könnten sich als durchaus nützlich erweisen, um den tatsächlichen Langzeitverlauf bei Patienten mit HPP aufzuzeigen. Diese Daten sollten zur Nutzenbewertung mit herangezogen werden. In diesem Register wird der Versorgungsalltag der Patienten klar dargestellt. Sicherlich ist zu erwägen, in Zukunft Lebensqualitätsfragebögen als Verlaufsparemeter des Therapieerfolges zu fordern, die auch den direkten Nutzen für den Patienten in seinem Alltag zeigen.</p>	<p>Die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):987-94.
2. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):e43-6.
3. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, et al. [Hypophosphatasia]. *Klin Padiatr.* 2009;221(4):219-26.
4. Le Du MH, Stigbrand T, Taussig MJ, Menez A, Stura EA. Crystal structure of alkaline phosphatase from human placenta at 1.8 Å resolution. Implication for a substrate specificity. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9158-65.
5. Mornet E, Stura E, Lia-Baldini AS, Stigbrand T, Menez A, Le Du MH. Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *J Biol Chem.* 2001;276(33):31171-8.
6. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini AS, Bellazi L, Taillandier A, Serre JL, et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med Genet.* 2009;10:51.
7. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190-200.
8. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone.* 2013;54(1):21-7.
9. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, et al. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet.* 1990;46(2):286-92.
10. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4).
11. Millan JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):777-87.

### 5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Datum	05. Februar 2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa/Strensiq®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Medikament Asfotase Alfa (Handelsname Strensiq) ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie zugelassen, sofern der Beginn der Symptomatik im Kindes- oder Jugendalter lag (1).</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird für Erwachsene mit der Erkrankung Hypophosphatasie im Vgl. zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best supportive Care) ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen (Tabelle 3 auf Seite 9). Als Begründung wird aufgeführt, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt hätte (Seite 8). Die vom pU als Evidenz vorgelegten Studien (RCT ENB-009-10) wurden nicht in die Bewertung aufgenommen, da in den Studien andere Dosierungen von Asfotase Alfa verwendet wurden, als in der Fachinformation empfohlen (Seite 13). Die Studie EmPATHY wurde wegen fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt. Damit weicht die aktuelle Bewertung des IQWiG von der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab, die unter der Berücksichtigung der Sondersituation für Orphan Drugs erstellt wurde.</p> <p>Aus Sicht der Fachgesellschaft ist jedoch für erwachsene Patienten mit Hypophosphatasie weiterhin die Sondersituation für Orphan Drugs zu berücksichtigen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 28. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begründung: Die Zahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger Hypophosphatasie, die über die Standardtherapie (Best supportive Care) hinaus die entsprechend der Pathogenese wirksame Enzym-Ersatz-Therapie mit Asfotase Alfa benötigen, ist sehr klein.</p> <p>Erwachsene Patientinnen und Patienten präsentieren sich mit skelettären Symptomen infolge der Mineralisierungsstörung, die sich als Osteomalazie und/oder als Osteoporose äußern. Die Patientinnen und Patienten erleiden schon bei geringer Belastung Frakturen (Stressfrakturen, Ermüdungsbrüche), die schlecht ausheilen und bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten zur Immobilität und Berufsunfähigkeit führen. Ein weiteres Symptom bei Erwachsenen ist aufgrund von Enthesopathien und von Weichteilverkalkungen ein Schmerzsyndrom unterschiedlicher Ausprägung, das sehr ausgeprägt sein kann und durch eine konventionelle Schmerztherapie nur unzureichend gebessert werden kann. Zusätzlich ist auch vorzeitiger Zahnausfall als schwerwiegende Symptomatik zu werten (2).</p> <p>Die „best supportive care“ (bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität) besteht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in der chirurgischen/orthopädischen Versorgung von Frakturen, medikamentöser Schmerztherapie und individuell angepasster Physiotherapie und Ergotherapie. Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Skeletterkrankung bei</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypophosphatasie sind sehr eingeschränkt. Eine Behandlung mit Bisphosphonaten wie bei Osteoporose ist wegen der möglichen Verschlechterung der Mineralisierung zumindest als problematisch, wenn nicht als kontraindiziert anzusehen. Für eine Senkung des Frakturrisikos durch Bisphosphonate bei Hypophosphatasie gibt es keine Evidenz. Für Teriparatid (humanes Parathormon 1-34) gibt es kasuistische Evidenz, dass die Skeletterkrankung bei Hypophosphatasie gebessert werden kann, doch ist Teriparatid für die Hypophosphatasie nicht explizit zugelassen, so dass der Einsatz von Teriparatid als „off label“ anzusehen ist. Somit besteht für behandelnde Ärzte die Situation, dass für die Patientinnen und Patienten, die trotz „best supportive care“ weiterhin an schwerwiegenden Symptomen leiden, das Medikament Asfotase alfa als einziges zugelassenes und wirksames Medikament zur Verfügung steht.</p> <p>Die Kriterien für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asfotase Alfa sind in der klinischen Praxis folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eindeutige Diagnosestellung (biochemisch, häufig auch molekulargenetisch)</li><li>• Schwerwiegende Symptomatik: gehäufte atraumatische Frakturen, Stressfrakturen, Ermüdungsfrakturen, mit schlechter oder fehlender Frakturheilung und Einschränkung der Mobilität und fortbestehenden Behinderungen oder nicht beherrschbare Schmerzzustände</li></ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausschöpfung der individuell bestmöglichen Standard-Behandlungen (medikamentös, schmerztherapeutisch, orthopädisch, physiotherapeutisch) bei weiter bestehender Symptomatik</li></ul> <p>Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten, die über die best supportive care hinaus mit Asfotase alfa behandelt werden müssen, ist die Durchführung von kontrollierten randomisierten Studien quasi unmöglich. Es ist weiterhin ein ethisches Problem, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Symptomen eine zur Verfügung stehende medikamentöse Behandlung aus Studienzwecken vorzuenthalten. Die Evidenz für die Wirksamkeit von Asfotase Alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ergibt sich deshalb aus Beobachtungsstudien und Fallberichten (Kasuistiken), die übereinstimmend eine drastische klinische und radiologische Verbesserung der Symptomatik nach Beginn der Therapie mit Asfotase Alfa zeigten (3-8).</p> <p>Der Erfolg der individuell indizierten Behandlung mit Asfotase Alfa ist durch die bisherige klinische Erfahrung (erfasst in den Registerdaten) und durch publizierte Kasuistiken belegt. Im Sinne der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie und schwerer Symptomatik empfiehlt die Fachgesellschaft, die Möglichkeit der Behandlung mit Asfotase Alfa auch für Erwachsene Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Zur Prüfung der individuellen Behandlungsnotwendigkeit können z.B. die oben genannten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien zugrunde gelegt werden, z.B. in der Form eines Therapie-Hinweises.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Strensiq: EPAR - Produktinformation. 2019.
2. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4-17.
3. Remde H, Cooper MS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient With Childhood-Onset Hypophosphatasia. *J Endocr Soc.* 2017;1(9):1188-93.
4. Wagner A. Hypophosphatasie – eine Kasuistik: Anregung zur Verbesserung der Kooperation von Unfallchirurgie und Osteologie. *Osteoporose & Rheuma aktuell.* 2018;1:2-4.
5. Klidas P, Severt J, Aggers D, Payne J, Miller PD, Ing SW. Fracture Healing in Two Adult Patients With Hypophosphatasia After Asfotase Alfa Therapy. *JBMR Plus.* 2018;2(5):304-7.
6. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone.* 2019;121:149-62.
7. Scharla S, Lempert U. Behandlung einer erwachsenen Patientin mit Hypophosphatasie mit Asfotase Alfa. *Osteologie.* 2019;28(1):69-70.
8. Mohseni M, Madson KL, Gottesman GS, Mack KE, Reeves AL, Whyte MP. Deterioration of Physical Function and Bone Mineral Density after Discontinuation of Asfotase Alfa Therapy in a Young Woman with Infantile Hypophosphatasia. 2017 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Colorado Convention Center, Denver, CO, USA, September 8-11, 2017. 2017.

**5.11 Stellungnahme des Netzwerkes Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.**

Datum	05.02.2020
Stellungnahme zu	Asfotase alfa (Strensiq) / IQWIG-Bericht Nr. 865
Stellungnahme von	Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zu Asfotase alfa in der Indikation:</p> <p>Langzeitenzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.</p> <p>Dossierbewertung A19-89</p>	
<p>Die Hypophosphatasie ist eine sehr seltene Erkrankung mit einem sehr breiten Spektrum an klinischen Manifestationen und Ausprägungsgraden. Dabei reicht die phänotypische Variabilität von klinisch nahezu asymptomatischen Trägern einer genetischen Variante mit grenzwertig niedriger Enzymaktivität bis hin zu schwerstbetroffenen Überlebenden einer frühkindlichen Erkrankungsmanifestation. Hinzu kommt, dass die Erkrankung im Lebensverlauf auch ein sich veränderndes Erscheinungsbild aufweist mit typischerweise relativer Verbesserung der Symptomatik im jungen Erwachsenenalter und wieder zunehmenden Beschwerden im höheren Erwachsenenalter. Die Kategorisierung der Patienten nach dem Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung vor oder nach dem 6.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensmonat bzw. vor oder nach dem 18. Lebensjahr ist dabei eher historisch bedingt und spiegelt nicht notwendiger Weise den tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung wieder.</p> <p>Nach Durchsicht der o.g. Nutzenbewertung des Wirkstoffes Asfotase alfa für die Behandlung der Hypophosphatasie sehen wir die Notwendigkeit für ein paar ergänzende Anmerkungen aus der Perspektive derer, die sich im Alltag um diese Patienten bemühen, insbesondere auch was die Behandlung Jugendlicher und Erwachsener anbelangt.</p>	
<p>Betrachtet man die formalen Vorgaben der Nutzenbewertung, so ist grundsätzlich nachvollziehbar, warum das IQWiG zu den genannten Einschätzungen gelangt. Es ist letztlich aber auch zu konstatieren, dass die angewandten Kriterien nur unzureichend geeignet sind, eine Therapie zu bewerten für eine kleine Gruppe von Patienten mit einer sehr seltenen Erkrankung. In der Tat kommen die Probleme der Patienten die letztlich einer Therapie bedürfen in diesem Dossier nicht zur Sprache, ebenso wenig die Frage, welche Einschränkungen bei welchen Patienten tatsächlich verbessert werden können. Dies wiederum liegt nicht daran, dass es keine Daten und Erkenntnisse dazu gibt sondern vielmehr daran, dass sämtliche dahingehenden Informationen systematisch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von der Analyse ausgeschlossen wurden. Konkret betrifft dies insbesondere die Daten aus der ENB-009-10, aus dem Register (ALX-HPP-501) sowie aus der EmPATHY Studie.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Vor diesem Hintergrund ist wichtig zu betonen, dass nach aktuellem Stand nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit einer genetischen Variante im ALPL-Gen tatsächlich eine Indikation für eine Enzyersatztherapie besteht. Dies impliziert auch, dass man letztlich kaum eine randomisierte klinische Studie mit einer (Placebo-) Vergleichsgruppe für die Enzyersatztherapie etablieren kann wenn nur sehr wenige Patienten mit sehr schwerer Erkrankung und hohem Leidendruck für eine solche Therapie und damit als Vergleichsgruppe in Frage kommen. Die Option einer (randomisierten) Nicht- bzw. Placebo-Therapie zu Studienzwecken zur Schaffung einer Referenz- oder Vergleichsgruppe ist bei diesen Patienten aus medizinisch-ethischen Gesichtspunkten nicht zu rechtfertigen. Insofern widersprechen die für die Nutzenbewertung zu Grunde gelegten formalen Vorgaben bei einer im Einzelfall sehr</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Manifestation einer seltenen Skeletterkrankungen einem verantwortungsvollen ärztlichen Handeln und im Zweifelsfall wird man im Sinne des Patienten daher dem zweitgenannten Kriterium den Vorzug geben müssen. Keine Ethikkommission und kein verantwortlicher Arzt wird bei gegebener Verfügbarkeit einer zielgerichteten Therapie für eine Gruppe schwer erkrankter Personen eine randomisierte Placebothherapie mit der Gefahr einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten mittragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Insofern sind gerade bei Patienten mit schwerer Hypophosphatasie, hohem Leidensdruck und entsprechendem Behandlungsbedarf die longitudinale Dokumentation der Symptomatik und der objektiven Krankheitsparameter wie auch die Erfassung patientenrelevanter Endpunkte die wesentliche Möglichkeit,</p>	<p>Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase entsprach mit 2,1 und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche in beiden Studienarmen nicht der Zulassung, so dass die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Die Zulassung beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata. Erst im Verlauf der einarmigen Extensionsphase wurde die Dosierung auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den konkreten Nutzen und das Nutzen/Risiko Profil einer Behandlung zu erfassen.</p> <p>Die Phase II Studie zu Adoleszenten und Erwachsenen ist vor diesem Hintergrund als Dosisfindungsstudie zu sehen und angesichts der heterogenen Teilnehmerkohorte mit unterschiedlichen und im Vergleich zur Zulassungssituation langfristig zu geringen Dosierung sind diese Ergebnisse in der Tat zurückhaltend zu bewerten. Dennoch liefert diese Studie wertvolle Erkenntnisse die es wert wären, differenzierter betrachtet zu werden.</p>	<p>Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist diese jedoch auch nicht für die Abschätzung eines Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das im Rahmen der Zulassung der Substanz in diesem Kontext geforderte HPP-Register ist jenseits der methodenbedingt heterogenen Datenqualität sicher eine wesentliche Quelle für entsprechende Informationen. Dies umso mehr, als hier auch weitergehende Daten zu dem als Vergleichstherapie angesetzten „best supportive care“ vorliegen.</p>	<p>[...] Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Schaffung einer einheitlich strukturierten, homogenen Datenbasis zur Behandlung mit Asfotase Alfa ist Gegenstand der EmPATHY Studie. Die vorhandenen Ergebnisse zeigen doch recht gut nachvollziehbar, dass bei sorgfältiger Indikationsstellung bei schwer- und schwerstbetroffenen erwachsenen Patienten die Enzymersatztherapie im Sinne der Patienten einen spürbaren und auch objektiv quantifizierbaren (Zusatz-)Nutzen hat. Jenseits einer konkreten Verbesserung in den Test der klinischen Fähigkeiten bedingt dies letztlich eine verbesserte Alltagsmobilität und eine Verbesserung der Teilhabe am Alltagsleben bzw. der Selbstversorgungsfähigkeit bis hin zur Ermöglichung der Teilhabe am Berufsleben.</p>	<p>vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.</p> <p>In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten, die über die best supportive care hinaus mit Asfotase alfa behandelt werden müssen, ist die Durchführung von kontrollierten randomisierten Studien quasi unmöglich.</p> <p>Es ist weiterhin ein ethisches Problem, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Symptomen eine zur Verfügung stehende medikamentöse Behandlung aus Studienzwecken vorzuenthalten.</p> <p>Die Evidenz für die Wirksamkeit von Asfotase Alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ergibt sich deshalb aus Beobachtungsstudien und Fallberichten (Kasuistiken), die übereinstimmend eine drastische klinische und radiologische Verbesserung der Symptomatik nach Beginn der Therapie mit Asfotase Alfa zeigten (siehe Studien und Fallberichte)</p> <p>Im Sinne der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie und schwerer Symptomatik empfiehlt das Netzwerk, die Möglichkeit der Behandlung mit Asfotase Alfa auch für Erwachsene Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Zur Prüfung der individuellen Behandlungs-Notwendigkeit können z.B. die folgenden Kriterien zugrunde gelegt werden, z.B. in der Form eines Therapie-Hinweises.</p>	



Stellungnehmer: Netzwerk Seltene Osteopathien NetsOs, Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. vertreten durch die Sprecherin Prof. Dr. Heide Siggelkow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eindeutige Diagnosestellung (biochemisch und molekulargenetisch)</li> <li>- Schwerwiegende Symptomatik: häufige atraumatische Frakturen, Stressfrakturen, Ermüdungsfrakturen, mit schlechter oder fehlender Frakturheilung und Einschränkung der Mobilität, fortbestehende und fortschreitende Behinderungen oder nicht beherrschbare Schmerzzustände</li> <li>- Ausschöpfung der individuell bestmöglichen Standard-Behandlungen (medikamentös, schmerztherapeutisch, orthopädisch, physiotherapeutisch) bei weiter bestehender Symptomatik</li> </ul>	

## Literaturverzeichnis

### Studien

Kishnani PS et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017;122:4-17

Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, Watsky E, Whyte MP. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149-162

Mohseni M, Madson KL, Gottesman GS, Mack KE, Reeves AL, Whyte MP. Deterioration of Physical Function and Bone Mineral Density after Discontinuation of Asfotase Alfa Therapy in a Young Woman with Infantile Hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2017; 32 (Suppl 1)

Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, Taylor J, Phillips D, McGinn M, McAlister WH. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):93-105. doi:10.1016/S2213-8587(18)30307-3. Epub 2018 Dec 14. PubMed PMID: 30558909.

Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Högler W, Nakayama H, Bishop N, Martos-Moreno GÁ, Moseley S, Fujita KP, Liese J, Rockman-Greenberg C; ENB-010-10 Study Group. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2735-2747. doi: 10.1210/jc.2018-02335. PubMed PMID: 30811537; PubMedCentral PMCID: PMC6530655.

Magdaleno AL, Singh S, Venkataraman S, Perilli GA, Lee YY. ADULT-ONSET HYPOPHOSPHATASIA: BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH ASFOTASE ALFA. *AACE Clin Case Rep.* 2019 Aug 15;5(6):e344-e348. doi: 10.4158/ACCR-2019-0143. eCollection 2019

Nov-Dec. PubMed PMID: 31967067; PubMed Central PMCID: PMC6873847.

### Übersichten

Padidela R. Asfotase alfa treatment in perinatal and infantile hypophosphatasia: safe and sustained efficacy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019

Feb;7(2):76-78. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30321-8. Epub 2018 Dec 14. PubMed PMID: 30558908.

Barvencik F. Hypophosphatasie im Erwachsenenalter. *Thieme-Refresher Rheumatologie* 2017;10:13-24

### Fallberichte

Remde H, Cooper MS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient With Childhood-Onset Hypophosphatasia. *Journal of the Endocrine Society* 2017;1:1188-1193

Freitas TQ, Franco AS, Pereira RMR. Improvement of bone microarchitecture parameters after 12 months of treatment with asfotase alfa in adult patient with hypophosphatasia: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13210. doi: 10.1097/MD.00000000000013210. PubMed PMID: 30508901; PubMed Central PMCID:PMC6283215.

Scharla S, Lempert U. Behandlung einer erwachsenen Patientin mit Hypophosphatasie mit Asfotase Alfa. *Osteologie* 2019;28:69-70

Wagner A. Hypophosphatasie – eine Kasuistik. Anregung zur Verbesserung der Kooperation von Unfallchirurgie und Osteologie. *Osteoporose & Rheuma aktuell* 2018;1

Klidaras P, Severt J, Aggers D, Payne J, Miller PD, Ing SW. Fracture Healing in Two Adult Patients with Hypophosphatasia After Asfotase Alfa Therapy. *JBMR Plus* 2018;2:304-307

Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y, Shimizu Y, Hasegawa C, Hayakawa A, Akiyama T, Yagi T, Aotani D, Imaeda K, Ozono K, Kataoka H, Tanaka T. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. *Intern Med*. 2019 Nov 29. doi:10.2169/internalmedicine.3298-19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31787692.

Rolvien T, Schmidt T, Schmidt FN, von Kroge S, Busse B, Amling M, Barvencik F. Recovery of bone mineralization and quality during asfotase alfa treatment in an adult patient with infantile-onset hypophosphatasia. *Bone*. 2019 Oct;127:67-74. doi: 10.1016/j.bone.2019.05.036. Epub 2019 May 30. PubMed PMID: 31152801.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Asfotase alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Februar 2020  
von 16:18 Uhr bis 17:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Herr Dr. Derwand

Frau Emmermann

Frau Dr. Frick

Herr Dr. Prechtl

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems

Frau Dr. Hartmann

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

Herr Heck

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)**:

Herr Dr. Scharla

Angemeldeter Teilnehmer von der **Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU)**:

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin AKH Celle (AKH Celle)**:

Herr Prof. Dr. Kirschstein

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen am späteren Nachmittag, zur Anhörung gemäß § 35 a, Orphan nach Überschreiten der 50-Millionen-Grenze. Deshalb ist Asfotase alfa ein altbekannter Wirkstoff zur Langzeit-Enzymersatztherapie. Wir hatten uns bereits mit dem Wirkstoff beschäftigt und mussten jetzt wegen des Überschreitens der 50-Millionen-Grenze ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren mit voller Dossierpflicht einleiten. Basis des heutigen Verfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar des laufenden Jahres. Eine Frage, die sicherlich nachher zu diskutieren sein wird, ist: Inwieweit können hier die zwischenzeitlich gewonnenen Registerdaten für die Bewertung einbezogen werden oder nicht?

Wir haben Stellungnahmen von Alexion Pharma GmbH als pharmazeutischem Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, dem Dachverband Osteologie, der Deutschen Gesellschaft für Osteologie e. V., Netzwerk seltene Osteopathien, dann von Herrn Dr. Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung an der Uni Würzburg, von Herrn Professor Wüster, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie sowie Osteologe, von Herrn Professor Dr. Kirschstein, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am AKH Celle, von Herrn Professor Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie am Universitätsklinikum in Düsseldorf, von Frau Dr. Christina Lampe, Zentrum für seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Gießen, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom vfa.

Heute müssten hier erschienen sein – ich muss das feststellen, weil wir Wortprotokoll führen – für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Derwand, Frau Emmermann, Frau Dr. Frick und Herr Dr. Prechtl – jawohl. Als klinische Experten müssten Herr Professor Dr. Kirschstein, Herr Dr. Seefried von Würzburg und Herr Dr. Scharla von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie da sein – jawohl. Außerdem müssten Herr Heck und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend sein – ja. Das sind alle? – Jawohl.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Wichtig ist mir, wegen des Wortprotokolls darauf hinzuweisen, dass Sie jeweils Ihren Namen nennen, ebenso Ihre Institution oder das Unternehmen, die Sie vertreten, und das Mikrofon benutzen; dann haben es die Stenografen einfacher. – Wer möchte einführen? – Frau Emmermann, bitte schön.

**Frau Emmermann (Alexion):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf uns kurz vorstellen. Mein Name ist Antje Emmermann, ich leite den Bereich Market Access in Deutschland. Herr Dr. Roland Derwand leitet die Medizin für Deutschland, Österreich und die Schweiz, Herr Dr. Andreas Prechtl ist für den Bereich der metabolischen Erkrankungen in der Medizin zuständig, und Frau Dr. Lydia Frick von der SKC Beratungsgesellschaft hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Wir freuen uns, heute über den Wirkstoff Asfotase alfa zu sprechen, der einzigen zugelassenen Therapie zur Behandlung der Hypophosphatasie oder kurz HPP. Zunächst werde ich auf das Krankheitsbild und die Therapieziele in den verschiedenen

Patientenpopulationen, die der Bewertung zugrunde liegen, eingehen, bevor ich dann einige spezifische Aspekte zu der Bewertung aufgreife.

Die Hypophosphatasie ist eine außerordentlich seltene, sehr schwere genetisch determinierte Erkrankung des Stoffwechsels phosphathaltiger Substanzen, bei der ein lebenswichtiges Enzym, nämlich die alkalische Phosphatase, nicht oder nicht in ausreichendem Maß gebildet wird oder aktiv ist. Neben anderen Symptomen sind schwere Störungen der Knochenmineralisation die Folge. Gemäß Zulassung wird Asfotase alfa zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten eingesetzt, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Da es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Verlaufsformen handelt, kann dies bedeuten, dass Patienten erst spät diagnostiziert und erstmalig behandelt werden. Es handelt sich demnach um ein Krankheitskontinuum, wobei die Patienten für den Zweck der hier vorliegenden Bewertung in drei Gruppen eingeteilt wurden.

Zum Ersten sind dies die Kleinkinder im Alter von 0 bis 5 Jahren. Neugeborene Kinder können im schlimmsten Fall ohne funktionsfähige Knochen zur Welt kommen. Die Stabilität des Körpers ist nicht gewährleistet, und durch den oft unterentwickelten Brustkorb kommt es zur Atemnot des Säuglings, wodurch eine maschinelle Beatmung erforderlich sein kann. Die Mortalität ist hoch. Bei den Neugeborenen und Säuglingen mit Thoraxdeformitäten sterben sieben von zehn innerhalb des ersten Lebensjahres. Das wichtigste Therapieziel in dieser Gruppe ist zunächst, das Überleben der betroffenen Kinder zu sichern.

Zum Zweiten zeigen sich bei Kindern und Jugendlichen häufig erhebliche Gedeih- und Wachstumsstörungen. Dadurch, dass das Skelett nicht aushärtet, kommt es zu knöchernen Deformitäten und zu zum Teil massiven Einschränkungen im muskuloskelettalen Halte- und Bewegungsapparat. Die Patienten können nicht oder nur sehr eingeschränkt laufen bzw. lernen als Kinder das Laufen spät. Sie leiden an Knochenschmerzen und sind deshalb häufig körperlich stark eingeschränkt. Als Therapieziel steht hier im Vordergrund, zu der Entwicklung gesunder Kinder in der entsprechenden Altersgruppe aufzuschließen.

In der dritten Gruppe sind die erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie. Viele Patienten können wegen starker Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen nicht mehr adäquat am sozialen Leben teilhaben. Zudem erleiden einige Patienten häufig eine Vielzahl von pathologischen Frakturen. Hier zielt die Therapie insbesondere darauf ab, dass die mit dem genetischen Defekt geborenen Patienten die Möglichkeit der gesellschaftlichen Teilhabe haben und möglichst ein wenig eingeschränktes oder normales Leben führen können.

Zusammenfassend gesagt, bestehen in allen Altersgruppen sehr bedeutsame Einschränkungen, die sich unter Therapie mit Asfotase alfa verbessern. Bei allen Unterschieden lassen sich die Patienten jedoch sicher diagnostizieren und individuell klar behandeln. Lediglich die Therapieziele in den einzelnen Gruppen unterscheiden sich.

Vor vier Jahren hat der G-BA in der ersten Nutzenbewertung Asfotase alfa einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf der Basis der eingereichten Evidenz bescheinigt. Umso enttäuschter waren wir jetzt, die Dossierbewertung des IQWiG zu lesen. In der heutigen Anhörung möchten wir darum die folgenden vier Punkte besonders hervorheben.

Erstens lehnen wir die Einschätzung und teils undifferenzierte Kritik des IQWiG – Zitat – „die Betroffenen hätten bessere Studien und sorgfältigere Datenauswertungen verdient“, die in der

Bewertung und der veröffentlichten Pressemitteilung zum Ausdruck kommen, ab. Alexion hat den vom G-BA an sie gestellten Anforderungen vollumfänglich entsprochen.

Zweitens wurde in enger Absprache mit dem G-BA ein nichtinterventionelles Patientenregister aufgesetzt und die Daten den Auflagen entsprechend fristgemäß zur Bewertung vorgelegt. Innerhalb des größeren globalen Registers liegen Daten von 287 europäischen Patienten vor, davon 40 deutschen Patienten. Im Unterschied zu den Ausführungen des IQWiG handelt es sich hier eben nicht um eine Registerstudie, sondern um ein nichtinterventionelles Patientenregister. Das IQWiG überträgt in nicht hinreichend differenzierender Weise Bewertungsgrundsätze für kontrollierte klinische Studien auf das HPP-Register. Das IQWiG ist an die Vorgaben des Bewertungsauftrags durch den G-BA gebunden, welche sich aus dem Beschluss vom 17. März 2017 ableiten.

Drittens wurden die pädiatrischen Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 im Gegensatz zur ersten Bewertung durch den G-BA nicht zur Dossierbewertung herangezogen. Es zeigten sich nicht nur Verbesserungen hinsichtlich der Rachitis, sondern auch signifikante Verbesserungen des Wachstums, der Gehfähigkeit, der Grobmotorik, der von den Patienten wahrgenommenen Schmerzen und Behinderung und des globalen Funktionsniveaus. Kinder und Jugendliche erreichten unter der Behandlung mit Asfotase alfa im Mittel eine normale Körpergröße und ein normales Körpergewicht sowie eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit. Auch die grobmotorischen Fähigkeiten entsprachen im Mittel dem Niveau gesunder Gleichaltriger.

Viertens wurde mit der randomisierten kontrollierten Studie ENB-009-10 Evidenz für die Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care vorgelegt. Das IQWiG berücksichtigte die Daten nicht und begründete dies mit einer von der Zulassung abweichenden Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase. Wenn Patienten zum Beispiel eine Verbesserung der Gehstrecke im Six-Minutes Walk Test um mehr als 240 Meter zeigen, scheint es wenig nachvollziehbar, diese als nicht relevant zu bezeichnen. Das Vorgehen steht wiederum im Widerspruch zum Vorgehen des G-BA, der diese Daten in die vorangegangene Nutzenbewertung einbezog.

Abschließend möchte ich darauf hinweisen, dass es sich bei der Hypophosphatasie trotz des Überschreitens der Grenze von 50 Millionen Euro Umsatz weiterhin um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Asfotase alfa gleicht als spezifischer Enzymersatz das Defizit des Körpers und insbesondere des Knochens aus, erlaubt so eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels und einen dramatischen Rückgang der Symptome in allen drei Patientengruppen sowie der Mortalität in der Gruppe der Kleinkinder. – Damit freue ich mich jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einführung. – Ich würde jetzt gern zuerst einmal die drei Kliniker, die heute hier sind, fragen. In der Nutzenbewertung und auch in der Dossierbewertung wird zwischen den verschiedenen Manifestationszeitpunkten bzw. hinsichtlich des Alters der Patienten differenziert. Ich hörte gern von Ihnen eine Einschätzung zu folgenden Fragen: Inwieweit unterscheiden sich diese Populationen klinisch? Gibt es nach Ihren Erfahrungen Unterschiede in der Behandlung mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff?

Ein weiterer wichtiger Punkt: Inwiefern wirkt sich eine Verbesserung in radiologischen Endpunkten auf die Symptomatik der Patienten aus? Dazu haben Sie auch in den



Stellungnahmen Ihre Äußerungen abgegeben. Anschließend werden wir uns sicherlich über die Registerdaten und darüber unterhalten, inwieweit Sie ihnen eine gewisse Validität zumessen. Wir hatten in der Tat in Übereinstimmung mit der EMA Daten verlangt, die auch von der EMA beauftragt waren. Das haben wir uns eins zu eins zu eigen gemacht und hier genau das Setting, das eben auch die EMA verlangt hat, zugrunde gelegt.

Aber vielleicht äußern sich zunächst einmal die drei aus der klinischen Praxis. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Kirschstein? – Einer lässt dem anderen den Vortritt. – Bitte, Herr Professor Kirschstein.

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Ich bin Chefarzt der Kinderklinik in Celle und betreue seit über 30 Jahren, vorher an der Universität Lübeck und auch in Hannover, Kinder mit rheumatischen Erkrankungen, mit Nierenerkrankungen und vor allen Dingen Kinder mit Knochenerkrankungen, also insbesondere Kinder mit Glasknochenkrankheit, Osteogenesis imperfecta.

Ich habe Kinder, kleinere und auch größere, mit einer Hypophosphatasie. Das Problem ist, dass das Krankheitsbild vom klinischen Erscheinungsbild her von Patient zu Patient komplett unterschiedlich ist. Es gibt Patienten, die schwer betroffen sind, und solche, die nicht schwer betroffen sind. Als Beispiel habe ich einen Patienten auch schriftlich aufgeführt, der im Alter von vier Wochen quasi moribund zu uns in die Klinik eingeliefert worden ist. Er hatte wenig Skelettfehlbildungen; ihn konnte man vom Phänotyp überhaupt nicht als Patient mit Hypophosphatasie erkennen, hat aber eine schwerste Hypercalcämie. Als Ursache haben wir dann nach wenigen Tagen eine Hypophosphatasie diagnostiziert, die auch genetisch bestätigt worden ist; er hat zwei Mutationen. Er bekam dann Asfotase alfa und ist nach 14 Tagen entlassen worden. Die Mutter hat das so beschrieben: Ihr Prinz ist wachgeküsst. Er war ein komplett anderes Kind und entwickelt sich ganz hervorragend, hat ein normales Wachstum, normale Körpergewichtszunahme und konnte mit elf Monaten laufen. Er wäre zu 100 Prozent – da bin ich mir wie sämtliche Kollegen aus der Klinik ganz sicher – definitiv gestorben und ist jetzt ein ganz normales, quicklebendiges Kind. Die Mutter ist die Sekretärin von [REDACTED]. Das ist wie eine Wunderheilung, wenn man so will. Dieser Patient hat einen 100-prozentigen Nutzen, wäre aber ohne diese Medikation definitiv gestorben.

Bei anderen Patienten, die nur leichte Knochenschmerzen haben, bei denen meinetwegen die Entzündung oder rheumatische Beschwerden im Vordergrund stehen, muss man das vielleicht nicht geben. Aber bei den Kleinen, bei den Säuglingen, ist es, so denke ich, ein 100-prozentiger Nutzen, den sie davon haben. Das sind Kinder, die meinetwegen auch erst mit einem Jahr auffallen – das ist ganz unterschiedlich –, die dann eben nicht richtig laufen können. Ich habe Kinder aus anderen Kliniken gesehen – wir haben einen engen Austausch –, die von der Medikation mit Asfotase alfa wirklich enorm profitieren: Sie können nach wenigen Wochen laufen, die Knochenheilung und das Knochenwachstum sind ganz hervorragend. Aber, wie gesagt, das sind nur wenige Fälle, die wir haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Seefried; dann machen wir es jetzt von rechts nach links oder von links nach rechts.

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Vielen Dank. – Ich überblicke etwa 350 HPP-Patienten über die letzten 15 Jahre, vorwiegend erwachsene Patienten, sehe aber intermittierend natürlich auch die Kinder und Jugendlichen.

Zu Ihrer ersten Frage nach den Gruppen: Die Einteilung ist eine traditionelle historische Einteilung aus vorgeordneten Zeiten. Sie wurde vor über 60 Jahren entwickelt und spiegelt die Realität natürlich nur eingeschränkt wider. Tatsächlich sehen wir ein Kontinuum von Patienten: Wir haben ganz wenige homozygot, dann viele compound heterozygot und den überwiegenden Anteil natürlich heterozygot betroffene Patienten. Entsprechend sehen wir auch klinisch ein großes Kontinuum und auch eine sehr heterogene klinische Manifestation der Erkrankung.

Das bringt mich zur zweiten Frage. Die radiologischen Endpunkte sind relevant, und sie sind natürlich umso relevanter, je früher wir in der Entwicklung des Skeletts sind. Während es für ein sich entwickelndes Skelett ein ganz wesentlicher Endpunkt ist, ist es im Erwachsenenalter natürlich dann ein relevanter Endpunkt, wenn ich eine Fraktur habe. Ansonsten entwickelt sich an diesem Skelett nichts mehr; da bringen longitudinale Aufnahmen, ein longitudinales Monitoring im Sinne von Erkenntnisgewinn wenig Nutzen.

Was die allgemeinen Verbesserungen anbelangt, so sehen wir sie speziell in den verschiedenen Manifestationen natürlich bei den Erwachsenen: Je heterogener im fortgeschrittenen Alter das Krankheitsbild ist, umso variabler sind auch die verschiedenen Parameter, in denen wir Verbesserungen sehen. Da kann man es dann tatsächlich nicht mehr auf den Knochen herunterbrechen. Es ist unbenommen schwierig, eine Differenzierung zwischen sehr schwer betroffenen Patienten und nicht ganz so schwer betroffenen Patienten vorzunehmen.

Wenn man die Daten anschaut, die von der Firma eingereicht wurden, die aber im Dossier dann keine weitere Berücksichtigung gefunden haben, zum Beispiel diese EmPATHY-Daten – das ist eine Beobachtungsstudie der Patienten, die ich behandelt habe –, so kann man relativ gut nachvollziehen, dass man für jeden einzelnen Patienten, der da behandelt wurde, individuell einen greifbaren Zusatznutzen hat. Das heißt, in dieser Untersuchung, in dieser Erhebung findet sich kein einziger Patient, der keinen messbaren Zusatznutzen hat.

Meines Erachtens ist das auch ein wesentlicher Punkt, auf den man hinarbeiten muss: Die Patienten, die behandelt werden, müssen sorgfältig ausgewählt werden. Nicht alle Patienten, die eine genetische Variante in diesem Gen haben, brauchen notwendigerweise eine Therapie und werden notwendigerweise von einer solchen Therapie profitieren. Wenn man aber mit ein bisschen Erfahrung sehr differenziert diejenigen Patienten mit einer schweren Manifestation herausfiltert, dann kann man in jedem Einzelfall einen Zusatznutzen messen, und diese Verlaufskontrollen, dieses Monitoring des Zusatznutzens in jedem Einzelfall, kann man und sollte man durchaus auch fordern. Das ist durchaus problemlos möglich, würde ich sagen, und er ist insofern zweifelsohne auch vorhanden. – Ich harre dann weiterer Fragen von Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Scharla; dann habe ich Frau Bickel.

**Herr Dr. Scharla (DGE):** Guten Tag! Ich darf mich vorstellen: Ich bin niedergelassener Internist und Endokrinologe/Diabetologe mit Zusatz Osteologie und spreche hier als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie; ich bin der Sprecher der Sektion Knochenstoffwechsel. Ich behandle erwachsene Patienten und fokussiere jetzt auch darauf.

Es geht, wie schon von Herrn Seefried gesagt, nicht darum, alle Patienten mit dieser Diagnose zu behandeln, für die eine Best Supportive Care ausreicht, sondern es geht um die Behandlung derjenigen Patienten, die gehäuft atraumatische Frakturen haben, die Stressfrakturen haben, die Ermüdungsfrakturen haben, und vor allem um solche mit schlechter

oder fehlender Frakturheilung, die deshalb in der Mobilität eingeschränkt sind und die fortbestehende Behinderungen aufweisen, womit eben die Teilhabe am sozialen Leben und vor allem die Berufsausübung gar nicht mehr möglich ist. Diese schwer betroffenen Patienten gibt es im Erwachsenenalter. Für sie haben wir eigentlich gar keine andere Behandlungsmöglichkeit. Wie ich in meiner Stellungnahme aufgeführt habe, gibt es eigentlich nur experimentelle Behandlungsformen, zum Beispiel mit Teriparatid, eigentlich Off-Label, aber eben auch von der Zulassung her auf zwei Jahre beschränkt; ansonsten haben wir keine guten Alternativen.

Für diese Patienten besteht der Nutzen der Behandlung eindeutig darin, dass sie keine weiteren Frakturen mehr aufweisen oder in sehr viel geringerer Häufigkeit, dass sie eine bessere Frakturheilung haben, dass sie wieder mobil werden, ihre Gehhilfen oder den Rollstuhl verlassen können und wieder gehfähig mobil werden und auch ihren Beruf wieder ausüben können. Das sind eigentlich aus meiner klinischen Sicht die Dinge, die für die betroffenen Patienten wichtig sind. Deshalb appelliere ich daran, dass uns diese Behandlungsmöglichkeit erhalten bleibt, um diesen Patienten zu helfen. Meines Erachtens kann man aus den Registerdaten sehen, dass eine sorgfältige Auswahl der Patienten schon bisher getroffen wird; denn als niedergelassener Arzt in der kassenärztlichen Medizin bin ich ohnehin gehalten, das Wirtschaftlichkeitsgebot einzuhalten, und muss sowieso eine solche teure Therapie gut begründen können. Das heißt, ich muss meine Patienten, die ich behandle, ohnedies sorgfältig aussuchen. Von daher wäre es aus meiner Sicht des niedergelassenen Arztes durchaus sinnvoll, wenn es zum Beispiel einen Behandlungshinweis vom G-BA gäbe, welche Patienten für eine solche Behandlung überhaupt infrage kommen, wie dies für andere Medikamente auch der Fall ist, dass man durchaus Kriterien aufführt und die Behandlung unter dem Aspekt definiert, wer dafür infrage kommt. Dafür wäre ich durchaus. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt freut sich Frau Bickel. Über Therapiehinweise freuen wir uns immer. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Sie hatten jetzt gerade Kriterien für die Erwachsenen genannt. Wie ich gerade vernommen habe, wären die schwer Betroffenen, diejenigen, die häufiger Knochenbrüche etc. haben, zum Beispiel Erwachsene, die für eine solche Therapie infrage kommen. Da richte ich an Sie, Herr Dr. Seefried, eine Frage: Wir haben derzeit nur einen Zusatznutzen bei einem Krankheitsbeginn bis sechs Monate; da hat das IQWiG aufgrund der Mortalitätsergebnisse diesen Zusatznutzen abgeleitet. Aber was ist bei den Kindern oder Patienten mit juveniler HPP oder HPP ab dem sechsten Lebensmonat? Welche Kriterien legen Sie in Bezug auf diejenigen Patienten zugrunde, die für eine Therapie mit diesem Wirkstoff infrage kommen?

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

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Der Vorteil, dieser Zusatznutzen bei den Kindern unter sechs Monaten bezieht sich auf den Überlebensvorteil. Diejenigen, die es bis zu sechs Monaten geschafft haben, überleben; das definiert schon allein diesen Endpunkt.

Bei den älteren Kindern geht es im Prinzip darum, eine normale kindliche Entwicklung zu durchlaufen. Der Kollege Kirschstein hat es vorhin schon dargelegt: Die Kinder würden sich sonst nicht adäquat entwickeln. Da hängen wir auch mit dem Monitoring der Therapie durchaus relativ eng am Knochen, aber was wir dann am Ende des Tages messen, ist natürlich

Lebensqualität. Das heißt, die Kinder entwickeln sich normal, sie erreichen ihre motorischen Meilensteine mehr oder weniger zeitgerecht bzw. mit fortschreitender Therapie zunehmend zeitgerechter und können ein normales Leben führen.

Das ist wiederum ein Kontinuum. Das heißt, wenn wir ins Jugendalter und zu den Erwachsenen kommen, dann hängt der Zusatznutzen nicht mehr am Überleben, sondern daran, dass man ein normales Leben führen kann, dass man eben in die Berufsausbildung kommt. Das heißt, auch da kann man nicht für verschiedene Altersgruppen einen Endpunkt konkret benennen, sondern es wird natürlich immer breiter, so wie das Leben einfach vielgestaltiger wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Da habe ich mich wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es darum: Behandeln Sie denn jedes Kind mit dieser – –

(Herr Dr. Seefried [JMU] schüttelt den Kopf)

– Das nicht. Welche Kriterien legen Sie stattdessen zugrunde, ab dem sechsten Lebensmonat diejenigen Patienten zu identifizieren, die Sie behandeln?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, wenn man jetzt den Therapiehinweis machen müsste, den Herr Scharla für die Erwachsenen haben wollte, würden wir bei den Erwachsenen hineinschreiben: die mit Knochenbruchneigung etc. pp. Wie könnte man das bei den Kindern rechtssicher machen, damit Sie uns am Ende beklagen könnten und wir den Prozess gewinnen würden? Ganz einfach.

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Voraussetzung sind ja ein paar harte Kriterien. Das ist eine Erniedrigung der AP. Was meines Erachtens heutzutage auch noch vorausgesetzt wird, ist das Vorhandensein einer Gendiagnostik. Ich kann nicht bei jedem Kind mit einer Muskelschwäche oder so etwas, das irgendwie wieder verlernt zu laufen, das Medikament einfach einmal probieren, sondern ich muss eine 100-prozentig sichere Diagnose haben: durch die Genetik und durch die niedrige AP. Das ist nicht nur der Knochen, sondern es sind ja auch die Hypercalcämie, die Schlaptheit, die Muskelschwäche. Sie sind teilweise klinisch von anderen Muskelerkrankungen gar nicht zu unterscheiden. Trotzdem kann ich nicht ein Kind mit einer Muskeldystrophie mit Asfotase behandeln, sondern ich muss eine sichere Diagnose haben, eine niedrige AP und die Genetik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Seefried, dann wieder Frau Bickel.

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Ich möchte zunächst noch kurz auf Ihre Einschätzung zurückkommen, dass man bei den Erwachsenen sagt, es seien die Frakturen. Die Zahl der Frakturen determiniert nicht die Schwere des Krankheitsbildes; auch das muss man verstehen. Man kann nicht sozusagen einen Therapiehinweis machen: ab einer bestimmten Zahl von Frakturen. Das ist ganz wichtig. Die Schwere des Krankheitsbildes lässt sich nicht allein an der Knochenmanifestation festmachen. Auch im Ausmaß dessen, was die Patienten an Zusatznutzen erfahren, kann ich nicht sagen: Die mit den meisten Knochenbrüchen haben den größten Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel. – Also, keine Sorge, wir machen morgen keinen Therapiehinweis; das war nur ein Beispiel für die harten Endpunkte.

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Da muss ich ein bisschen Salz in die Suppe streuen: Sie gibt es leider nicht. Ich hätte Ihnen gerne – ich habe mich lange vorbereitet – so ein paar harte Kriterien mitgebracht. Die Individualität der Krankheitsmanifestation ist wirklich sehr breit und lässt es eigentlich kaum zu, rote Linien für alle zu ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschstein hatte eben das Sprachbild: Die Mutter hat gesagt, der Prinz wurde wachgeküsst. Jetzt wollen wir das Wachküssen validieren. Also: Was definieren wir als Wachküssen, und was ist jetzt eher ein Plempereffekt, der eintritt? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich muss jetzt leider noch einmal nachfragen: Vorausgesetzt, Sie haben jetzt den Patienten identifiziert, der wirklich genetisch eine Hypophosphatasie und eben auch eine erniedrigte alkalische Phosphatase hat, behandeln Sie dann jedes Kind damit, oder welche Kriterien legen Sie zugrunde, wann behandeln Sie mit Asfotase alfa, und zwar bei Kindern, nicht bei Erwachsenen?

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Wenn wir messbare Defizite haben, das heißt, wenn das Kind in seiner Entwicklung hinter den üblichen Normen zurückbleibt, was sowohl die motorische Entwicklung als auch was die Größenentwicklung, die Gewichtsentwicklung etc. anbelangt. Für die Kinder haben wir ja gute Normkurven, anhand derer man sieht, ob sich das Kind altersadäquat entwickelt oder plötzlich hinter die Normkurven zurückfällt.

Bei den Erwachsenen haben wir im Prinzip ein paar orientierende Parameter. Das sind letzten Endes die zwei Mutationen, also die compound heterozygot, die heterozygot und die homozygot Betroffenen, was nicht ausschließt, dass auch mal ein Patient mit einer heterozygoten Mutation, aber einer sehr schweren, auch Probleme hat; denn überwiegend sind es tatsächlich die mit den compound-heterozygoten Mutationen, überwiegend sind es schon die mit den ganz charakteristischen Frakturen. Es gibt eine typische Frakturmorphologie, die auch auf einen schweren Verlauf hinweisend sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Biester, Frau Teupen und Herrn Brandt.

**Frau Biester:** Vielen Dank für die Ausführungen zur Klinik; das fand ich hilfreich und auch interessant. Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass die radiographischen Endpunkte gar nicht das Primäre sind – diesen Eindruck hatte ich auch vorher schon –, weil es klar messbare, spürbare Endpunkte für die Patienten gibt, was dann auch die Entscheidungsfindung leitet, ob man mit Asfotase behandelt.

Herr Kirschstein, Sie hatten dieses Kind gerade beschrieben. Das ist ja ein Kind, das in die Gruppe gehört, für die wir auch einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Dazu habe ich noch eine ergänzende Frage. Uns hat in der Nutzenbewertung eine Aufbereitung seitens des pU in Bezug auf perinatalen versus infantilen Krankheitsbeginn gefehlt, sodass wir da keine Aussage machen können. Jetzt habe ich aus den Ausführungen schon herausgehört, dass es da Unterschiede gibt, dass man bei perinatalem Krankheitsbeginn überhaupt erst einmal die Mortalität bekämpfen muss. Können Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wie die Kinder im Unterschied je nach Krankheitsbeginn aussehen?

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Bei den perinatalen Formen, so muss man auch sagen, sterben auch viele, weil man gar nicht so schnell an die Diagnostik oder an die

Krankheit denkt. Häufig sind das dann Kinder, wo dann eine Genetik verläuft: Sie sind vielleicht gestorben, und anschließend kommt das nächste Kind. Dann kann man wirklich am ersten Lebenstag in der Klinik, quasi noch direkt im Kreißsaal, beginnen. Es gibt einzelne Fälle davon, die später dann auch den Respirator nicht mehr brauchen.

Noch einmal zu den Kindern: Die meisten Kinder, die auffallen – das ist ganz typisch –, fallen nicht beim normalen Kinderarzt auf, sondern sind in einem SPZ, einem Sozialpädiatrischen Zentrum, weil sie aufgrund der Muskelschwäche ihre Gehstrecke nicht mehr schaffen. Den Eltern fällt auf, dass das Kind – – Normalerweise sind Kinder immer in Bewegung und laufen, laufen, laufen und toben. Das sind Kinder, die durch die Muskelschwäche häufig auffallen und gar nicht so sehr unbedingt durch die Knochen; das gibt es auch. Das klinische Bild ist extrem heterozygot, und mich stört so ein bisschen bei den ganzen Beurteilungen vom IQWiG, dass Sie immer vom Knochen ausgehen. Der Knochen spielt eine ganz große Rolle, man denkt immer: AP und Knochen. Das gehört ja auch zusammen, aber es sind nicht nur die Knochensymptome, sondern es ist die Muskelschwäche, und auch das Verhalten der Kinder spielt eine Rolle. Die AP wirkt ja in sehr vielen Organen; mit Sicherheit ist vieles auch noch nicht geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Derwand, dann nochmals Frau Biester, anschließend Nachfrage Frau Teupen.

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** Ich nehme noch auf die Frage von Frau Biester Bezug: Wir haben im Dossier die Ergebnisse der Studie ENB-006-09 vorgelegt. Eingeschlossen waren fünf infantile Patienten mit HPP-Beginn nach drei Monaten, acht Patienten mit juveniler HPP, Krankheitsbeginn dokumentiert mit durchschnittlich 15,3 Monaten. Wir haben im Dossier die Daten auch mit einer historischen Vergleichsgruppe verglichen, die mit sieben infantilen und neun juvenilen HPP-Patienten ähnlich verteilt war.

Sie sehen vom primären Endpunkt über die sekundären Endpunkte, die erhoben wurden, zum einen natürlich die Verbesserung im Röntgenbild in den entsprechenden Scores, aber zum anderen auch, wie von den Experten ausgeführt, Verbesserungen im Sinne der Motorik, Six-Minutes Walk Test, BOT-2-Tests zur Schnelligkeit, zur Geschicklichkeit, zur Kraft bis zu Schmerzen/Unbehagen. Die funktionellen Auswirkungen der HPP und die Linderung durch eine Therapie mit Asfotase alfa sind in der Studie 006-09 und auch in der Verlängerung bis sieben Jahre sehr gut dokumentiert, und die Daten haben wir im Dossier zur Verfügung gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester nochmals dazu.

**Frau Biester:** Vielleicht noch ein Kommentar zu Ihrer Ausführung, Herr Kirschstein. Ich kann gar nicht nachvollziehen, dass Sie gesagt haben, dass wir uns sehr auf die Knochen bezogen haben: Im Gegenteil, wir haben uns auf die Gesamtmortalität in der Gruppe der Kleinkinder bezogen und moniert, dass es keine verwertbaren Daten für die Atemfunktion gibt, also gar nichts zu Knochen. Das kann ich nicht nachvollziehen.

Herr Derwand, zu Ihren Ausführungen gerade: Für diese Verbesserung, die Sie gerade zur Motorik usw. beschreiben, haben Sie aber keinen Vergleich vorgelegt, und wir sehen in der Nutzenbewertung die Fragestellung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist der entscheidende Unterschied zu der Bewertung von vor vier Jahren. Deswegen helfen diese Daten nichts, weil Sie überhaupt nichts zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt

haben, und für die Phase, für die Sie einen Vergleich haben, gibt es wieder nur die radiologischen Endpunkte. Dazu ist ja gerade bestätigt worden, dass das nicht tatsächlich der Weisheit letzter Schluss ist.

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

**Frau Teupen:** Wir haben noch eine Frage zu den Gruppen, die der G-BA gebildet hat. Sind Ihrer Einschätzung nach diese starren sechs Monate die richtige Gruppeneinteilung, oder könnte es da noch etwas Anderes geben? Sie haben gerade gesagt, die sind im Prinzip so auffällig, die schaffen die sechs Monate. Ist das nach ihrer Meinung die richtige Einteilung?

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Einfache Antwort: Anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur ja, weil das traditionell noch so berichtet wird, anhand des echten Lebens nein. Wir sprechen über eine genetische Erkrankung, die vom ersten Tag an da ist.

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

(Herr Brandt: Frau Teupen hat es zusammengefasst!)

– Ach so; okay. – Dann Frau Bickel wieder.

**Frau Bickel:** Ich will auch noch einmal auf die Studie zurückkommen, die Sie eben erwähnt haben. Letztendlich ja, Sie haben eine Kontrolle gewählt; aber für die patientenrelevanten Endpunkte, sei es die 6-Minuten-Gehstrecke und zum Beispiel der BOT, fehlt eben der Vergleich. Dazu jetzt aber noch einmal die Frage: Am Ende dieser sieben Jahre zeigt sich ja doch eine Entwicklung, die zumindest bei dem BOT-2 in die normale Kinderentwicklung geht, wenn ich das richtig verstanden habe. Da würde ich Sie gerne noch einmal als Kliniker fragen: Wenn ein Patient nicht mit Asfotase alfa behandelt wird, würde der eine Entwicklung machen, die dann letztendlich der Entwicklung eines normalen Kindes entspricht, oder würde man sagen, das würden sie nie erreichen, wenn man sie nicht mit Asfotase behandelt?

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Sprechen sie jetzt von der perinatalen oder der juvenilen Form?

**Frau Bickel:** Von der perinatalen. Da haben wir ja Daten. Bei der perinatalen Form hat das IQWiG es aufgrund der Gesamtmortalität anerkannt. Wir haben ja jetzt die Problematik derjenigen, die in einer der Studien eingeschlossen wurden. Das waren Patienten, die nach dem sechsten Lebensmonat erkrankt sind. Da fragt man sich: Würden sie eine normale Entwicklung bei der BOT zeigen – also bei diesem Test BOT – oder der 6-Minuten-Gehstrecke, wenn man sie nicht behandelte?

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Ich denke, die meisten würden das nicht schaffen. Es gibt aber immer auch Ausnahmen. Die Hypercalcämie kann ganz unterschiedlich ausgeprägt sein. Das sind ja Kinder, die wenig Knochensymptome haben, aber krampfen; Vitamin B6. Das ist für den normalen Biologen oder Mediziner auch nicht so ganz einfach verständlich: Die haben ganz hohe Spiegel. Wieso krampfen sie und sind trotzdem Vitamin-B6-refraktär? Das klinische Bild ist eben ganz unterschiedlich. Bei den normalen Sachen, die man sich unter einer Hypophosphatasie vorstellt, würden sie es nicht schaffen.

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

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Ein Satz zur Ergänzung: Bei aller individuellen Variabilität könnten es einige erreichen; viele werden es nicht erreichen. Das sind genau diejenigen, die wir jetzt als erwachsene Patienten mit persistierenden Defiziten haben, die sie aus der späten Kindheit und dem Jugendalter ins Erwachsenenalter mitgenommen haben, aus einer Zeit, als es noch keine Enzymersatztherapie gab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prechtl und Frau Emmermann. Wer möchte? – Frau Emmermann, bitte.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich will noch einmal auf den Punkt eingehen, den Sie gerade mit der Vergleichsgruppe in der randomisierten kontrollierten Studie ENB-006-09 ansprechen. Das ist natürlich deswegen nicht mit einer Vergleichsgruppe gemacht worden, weil es einfach aus ethischen Gründen nicht sinnvoll ist, den Kindern diese Therapie, von der wir wissen, dass sie wirksam ist, vorzuenthalten. Das ist also die Begründung dafür, dass diese Daten nicht vorliegen. Das wäre natürlich wünschenswert; es ist aber auch nachvollziehbar, dass das unter den gegebenen Umständen in der Behandlung dieser schwer kranken Kinder kein sinnvoll ethisch vertretbarer Ansatz gewesen wäre.

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

**Frau Biester:** Das kann ich jetzt gar nicht nachvollziehen, denn Sie haben einen randomisierten Vergleich zwischen Asfotase alfa und supportiven Maßnahmen. Da haben Sie radiologische Endpunkte erhoben, aber keine, wie wir sie „patientenrelevante Endpunkte“ nennen. Da verstehe ich das Ethikargument überhaupt nicht; ganz im Gegenteil, ich würde Ihr Argument umkehren: Es ist unethisch, diese Endpunkte in einer Studie nicht zu erheben, die Sie sowieso machen.

(Frau Emmermann [Alexion]: Die waren älter!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Derwand und dann Herr Prechtl.

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** Die Endpunkte, die Sie ansprechen, lagen uns im historischen Vergleich leider nicht vor, sodass sie nicht ausgewertet werden konnten.

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

**Herr Dr. Prechtl (Alexion):** Ergänzend: Zu der Studie 006-08 – das sind die Kinder zwischen sechs und zwölf – gibt es den historischen Vergleich. Da haben Sie zum einen die Unterschiede in Bezug auf die Röntgenbefunde, die dann auch signifikant sind, zum anderen aber auch die signifikanten Unterschiede beim Wachstum, die ebenfalls Hinweise auf die Entwicklung der Kinder geben. Das halte ich für nicht ganz unwichtig und sage es, weil es ein bisschen unter den Tisch gefallen ist.

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

**Frau Bickel:** Ich möchte gern noch einmal auf den RCT ENB-009-10 zu sprechen kommen. Ich glaube, davon sprachen Sie. Das sind aber dann Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren. Da ist eine andere Dosierung eingesetzt worden. Es war ja eine Unterdosierung. Trotzdem



zeigen sich, wenn man sich die Ergebnisse anguckt, positive Ergebnisse. Gut, wahrscheinlich setzen Sie das nur In-Label ein mit den 6 mg pro Woche. Aber können Sie aus der klinischen Erfahrung heraus irgendetwas sagen, inwieweit die Ergebnisse aus diesen Studien, in deren Rahmen eine Unterdosierung stattfand, trotzdem möglicherweise repräsentativ für das sind, was Sie jetzt in Ihrer Klinik sehen?

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

**Herr Dr. Scharla (DGE):** Danke für die Frage. – Aus meiner Sicht ist bei einer Enzyersatztherapie eigentlich zu erwarten, wenn schon die niedrigere Dosierung wirksam und effektiv ist, dass dann die höhere Dosierung, so wie sie in der Fachinformation nicht vorgeschrieben, sondern empfohlen wird, erst recht wirksam ist. Für mich als Kliniker bedeutet das, dass dann, wenn bereits eine niedrigere Dosierung wirksam ist, die höhere Dosierung demzufolge sicherlich auch wirksam ist. Tatsächlich, da es ja eine empfohlene Dosierung ist, gehen ich und andere bei Erwachsenen eher schon etwas niedriger heran, natürlich auch, um Kosten einzusparen, sodass man sagt: Wir schauen mal, ob ein Ansprechen nicht auch schon auf eine etwas niedrigere Dosierung stattfindet. Es handelt sich ja in der Fachinformation um eine empfohlene Dosierung, sodass man davon auch etwas abweichen kann.

Ergänzend zu den Endpunkten bei den Erwachsenen ist für mich natürlich ein Kriterium, ob eine Frakturheilung stattfindet und ob die Mobilität verbessert ist, also Gehfähigkeit, Gehstrecke etc., das Nicht-mehr-benötigt-Werden von Gehhilfen. Von daher gibt es in der Erwachsenenmedizin natürlich diese Erfolgskriterien einer Therapie.

Aber um noch einmal auf die Studie zurückzukommen: Für mich als Kliniker ist diese Studie mit der niedrigeren Dosierung durchaus sehr relevant. In der derzeitigen Situation ist es natürlich auch sehr schwierig, jetzt noch randomisierte Studien durchzuführen, so wegen der geringen Zahl von Patienten mit der entsprechenden Symptomatik, sodass wir eben auf diese Case Reports, auf Fallstudien zurückgreifen müssen. Aus meiner Sicht gibt es schon sehr viele solcher Fallstudien, die eigentlich die Evidenz beweisen, indem man einfach den Zustand vorher und nachher vergleicht. Auch das ist wissenschaftstheoretisch eine Methode, Evidenz zu gewinnen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Emmermann, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich will den Punkt der Dosierung wirklich nur noch einmal aufgreifen, einfach deshalb, weil es in der Dossierbewertung durch das IQWiG eine wichtige Rolle gespielt hat. Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation ist 6 mg pro Körpergewicht pro Woche. Das heißt eben, dass auch andere Dosierungen, die in den Studien eingesetzt wurden, innerhalb des Labels sind; das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass diese Daten ja auch in der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA herangezogen wurden. Auch diese Studiendaten in anderen Dosierungen wurden in der ersten Nutzenbewertung tatsächlich genutzt, und insofern ist es, glaube ich, einfach ein wichtiger Punkt.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich will noch einmal auf Ihre Ausführungen zurückkommen, Herr Scharla, dass Sie aus Kostengründen mit niedrigeren Dosierungen anfangen. Ist es ein relevanter Anteil von Patienten, der auch mit dieser niedrigeren Dosierung auskommt, und haben Sie Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit, ob es da Unterschiede zwischen der niedrigeren Dosierung, halb so hoch, im Vergleich zu den 6 mg gibt? Kann man sagen, dass dann, wenn Sie sie hochdosieren, Nebenwirkungen gehäuft auftreten, häufiger auftreten, die in unteren Dosierungen nicht auftreten, oder ist das ungefähr gleich?

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

**Herr Dr. Scharla (DGE):** Ich habe jetzt nicht so viele Patienten wie zum Beispiel Herr Seefried.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat sich schon gemeldet. Schildern Sie Ihre Erfahrung; danach hören wir seine.

**Herr Dr. Scharla (DGE):** Ganz kurz zu Ihrer Frage. Ich habe bei allen meinen Patienten auch in der niedrigeren Dosierung ein gutes klinisches Ansprechen gesehen, mit Frakturheilung und auch der klinischen Stabilität, dass keine neuen Frakturen aufgetreten sind. Systemische Nebenwirkungen habe ich bei meinen Patienten gar keine beobachtet. Es treten natürlich lokale Reaktionen auf, Hautreaktionen an der Injektionsstelle; aber systemische Nebenwirkungen habe ich nicht gesehen. Dass diese niedrigere Dosierung auch wirkt, kann man sehr gut bei der Laboruntersuchung an der alkalischen Phosphatase im Blut feststellen, weil sehr hohe AP-Aktivitäten auch schon in der niedrigeren Dosierung feststellbar sind. Das ist zwar kein gutes Kriterium, aber immerhin zeigt es, dass es ankommt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Seefried, bitte.

**Herr Dr. Seefried (JMU):** Zwei Punkte ganz kurz. Natürlich ist es eine Enzyersatztherapie, die individuell angepasst werden muss; das ergibt sich von allein. Es gibt dazu auch eine Studie, bei der man sich für die Erwachsenen einzutitrieren versucht hat. Sie wurde sowohl von der FDA als auch von der EMA gefordert, die Studie 208 – die Daten werden gerade publiziert –, bei der man mit drei verschiedenen Dosierungen, nämlich 2 mg pro Kilogramm dreimal die Woche, eine niedrigeren Dosierung von 0,5 mg und einer höheren mit 3 mg pro Kilogramm, entsprechend auch therapiert hat – nur kurzzeitig; zwölf Wochen lief diese Studie – und man dann tatsächlich sieht, dass die 0,5 mg dreimal pro Woche ebenfalls einen Effekt auf die Substratmarker haben, aber einen schwächeren, während man mit der sehr hohen Dosierung von 3 mg und damit 9 mg pro Kilogramm und Woche natürlich etwas mehr Nebenwirkungen hatte, sodass man mit den 2 mg als Korridor schon einmal grob durchaus richtig liegt.

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

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** In die Empfehlungen gemäß Fachinformation sind natürlich die Daten von allen Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm, basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen Studien, eingegangen, worauf die Empfehlung beruht: Wir sehen im Register, dass die empfohlene Dosis bei circa 80 Prozent der Patienten eingesetzt wird, bei 10 Prozent eine höhere Dosierung, bei 10 Prozent gegebenenfalls eine niedrigere Dosierung, sodass Asfotase alfa in der Behandlung der Patienten sehr rationell eingesetzt wird.

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

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine kurze Frage. Wir haben es gerade nicht ganz verstanden: Aber in der Asfotase-alfa-Bewertung von 2016 hat der G-BA in zwei Gruppen unterteilt, unter fünf Jahre und über fünf Jahre. Jetzt sind es drei Gruppen. Ich muss noch einmal fragen, weil wir das nicht ganz nachvollziehen können. Es sind drei Gruppen entstanden, also sechs Monate, sechs Monate bis 18 Jahre und über 18 Jahre. Nochmals: Ist dazu etwas zu sagen? – Unter fünf und über fünf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Mal zwei. Unter fünf haben wir zwei, zum einen diejenigen, bei denen in den ersten sechs Monaten mit der Behandlung begonnen wurde, und zum anderen diejenigen unter fünf, bei denen erst nach sechs Monaten mit der Behandlung begonnen wurde.

**Frau Teupen:** Neu?

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

(Zuruf von Frau Teupen)

– Doch, das ist so, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Dann war es eine dumme Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Aber egal, wir haben ja Zeit. – Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Wenn ich da zur Aufklärung beitragen kann: Das liegt daran, dass wir zum Beispiel in der EmPATHY-Studie nur Patienten über 18 Jahren eingeschlossen hatten, und um die Ergebnisse innerhalb des Dossiers adäquat darstellen zu können, waren wir in der Situation, diese drei Gruppen vorzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Das ist richtig. Okay? – Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich will die Diskussion zu dieser RCT, die unterdosiert ist, nicht in die Länge ziehen, sondern nur eine Anmerkung machen: Im Vergleich zu dem Arm ohne Asfotase gibt es gar keine statistisch signifikanten Effekte; das war eine Dosisfindungsstudie. Der pU hat wegen fehlender Wirksamkeit dann in der einarmigen Extension ja auch auf 6 mg hochgesetzt. – Nur diesen Hinweis gebe ich noch.

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

**Herr Dr. Prechtl (Alexion):** Zu der Frage, dass es in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe gegeben hat: Das stimmt nicht ganz. Wenn man sich die Subgruppe der erwachsenen Patienten im Six-Minutes Walking Test anschaut, dann sieht man einen signifikanten Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Noch etwas zu den Registerdaten: Sie sagen ja, die müssen angeschaut werden. Sie haben die EMA-Daten extrahiert, fristgerecht; sie sind noch an die EMA gegangen. Das IQWiG hat gesagt, okay, wir müssen vergleichen können, also im Prinzip Rapid Report, also anhörungsbegleitendes Register, wobei die

Anforderung hier eine andere war. Wir haben hier keine Registerstudie gefordert, sondern haben gesagt, das EMA-Register soll eben befüllt werden, und dann schauen wir uns das an.

Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Takte vortragen, weil das ein wichtiger Punkt ist. Sie haben eigentlich die Auflage, die wir von der EMA übernommen haben, erfüllt, und jetzt sagen wir, okay, hübsch, dass ihr es gemacht habt, aber es hilft uns nicht groß weiter. – Frau Emmermann, bitte.

**Frau Emmermann (Alexion):** Vielen Dank, dass Sie das Thema noch einmal aufgreifen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, weil es wichtig ist.

**Frau Emmermann (Alexion):** Für uns ist das natürlich auch eine wichtige Frage der Verfahrenssicherheit, dass wir uns tatsächlich eng mit dem G-BA abgestimmt haben, in jedem Schritt auf diesem Weg hin zu dem Punkt, da wir Ihnen jetzt diese Daten tatsächlich vorlegen konnten, wobei wir uns an alle Auflagen entsprechend gehalten haben. Dass die Anforderungen vonseiten des IQWiG an eine Registerstudie in der Zwischenzeit anders gestellt werden, vielleicht auch getriggert durch die Veränderung innerhalb des GSAV, ist für mich eine anders gelagerte Fragestellung und kann jetzt hier auch keine Rolle spielen. Deswegen kann das auch kein Kriterium für die Bewertung der von uns vorgelegten und mit Ihnen abgestimmten Registerdaten sein. Ich überlasse gerne noch einmal meinen Kollegen das Wort, um weiter zum Register etwas auszuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich will das an dieser Stelle auch nicht bewerten, aber Faktum ist: Wir haben mit Blick auf die GSAV-Änderungen, bezogen auf die Orphans und auf die Regelung in § 136 a, also auf die ATMPs, einen Rapid Report des IQWiG. Darüber, ob und in welchem Umfang dieser Rapid Report dann am Ende Beschlussgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses wird, wird ja noch zu beraten sein; das ist ganz klar. Vor diesem Hintergrund sind wir uns zumindest einig, dass man das, was heute State of the Art oder möglicherweise Diskussionsstandard ist, nicht eins zu eins übertragen kann, was immer das dann am Ende des Tages bedeutet. – Herr Derwand; dann habe ich noch mal Frau Biester und Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** Wie bereits angesprochen, handelt es sich bei unserem Register nicht um eine Registerstudie. Ziel ist natürlich, den Verlauf der HPP, die Epidemiologie zu dokumentieren. Aus diesem Grund können alle HPP-Patienten aufgenommen werden: perinatale, infantile, juvenile, im Erwachsenenalter aufgetretene HPP, behandelt oder unbehandelt.

Hier zeigen sich auch erste interessante Ergebnisse zum rationellen Einsatz der Asfotase-alfa-Therapie, die bereits angesprochen wurden, nämlich dass bei Weitem nicht alle Patienten mit einer HPP-Diagnose therapiert werden. Aktuell werden 19 Prozent der erwachsenen Patienten und 24 Prozent der Kinder therapiert. Sie sehen natürlich in einem solchen noch relativ jungen Register in Deutschland bzw. einem, dessen Zahlen auf Europa beschränkt sind, durchaus bereits erste signifikante Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen, zum Beispiel im Bereich Lebensqualität und was die physische Funktion angeht. Sie sehen auch Entwicklungen bei den Erwachsenen im Sinne der Lebensqualität – SF-36, körperliche Schmerzen, soziale Funktionen – unter der Asfotase-alfa-Therapie, die normale Werte erreichen, sodass hier davon auszugehen ist, dass im Verlauf Befunde, die sich in

kontrollierten klinischen Studien gezeigt haben, dann im Register abbildbar sind, allerdings natürlich vor dem Hintergrund, dass hierin die Qualität und das daraus resultierende Ergebnis der Behandlung im klinischen Alltag dokumentiert wird, aber hierbei nicht, wie auch von Frau Emmermann im Eingangsstatement schon erklärt, die Ansprüche an eine RCT gewährleistet sein können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester und dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Biester:** Unsere Argumente sind gar nicht im Lichte von A19-43, dieses Rapid Reports; vielmehr sind das ganz allgemeine Grundsätze für eine Studiendurchführung. Wenn Sie sagen, Sie hätten keine Registerstudie gemacht oder der G-BA habe keine Registerstudie beauftragt, so gilt doch: Jede Analyse, die Sie mit Ihren Daten machen, Auswertungen, die Sie vorlegen, sind natürlich Analysen; das ist eine Studie. Sie müssen geplant werden, sie brauchen Planung. Dass der G-BA Ihnen nicht den Analyseplan macht, ist natürlich auch klar. Deswegen liegt es in Ihrer Verantwortung, anschließend interpretierbare Daten vorzulegen und sie auch zu generieren.

Das heißt, die Aussage, Sie hätten keine Registerstudie gemacht, stimmt schon einmal nicht, weil Sie Auswertungen vorgelegt haben. Das Argument, das gerade gefallen ist, in der Zwischenzeit gölten andere Kriterien, trifft auch nicht zu, weil Sie die Daten für Patienten mit Asfotase und Patienten ohne Asfotase völlig ungleich erhoben und dokumentiert haben. Zum Beispiel haben Sie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Patienten ohne Asfotase gar nicht erhoben. Dosierungen, Untersuchungen, das alles haben Sie nur für Patienten mit Asfotase erhoben. Die anderen Patienten bekommen ja nicht nichts; sie erhalten ja auch etwas. Sie haben sich überhaupt nicht um Confounder gekümmert, was man natürlich, wenn man eine Auswertung vornimmt, machen muss.

Das alles sind ganz allgemein anerkannte Dinge für eine Studie und gar nicht nur für eine randomisierte Studie, sondern für jede nicht randomisierte Studie ebenfalls. Deswegen kann ich jetzt nicht nachvollziehen, was Sie sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich will mich jetzt hier nicht einmischen, ich will auch nicht sagen, inwieweit die Daten aus dem Register am Ende berücksichtigt werden, aber Faktum ist: Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte in seinem Beschluss keine Studie beauftragt, sondern eine Registerbefüllung. Danach gab es mehrere Beratungen hinsichtlich der relevanten Endpunkte für dieses Register. Ob das jetzt eine Studie ist oder ob das keine Studie ist, lasse ich dahinstehen. Dass es keine Studie ist, brauchen wir hier niemandem zu erklären. Die Frage ist: Haben wir eine Studie bestellt? Ob wir am Ende das, was wir bestellt haben, in der Bewertung berücksichtigen können oder ob wir denen über die EMA hinaus Kosten auferlegt haben, ohne zu wissen, was wir damit tun, ist eine Frage, die wir im Binnenverhältnis klären müssen.

Ich will an dieser Stelle nur zum Ausdruck bringen, dass das, was hier jetzt vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt wird, für mich jedenfalls mit Blick auf die Vorgeschichte nachvollziehbar ist. Es hat eben nicht nur den Beschluss gegeben, in dem das steht, sondern es hat nach dem Beschluss noch zwei oder drei Beratungsgespräche gegeben, bei denen es ganz konkret um bestimmte Endpunkte ging. Das muss man einfach in die Historie einbeziehen, wenn man halbwegs fair miteinander umgehen will, und das wollen wir

ja, unbeschadet des Umstandes, was jetzt hier am Ende herauskommen wird. – Jetzt haben wir Frau Wenzel-Seifert und dann noch einmal Herrn Derwand.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Nach Ihren Äußerungen ist mir jetzt eigentlich erst klar geworden – aber vielleicht liege ich nun auch nicht richtig –, was Sie aus diesem Register herauslesen. Ungeachtet und unter zunächst einmal dem Beiseitelassen Ihrer methodischen Kritikpunkte habe ich mir die Patientencharakteristika angeguckt. Da gibt es erst einmal zwei Gruppen, nämlich unter 18 und über 18; das entspricht nicht so ganz unserer Aufteilung. Außerdem gibt es zwei Arme – so kann man ja sagen –, wobei die Patienten in dem einen Arm jemals und die in dem anderen niemals mit Asfotase behandelt wurden. Bei den unter 18-Jährigen sind sie von ihrem Krankheitsbild und von der Krankheitsschwere her dermaßen unterschiedlich, dass ich mich gefragt habe: Wie kann man sie jetzt miteinander vergleichen? In dem einen Arm finden sich Patienten, die schon einen Atemstillstand oder eine Wiederbelebung hatten, die mit Asfotase behandelt wurden, in dem anderen nicht. Also, zwischen diesen beiden Gruppen liegen Welten.

Jetzt nach Ihrer Äußerung ist mir klar: Die eine Gruppe, die jemals mit Asfotase behandelt wurde – das heißt ja eigentlich nach Ihren Ausführungen, dass sie fast durchgehend behandelt worden sind –, waren die schwerer Betroffenen, bei denen eben eine Behandlungsindikation da ist, und die anderen wurden eben nicht damit behandelt. Demzufolge kann man die beiden auch nicht miteinander vergleichen. Also, welche Aussage, die für einen Zusatznutzen reichte, kann man denn sonst darüber hinaus daraus ziehen? Das ist ja eine unlogische Mitteilung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da bin ich jetzt wieder in der Nähe des Rapid Reports. Idealerweise wird in dem Rapid Report, auch wenn sich Frau Biester jetzt hier nicht auf diesen Report bezieht, gesagt: Es muss irgendwie am besten schon vor Implementation des neuen Wirkstoffs in einem solchen Register – – Auch wenn es nicht randomisiert ist, könnte man Studien angeben, in denen man dann eben noch Alternativbehandlungen abbildet, oder es muss zumindest ein historischer Vergleich gegen die Registerdaten gefahren werden, damit sich der Status Quo, den ich jetzt unter dem neuen Wirkstoff habe, darstellt, damit man eben irgendwie die Behandlungsrealität der Vergangenheit abbilden kann. Das ist der Punkt, den Frau Wenzel-Seifert adressiert. In diesem Register ist alles enthalten – das sagen Sie ja ausdrücklich –, also alle möglichen Behandlungsoptionen, alle Schweregrade, sodass es mir eben schwerfällt, da jetzt etwas zu extrahieren, das ich dann irgendwie im Wege eines historischen Vergleichs mit Behandlungsrealitäten der Vergangenheit vergleichen kann, und das macht es so kompliziert. – Herr Derwand, Sie hatten sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** Ohne die Diskussion zum Register jetzt im Endeffekt sehr auszudehnen – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, die ist ja hübsch. Sie ist für Sie von Relevanz.

**Herr Dr. Derwand (Alexion):** Wunderbar. – Trotzdem sollte man methodisch wirklich Register und Registerstudie sehr sauber definieren. Man kann sicher auf das Diskussionspaper der EMA Bezug nehmen, in dem klar beschrieben wird, was von einem Register zu fordern ist, wie wir es hier für die HPP wohlgermerkt aufgesetzt haben, weil es sich nicht um ein Medikamentenregister handelt, sondern um ein Erkrankungsregister.

Die geforderte Registerstudie bedingt aber auch eine vorher definierte Hypothese in einer definierten Population des Registers; das war nicht gefordert. Beim Aufsetzen eines Registers sind diese Studien normalerweise nicht möglich, sodass man hier methodisch schon sehr genau unterscheiden muss, ob ein Register mit einer Beschreibung im Sinne der Behandlungsqualität, gegebenenfalls der Überprüfung der Sicherheit oder auch der Wirksamkeit eines Medikaments in der Anwendung im klinischen Alltag vorliegt oder eine basierend auf einer definierten Hypothese durchgeführte Registerstudie in einer abgrenzten Population der Registergesamtpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Frick und dann Frau Bickel.

**Frau Dr. Frick (Alexion):** Ergänzend dazu ist es aus unserer Sicht nicht so, dass man die Daten, die wir vorgelegt haben, nicht interpretieren kann. Wenn wir uns beispielsweise bei den unter 18-Jährigen im Register einmal die physische Funktion angucken, die von den Patienten selbst berichtet wurde, so haben Sie, Frau Wenzel-Seifert, richtig gesagt, dass die Patienten, die nicht mit Asfotase alfa behandelt wurden, weniger schwer betroffen waren. Das heißt, sie bewegten sich schon zur Baseline mehr oder minder im Normalbereich. Aber man sieht dann, dass die zur Baseline wirklich schwer betroffenen Patienten, Kinder und Jugendliche, unter der Therapie dann im Prinzip aufholen, sodass die Patientengruppen sich am Ende der Therapie oder zur letzten Messung nicht mehr unterscheiden. Das spiegelt sich eben auch durch klinisch relevante und auch signifikante Verbesserungen der physischen Funktion unter Asfotase-alfa-Therapie wider. Das heißt, eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist da durchaus gegeben.

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

(Frau Bickel: Hat sich erledigt!)

– Okay, gut. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Dann habe ich aber noch ein bisschen weitergeguckt, um auch solche Ergebnisse zu finden. Ich habe vielleicht nicht alles verstanden, aber mir ist dann bei einigen der Endpunkten, die Sie erhoben haben und die für uns auch so wichtig sind, Folgendes aufgefallen: Die funktionellen motorischen Fähigkeiten sind entweder gar nicht erhoben worden, so Gehstrecke und Feinmotorik, oder aber es gibt zum CHAQ bzw. BPI S7 – Schmerz und damit verbundenes Unbehagen bzw. Behinderung – Auswertungen. Aber da sind es dann von den beiden da vorhandenen Gruppen Bruchteile von Patienten, bei denen das überhaupt gemacht worden ist. Zum Beispiel waren es bei der Patientengruppe der unter 18-Jährigen, die mit Asfotase behandelt worden ist, 64 Patienten, aber nur bei sechs ist dieser CHAQ durchgeführt worden.

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

**Herr Dr. Prechtl (Alexion):** Da haben Sie natürlich völlig recht. Das ist eben manchmal die Crux in Registern, dass man bei der Analyse der Daten davon abhängt, was denn dokumentiert bzw. erhoben wurde. Nichtsdestotrotz haben wir gerade für diesen Index, der Schmerzen und Unbehagen ausdrückt, obwohl es so wenige Kinder sind, in der globalen Gruppe dennoch einen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist die Crux, und deshalb haben wir immer wieder darauf hingewiesen und tun das auch, indem wir sagen: Das A und O, ob man überhaupt etwas damit anfangen kann, ist zumindest eine relative Vollständigkeit oder zumindest der Anspruch auf Repräsentativität; so wird es ja jetzt im Rapid Report auch geschrieben. Insofern sind wir wieder in der Klippschule. – Frau Biester, Sie haben sich noch einmal gemeldet, dann hat sich Frau Emmermann noch einmal gemeldet, und dann würde ich einen Cut machen, weil es jetzt, glaube ich, nicht mehr weiterführt. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Es hat sich erledigt. Das war genau das, was Sie gesagt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach, sieh da! – Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Nochmals zu der Praktikabilität eines solchen Registers; ich glaube, das ist einfach ein wichtiger Punkt. Es sind ja nicht unwesentliche Mühen in das Register geflossen. Wenn man mit den klinischen Experten spricht, sagen sie auch: Diese Datenerhebung und -eingabe ist ein deutlicher Mehraufwand. Insofern muss man das vielleicht auch anders sehen. Die Zeitdauer ist insgesamt für das Aufsetzen eines solchen Registers relativ eng bemessen. Man muss auch einfach sagen, dass innerhalb gerade der letzten anderthalb Jahre die Rekrutierungszahlen innerhalb des deutschen Registerteils deutlich angestiegen sind, wodurch es uns gelungen ist, noch deutlich mehr Patienten in das Register hineinzubekommen. Das war aber tatsächlich eine durchaus schwierige Aufgabe, was sich auch darin zeigt, dass der G-BA uns eine Verlängerung der Befristung gewährt hat, sodass wir die Daten erst später vorlegen mussten. Das ist, glaube ich, auch noch ein Punkt, der dabei zu berücksichtigen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben ja daraus gelernt. Deshalb steht jetzt im Gesetz, dass man Verordnungen bei anwendungsbegleitenden Datenerhebungen auch auf die Ärzte beschränken kann, die willens sind, ihre Patienten in solche Register einzuschließen, wobei wir damit Registerstudien meinen.

Dann nur noch einmal, damit wir die Pathogenese dann richtig haben: Das war ursprünglich eine Auflage der EMA. Das sage ich nur, weil jetzt immer der G-BA als die Inkarnation dieses Registers in den Raum gestellt wird: Die EMA hat das beauftragt. Wir haben die EMA-Forderung eins zu eins übernommen und dann versucht, das Baby mit Ihnen gemeinsam zum Laufen zu bringen. Das war aber eine *Conditio sine qua non* für die Erteilung der Zulassung. Das muss man einfach sagen, damit das korrekt ist. Also, nicht dass am Ende im Raume steht – deshalb hätte ich das auch gerne protokolliert –, der G-BA habe irgendetwas erfunden und distanzieren sich heute in großen Schritten davon. Wir haben das übernommen. Das macht es am Ende vielleicht nicht besser, aber nur, damit klar ist, von wo das kommt. – Herr Kirschstein, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle):** Ich möchte gerne noch eine kurze Bemerkung machen. Wenn man Register hat, so sind gerade bei einer genetischen Erkrankung wie der hier in Rede stehenden für Wissenschaftler die unterschiedlichen Zeitpunkte, wann mit der Behandlung begonnen wurde, ein Nachteil, der hier gar nicht erwähnt worden ist. Der Patient, den ich geschildert habe, wurde im Alter von sechs Wochen angefangen zu behandeln. Das ist meines Wissens der jüngste, der überhaupt in der Welt bisher behandelt worden ist. Hier sind ja Kinder auch erst mit zwölf, mit 15 oder 18 Monaten angefangen worden zu behandeln. Deswegen ist es ganz schwierig, wie es auch Frau Wenzel-Seifert sagte, das Outcome zu



vergleichen. Normalerweise würde ich mir wünschen, dass ich beim Vorliegen einer genetischen Erkrankung ganz früh behandle, also meinetwegen bei Geburt. Das liegt hier überhaupt nicht vor, sondern wir haben ein Riesenaltersspektrum, wann mit der Behandlung begonnen worden ist. Deswegen ist es ganz schwierig, dies hier überhaupt nur einmal als Studie zu bezeichnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Okay. Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Wer möchte zusammenfassen? – Frau Emmermann, lassen Sie die letzten 70 Minuten kurz im Zeitraffer Revue passieren: knapp, aber jede wichtige Aussage nochmals wiederholen.

**Frau Emmermann (Alexion):** Nein. Das würde auch zu weit führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben zwei Minuten.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich bedanke mich sehr bei Ihnen allen und möchte einfach nochmals zusammenfassen, dass seit der Markteinführung von Asfotase alfa Patienten mit Hypophosphatasie von der Behandlung profitieren. In allen relevanten Patientengruppen können tatsächlich wesentliche Verbesserungen in der Morbidität bei einer Erkrankung erreicht werden, die sich – das haben wir intensiv diskutiert – interindividuell stark unterscheidet, aber mit wesentlichen Einschränkungen für den Patienten verbunden ist. Ältere Kinder und Erwachsene sind genauso behandlungsbedürftig wie Kleinkinder; sie profitieren ebenfalls von der Therapie.

Die vorgelegten Daten bestätigen die erste Nutzenbewertung des G-BA und zeigen darüber hinaus einen relevanten Patientennutzen in allen Gruppen. Eine Einbeziehung aller vorgelegten Daten ist allerdings aus unserer Sicht eine notwendige Voraussetzung für eine vollständige Dossierbewertung. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt hier in den letzten 70 Minuten Rede und Antwort gestanden haben. Aus meiner Sicht war es eine spannende Diskussion. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung und unsere Wertung einzubeziehen haben.

Somit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern man mit dem Tag noch etwas anfangen kann. Wir haben es ja immerhin bis zum Einbruch der Dämmerung geschafft. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 17:24 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Asfotase alfa**

Stand: Januar 2017

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Asfotase alfa Zur Behandlung der Hypophosphatasie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog
- Hilfsmittel
- Ggf. operative Maßnahmen

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Asfotase alfa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. März 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa A16AB13 Strensiq®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).
Asfotase alfa A16AB13 Strensiq®	Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: Asfotase alfa**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12.12.2017

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	4
Systematische Reviews.....	4
Leitlinien .....	4
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	4
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	8
Literatur:.....	9

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypophosphatasie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.12.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 47 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

zur Behandlung der Hypophosphatasie

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HPP	Hypophosphatasia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, Jahr [2].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 28. August 2015]:</b> Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.</p> <p>Asfotase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p>a) Patienten im Alter ≤ 5 Jahren: Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p> <p>b) Patienten im Alter &gt; 5 Jahren Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
--	---

### Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

### Leitlinien

Es konnten keine relevanten LL identifiziert werden.

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2017 [3].</b></p> <p>Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia</p>	<p><b>Recommendations</b></p> <p>1.1 Asfotase alfa is recommended as an option for treating paediatric-onset hypophosphatasia only:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• for people who meet the criteria for treatment within the managed access arrangement (see section 4.18), and</li> <li>• for the duration of this arrangement and in line with the other conditions it specifies, and</li> <li>• when the company provides asfotase alfa with the confidential commercial terms agreed with NHS England.</li> </ul>
---	---

**Methodik:**

The evaluation committee considered evidence submitted by Alexion, a review of this submission by the evidence review group (ERG) and evidence submitted by clinical experts, patient experts and NHS England.

**Evidenzbasis:**

The company did a systematic literature review to identify studies evaluating the clinical effectiveness of asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia. It found 4 open-label phase II studies of asfotase alfa (2 of which had associated extension studies):

- ENB-002-08, a non-randomised 24-week single-arm study in 11 people of 36 months and under with infantile-onset hypophosphatasia.
- ENB-003-08, an extension study of ENB-002-08 that is evaluating 10 people for up to 5 years.
- ENB-010-10, a non-randomised, dose-comparison study of asfotase alfa treatment for up to 48 months in 59 people of 5 years and under with infantile-onset hypophosphatasia.
- ENB-006-09, a randomised 24-week dose-comparison study in 13 people of 5–12 years with infantile- or juvenile-onset hypophosphatasia.
- ENB-008-10, an extension study of ENB-006-09 that is evaluating 12 people for up to 5 years.
- ENB-009-10, a randomised, 24-week concurrent control study in 19 people of 13–66 years with paediatric-onset hypophosphatasia.

Only ENB-002-08 and ENB-006-09 have finished. The company stated that patients included in the studies of asfotase alfa presented with clinical symptoms that were characteristic of their age at onset of hypophosphatasia and enrolment, and that a broad range of outcome measures were collected across studies to reflect the symptoms of the disease in each age group.

The company also identified 3 retrospective non-interventional studies:

- ENB-011-10, a retrospective natural history study of babies with severe perinatal- and infantile-onset hypophosphatasia. Data on survival and the need for invasive ventilation were taken from medical records of children up to 5 years.
- ALX-HPP-502, a retrospective natural history study of children with juvenile-onset hypophosphatasia (5–15 years). The study focused on functional assessments of physical abilities, changes in growth (height and weight) and skeletal improvement (severity of rickets).
- ALX-HPP-502s, a single-centre substudy of ALX-HPP-502. Data for additional functional measures were taken from medical records and videos were obtained from a longitudinal natural history database to characterise gait.

**Section 4.18 (managed access arrangement):**

The company proposed a managed access arrangement, which was developed with clinical experts and patient groups and revised after advice from NICE and discussion with NHS England. The arrangement was proposed to last 5 years, and includes defined criteria for starting and stopping asfotase alfa treatment, and monitoring and data collection requirements:

- A national committee made up of experts in hypophosphatasia, pain management and commissioning will discuss all decisions to start or stop asfotase alfa treatment within the managed access arrangement.
- To be considered for asfotase alfa treatment, patients must agree to the terms of the arrangement (including attending regular follow-up clinics and inclusion in the data collection).

	<p><u>Starting criteria:</u> All people with perinatal- and infantile-onset hypophosphatasia, regardless of current age, can start treatment with asfotase alfa. Asfotase alfa can be considered for children (aged 1–4 years and 5–18 years) with juvenile-onset disease if they do not reach motor milestones, have pain with significant disability or have restricted mobility. The drug can also be considered for adults (18 years and over) with juvenile-onset disease if they have 2 of the following: current fractures or a history of fractures characteristic of hypophosphatasia; persistent or recurrent pain with disability; and restriction of mobility.</p> <p><u>Stopping criteria:</u> Babies under 1 year with respiratory problems can continue treatment for the duration of the managed access arrangement unless they develop serious adverse events, other life-limiting conditions or remain ventilator dependent after 2 years. Children with juvenile-onset disease will stop treatment if 2 of the 3 stopping criteria are met: loss of height or growth impairment; no improvement in physical function or fall in mobility score; and no reduction in pain. Adults with juvenile-onset disease will stop treatment if 1 of the following criteria are met: no improvement in physical function or fall in mobility score; continued fractures over a 3-year period; and no reduction in pain.</p> <p><u>Monitoring and data collection:</u> Data will be collected from everyone who has asfotase alfa within the managed access arrangement, and will be recorded in a dedicated database. The company stated that NHS England will have access to this database for audit and analysis of individual-level data, and will also be provided with relevant data extracts from the global hypophosphatasia registry database to assist in assessing asfotase alfa.</p>
<p><b>NIHR, 2013 [4].</b></p> <p>Asfotase alfa for hypophosphatasia</p>	<p><b>TARGET GROUP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypophosphatasia (HPP) – first line.</li> </ul> <p><b>EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS</b> include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive care aimed at decreasing and controlling symptoms associated with HPP.</li> <li>• Infants and children should be monitored for evidence of increased intracranial pressure and fractures should be observed closely.</li> <li>• Internal fixation (rodding) may be especially helpful in the management of a fractured femur, whilst internal fixation or 8-plate hemiepiphysiodesis may be used in the management of femoral bowingb.</li> <li>• Bracing may be used where there is evidence of developing scoliosisc.</li> <li>• Adult pseudofractures may require orthopaedic care and a dentist should closely monitor all individuals with HPP.</li> <li>• Renal function should be monitored in patients with high calcium and phosphate levels in their blood as well as calciuria, as nephrocalcinosis may develop, further reducing renal function. Management of high calcium levels is often required.</li> </ul>
<p><b>CADTH, 2016 [1].</b></p> <p>CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ASFOTASE ALFA</p>	<p><b>Recommendation:</b></p> <p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that asfotase alfa be listed for enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of pediatric-onset hypophosphatasia (HPP), if the following clinical criteria and conditions are met:</p> <p><u>Clinical Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient has infantile or childhood HPP confirmed by genetic testing.</li> <li>• Patient is not an adult at the time treatment is initiated.</li> </ul> <p><u>Conditions:</u></p>

<p>(Strensiq — Alexion Pharma Canada Corp.)  Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients should be initiated on treatment and followed in a specialized clinic with expertise in the diagnosis and management of HPP.</li> <li>• Goals of therapy should be developed on a case-by-case basis prior to the initiation of therapy. If these pre-specified goals are not met at reassessment following a trial of 24 weeks of therapy, the treatment should not be continued.</li> <li>• Substantial reduction in price.</li> </ul> <p>Reasons for Recommendation (<i>Hinweis</i>: welche die Evidenz betreffen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Three open-label pivotal studies (ENB-010-10 [N = 59], ENB-006-09 [N = 13], and ENB-008-10 [N = 12]) suggested that asfotase alfa 2 mg/kg administered three times per week is associated with an improvement in skeletal development.</li> <li>• Patients treated with asfotase alfa appeared to have a lower rate of mortality compared with the anticipated rate of mortality for patients with HPP, based on the natural history of this disease.</li> </ul>
---	--

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	[mh hypophosphatasia]
2	hypophosphatasia*:ti,ab,kw or hypophosphataem*:ti,ab,kw or hypophosphatem*:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	Hypophosphatasia[mh]
2	hypophosphatasia*[tiab] OR hypophosphataem*[tiab] OR hypophosphatem*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR (((((((((((HTA[Tiab] OR technology assessment*[Tiab] OR technology report*[Tiab] OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab] OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab])) OR ((review*[Tiab] OR overview*[Tiab] AND ((evidence[Tiab] AND based[Tiab]))))))))))))))
5	((#4) AND ("2012/12/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	Hypophosphatasia[mh]
2	hypophosphatasia*[tiab] OR hypophosphataem*[tiab] OR hypophosphatem*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i> )
5	((#4) AND ("2012/12/01"[PDAT] : "2017/12/06"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

## Literatur

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Asfotase alfa; Final recommendation [online]. 04.2016. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 06.12.2017]. (Common Drug Review). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443\\_complete\\_Strensiq-Apr-4-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443_complete_Strensiq-Apr-4-16_e.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2526/>.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 06.12.2017]. (NICE Highly specialised technologies guidance; Band 6). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/resources/asfotase-alfa-for-treating-paediatic-onset-hypophosphatasia-pdf-1394904246469>.
4. **NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre (NIHR HSRIC).** Asfotase alfa for hypophosphatasia [online]. In: . London (GBR): National Institute for Health Research (NIHR); 2013. [Zugriff: 11.12.2017]. URL: [http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2528.be317e2b.Asfotasealfa\\_Nov13.pdf](http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2528.be317e2b.Asfotasealfa_Nov13.pdf).