

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq[®])

Alexion Europe SAS

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Z-Scores von Größe und Gewicht und deren Veränderungen zur Baseline (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10)	13
Tabelle 1-9: RGI-C - Baseline bis Woche 24 - FA-Set (RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10).....	14
Tabelle 1-10: Veränderungen von Baseline bis Woche 24 in ausgewählten histomorphometrischen Parametern der transiliakalen Beckenkammbiopsie - (ENB-006-09 / ENB-008-10)	15
Tabelle 1-11: Veränderungen von Größe und Gewicht gegenüber Baseline (ENB-006-09 / ENB – 008-10)	16
Tabelle 1-12:Veränderungen beim 6MWT und BOT-2 gegenüber Baseline (ENB-006-09/ENB-008-10).....	17
Tabelle 1-13: Veränderung von Schmerzen und Behinderung nach CHAQ (ENB-006-09 / ENB-008-10).....	18
Tabelle 1-14: Veränderungen zur Baseline im Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%) und Osteiod-Dicke (μM) - FA-Set (ENB-009-10).....	19
Tabelle 1-15: Größe und Gewicht - Veränderungen der Z-Scores zur Baseline (ENB-009-10).....	20
Tabelle 1-16: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	32

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gesamtüberleben (OS) bei behandelten Patienten mit perinatalem/infantilen Krankheitsbeginn in den Studien ENB-002- 08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich mit Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe	12
Abbildung 2: Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) bei behandelten Patienten mit perinatalem/infantile Krankheitsbeginn in den Studien ENB-002- 08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich mit Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe	12

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPP	Hypophosphatasie
AA	Asfotase alfa
TNSALP	Gewebe-unspezifisches alkalisches Phosphatase-Gen
FA-Set	Full Analysis-Set
KI	Konfidenzintervall
Min	Minimum
Max	Maximum
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
CFB	Veränderungen gegenüber Baseline (Change from Baseline)
PTP	Primäre Behandlungsphase (Primary Treatment Period)
ETP	Extensionsphase (Extension Treatment Period)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
IVFS	Überleben ohne invasive Beatmung
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rachitis-Schweregrads-Skala
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
BMD	Knochenmineraldichte (bone mineral density)
BMC	Knochenmasse/-volumen
6MWT	6-Minute-Walking-Test
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Auflage
CHAQ	Child Health Assessment-Fragebogen
ISR	Reaktion an der Injektionsstelle (injection-side reaction)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Europe SAS
Anschrift:	1-15, Avenue Edourd Belin 92500 Rueil-Malmaison Frankreich

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Tobias D. Weizel
Position:	Business Unit Head Metabolic Disorders
Adresse:	Arnulfstraße 19 80335 München
Telefon:	+49-89-457091324
Fax:	+49-89-51518721
E-Mail:	weizelt@alxn.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Europe SAS
Anschrift:	1-15, Avenue Edourd Belin 92500 Rueil-Malmaison Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Asfotase alfa
Handelsname:	Strensiq®
ATC-Code:	A16AB13 (vorläufig, Bestätigung für Januar 2016 erwartet)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Asfotase alfa (AA) ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. (1–3) Die HPP ist eine seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine oder mehrere Loss-of-function-Mutationen in dem für die TNSALP codierenden Gen verursacht wird.

Asfotase alfa ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie, einen Defekt der TNSALP-Aktivität zu behandeln. Dies gelingt, indem das defizitäre Enzym ersetzt wird und so Mineralisationsdefekte des Skeletts vermieden oder zurückgeführt werden können. Dadurch können schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod des Patienten vermieden werden. (3–12)

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes, gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Es ist ein lösliches Glykoprotein, das zwei identische Polypeptidketten mit einer Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, (ii) der humanen Immunglobulin-G1-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht. (1–3,13)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	28. August 2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter	Nicht zutreffend, da Orphan Drug.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Strensiq[®] hat seitens der European Medicines Agency (EMA) gemäß EU/3/08/594 am 3. Dezember 2008 die Anerkennung als Wirkstoff 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 erhalten. (14)

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Nutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Grundlage der Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Asfotase alfa waren die offenen und nicht-kontrollierten Interventionsstudien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-10/ENB-008-10 und ENB-009-10 sowie die Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf. Zudem wurden die beiden retrospektiven Verlaufsstudien ALX-HPP-502 und ALX-HPP-502s für einen Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe herangezogen. Bei der Studie ENB-009-10 handelte es sich in den ersten 24 Wochen um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einem unbehandelten Kontrollarm. Nach 24 Wochen wurden jedoch auch die Patienten des Kontrollarms mit Asfotase alfa behandelt.

Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10:

Alter 0 bis 5 Jahre (Patienten mit perinatalem/infantilen Symptombeginn)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS) und Überleben ohne invasive mechanische Beatmung (IVFS)

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 1) zeigen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zum Krankheitsverlauf der historischen unbehandelten Kontrollpatienten das Gesamtüberleben signifikant verbesserte. Nur 4 von 37 der behandelten Patienten starben, entsprechend 10,8 % des Kollektivs (ein Patient in der Studienpopulation ENB-002-08/ENB-003-08 und drei Patienten in der Studienpopulation ENB-010-10). Im Gegensatz hierzu verstarben 72,9 % der unbehandelten Patienten (35 von 42) im Verlauf der evaluierten Periode ($p < 0,0001$). Die vier Todesfälle in der Studiengruppe waren nicht durch die Gabe des Medikaments verursacht.

Ebenso erhöhte eine Behandlung mit AA die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben in der behandelten Patientengruppe signifikant gegenüber der unbehandelten historischen Gruppe. In dem erstgenannten Kollektiv benötigten nur vier von 25 Patienten (16,0 %) eine invasive Beatmung, wohingegen 75,0 % der unbehandelten Patienten (36/48) einer invasiven Beatmung im Auswertungszeitraum bedurften ($p < 0,0001$). Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive mechanische Beatmung (IVFS).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1: Gesamtüberleben (OS) bei behandelten Patienten mit perinatalem/infantilen Krankheitsbeginn in den Studien ENB-002- 08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich mit Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe

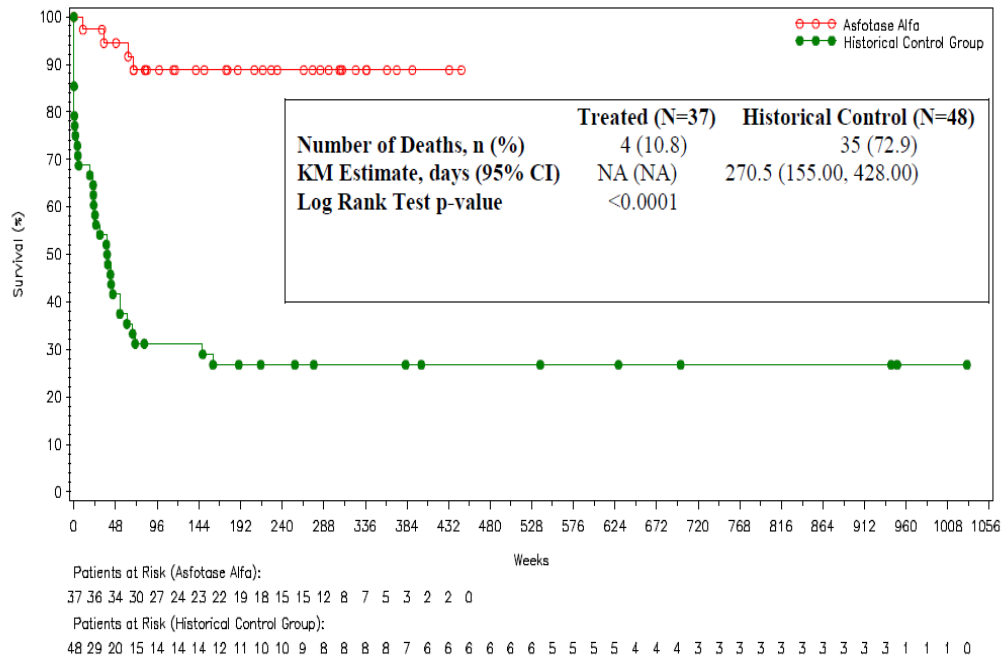
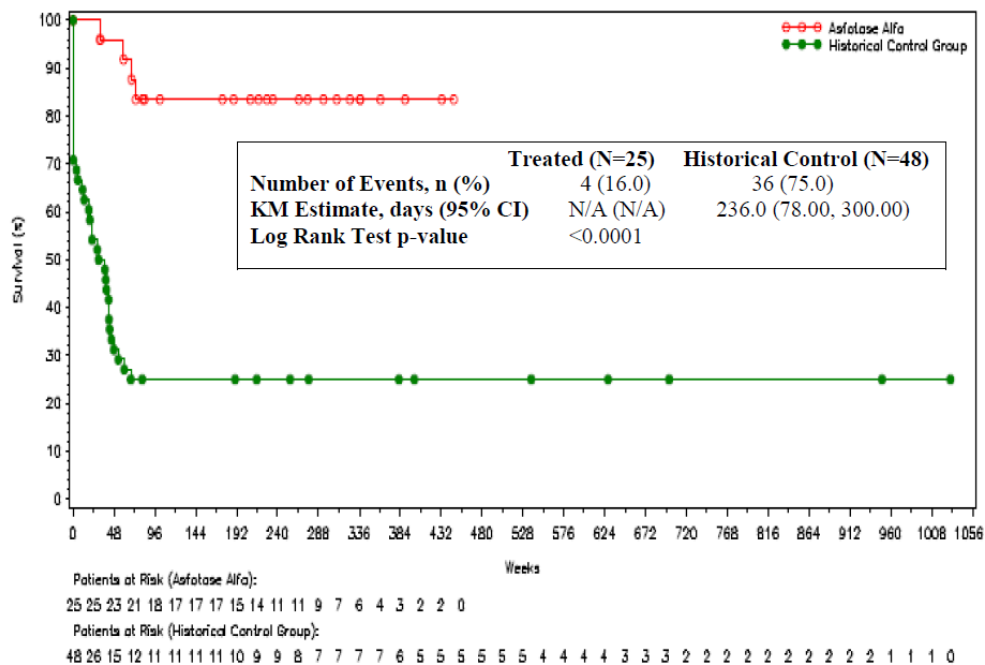


Abbildung 2: Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) bei behandelten Patienten mit perinatalem/infantile Krankheitsbeginn in den Studien ENB-002- 08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich mit Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe



Abkürzung: CI=Konfidenzintervall; KM=Kaplan-Meier; NA= Nicht anwendbar; Quelle: (15,16)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität*Wachstum*

Wie Tabelle 1-8 zu entnehmen ist, zeigten die behandelten Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 stetige Verbesserungen der Z-Scores von Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang. Die durchschnittlichen Veränderungen in den Z-Scores vom Zeitpunkt Baseline wurden zunehmend positiv, was eine Verbesserung des Wachstums im Vergleich zur gesunden Peer-Gruppe reflektiert.

Tabelle 1-8: Z-Scores von Größe und Gewicht und deren Veränderungen zur Baseline (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10)

Z-Scores	Studie ENB-002-08/ENB-003-08 und Studie ENB-010-10 Full Analysis Set (N=11 und N=28)					
	PTP (ENB-002-08 / ENB-010-10)		ETP (ENB-003-08 / ENB-010-10)			
Paramter						
Zeitpunkt	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
Körperlänge (cm) Z-Scores						
n	9 / 26	10 / 26	9 / 15	9 / 12	9 / 11	9 / 10
MW (SD)	-4,68 / -3,69 (2,113/2,91)	-4,06 / -3,56 (2,09/2,592)	-3,45 / -3,03 (2,305/3,116)	-3,17 / -2,43 (2,608/1,669)	-3,08 / -2,27 (2,185/1,812)	-2,93 / -2,61 (2,349/2,275)
Median	-4,03 / -2,99	-3,62 / -3,08	-2,85 / -2,71	-2,00 / -2,48	-2,67 / -2,01	-2,44 / -2,27
Min; Max	-8,4; -1,3 / -10,8; 0,1	-8,2; -1,8 / -10,6; 0,3	-9,2; -1,2 / -13,0; 0,1	-9,5; -1,2 / -5,1; 0,2	-8,4; -1,0 / -5,6; 0,4	-8,6; -0,9 / -6,8; 0,3
Gewicht (kg) Z-Scores						
n	10 / 27	10 / 26	9 / 15	9 / 12	9 / 11	9 / 10
MW (SD)	-3,85 / -3,74 (1,707/4,158)	-4,08 / -3,47 (1,576/3,438)	-33,1 / -2,42 (1,321/1,632)	-2,71 / -2,04 (1,244/1,669)	-2,59 / -2,27 (1,232/1,681)	-2,02 / -2,61 (1,507/2,275)
Median	-4,28 / -2,75	-4,35 / -2,29	-3,30 / -2,22	-2,96 / -1,47	-2,44 / -1,18	-1,93 / -1,24
Min; Max	-6,1; -0,9 / -21,5; -0,5	-6,4; -1,5 / -17,3; 0,0	-6,3; -1,7 / -5,9; -0,0	-5,3; -0,9 / -5,1; -0,4	-4,8; -0,9 / -6,1; -0,1	-4,2; 0,5 / -4,5; 0,3

Quelle: (17)

Knochenmineralisierung

Die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts (Tabelle 1-9), die Veränderung der Rachitis-Schwere auf radiographischen Aufnahmen des Skeletts, gemessen mit der RGI-C-Skala von Baseline bis Woche 24, waren sowohl für die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 als auch für die Studie ENB-010-10 statistisch signifikant. In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 erreichten 7 von 11 (63,6%) Patienten zum Zeitpunkt Woche 24 einen RGI-C-Score von 2 oder besser. In Studie ENB-010-10 waren dies 13 von 28 (46,4 %) Patienten. Dies weist auf eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis hin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: RGI-C - Baseline bis Woche 24 - FA-Set (RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10)

Studie	ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10
Statistik	FA Set (n=11)	FA Set (n=28)
MW (SD)	1,67 (0,856)	1,51 (1,109)
Median	2,00	1,67
Min; Max	0,00; 2,33	-1,67; 3,00
p-Wert	0,0039	<0,0001

Quelle: (17)

Die Verbesserung der Schwere der Rachitis konnte auch in der Extensionsphase jenseits der Woche 24 beibehalten werden. Die RGI-C- und RSS-Scores zeigten signifikante Verbesserungen. Bereits zum Zeitpunkt Woche 48 erreichten die Patienten der Studie ENB-003-08 im Mittel einen RGI-C-Score von 2,41 (KI: [2,01; 2,84]; p=0,0039), welcher sich noch bis zum Zeitpunkt Woche 120 auf 2,44 (KI: [2,05; 2,88]; p=0,0039) verbesserte. Der RSS-Score der Patienten verbesserte sich zu den gleichen Zeitpunkten gegenüber Baseline im Mittel um -5,78 (KI: [-7,88; -3,65]; p=0,0078) und -4,56 (KI: [-6,66; -2,43]; p=0,0234). Die Entwicklung beider Scores, welche bei den Patienten der Studie ENB-010-10 erhoben wurden, konnte diese Tendenz bestätigen. In Woche 48 hatten die Patienten einen mittleren RGI-C-Score von 2,27 (KI: [1,75; 2,52]; p<0,0001) und eine Veränderung des RSS-Scores um im Mittel -4,46 (KI: [-4,85; -2,47]; p=0,0005). Zum Zeitpunkt Woche 120 wiesen die Patienten einen RGI-C-Score von im Mittel 2,43 (KI: [1,71; 2,59]; p=0,0020) auf. Zum gleichen Zeitpunkt veränderten sich die RSS-Scores gegenüber Baseline um im Mittel -2,65 (KI: [-4,72; -2,20]; p=0,0078).

Sicherheit

2 Patienten aus der Studie ENB-002-08 schrieben sich nicht für die Extensionsphase (ENB-003-08) ein. Ein Patient brach die Therapie nach der initialen intravenösen Infusion aufgrund injektionsvermittelter Nebenwirkungen ab und ein Patient starb an einer nicht-Therapiebedingten Sepsis zum Zeitpunkt Woche 32. In Studie ENB-010-10 verstarben 3 Patienten.

Studie ENB-006-09/ENB-008-10:

Alter 6-12 Jahre (Patienten mit juvenilem Symptombeginn, einschließlich einiger Patienten mit infantilem Symptombeginn)

Morbidität*Knochenmineralisierung*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war auch hier die Veränderung der Rachitis-Schwere auf radiographischen Aufnahmen des Skeletts von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Baseline bis Woche 24, gemessen mit der RGI-C-Skala. Innerhalb der kombinierten AA-Behandlungsgruppe erzielte die Mehrheit der Patienten (9/13; 69%) RGI-C-Scores von +2 oder besser, was mit einer „deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ gleichzusetzen ist. Statistisch signifikante Verbesserungen in der Rachitis-Schwere im Vergleich zur Baseline konnten bei den mit AA behandelten Patienten bereits in Woche 6 beobachtet werden ($p < 0,0001$). Zudem konnten die Verbesserungen im Zeitverlauf in den Wochen 48 und 96 aufrechterhalten werden. Die medianen RGI-C-Scores lagen bei der AA-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt Woche 48 und Woche 96 bei 1,67 (KI: [1,48; 2,07]; $p = 0,0005$) bzw. 2,0 (KI: [1,54; 2,13]; $p = 0,0005$), was für eine „deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ spricht.

Im Einklang mit den radiologischen Zeichen der Heilung, zeigten Asfotase alfa-behandelte Patienten eine bemerkenswerte Verbesserung der Knochenmineralisierung in den transiliakalen Beckenkammbiopsien (Tabelle 1-10). Nach vier von 20 Behandlungswochen nahm die mittlere Osteoddicke substantiell von 13,4 μm auf 9,3 μm ab. Dies spricht für den Ersatz unmineralisierter Knochenmatrix durch mineralisiertes Gewebe. Ebenfalls nahm das Verhältnis von Osteoidvolumen-zu-Knochenvolumen ab. Schließlich sprachen die mittleren Veränderungen des mittels DEXA gemessenen Werts des Gesamtkörper-Mineralgehalts für einen signifikanten Zuwachs zu jedem Erhebungszeitpunkt verglichen mit Baseline.

Tabelle 1-10: Veränderungen von Baseline bis Woche 24 in ausgewählten histomorphometrischen Parametern der transiliakalen Beckenkammbiopsie - (ENB-006-09 / ENB-008-10)

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung von Baseline
Osteoid-Dicke (μm)				
Rohwerte	N	13	12	12
	MW (SD)	13,386 (3,2525)	9,283 (4,6567)	-3,858 (4,2784)
	Median	14,000	7,700	-5,450
	Min, Max	7,70; 18,50	5,80; 22,40	-9,20; 7,10
	p-Wert	--	--	0,0097
% des gesunden Durchschnitts	n	13	12	12
	MW (SD)	221,78 (55,717)	152,88 (82,083)	-64,34 (72,924)
	Median	237,30	123,25	-84,60
	Min, Max	114,9; 313,6	86,6; 386,2	-156,0; 122,4
	p-Wert	--	--	0,0109
Osteoidvolumen / Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mean (SD)	13,753 (7,2277)	8,092 (6,7268)	-4,225 (7,5582)
	Median	13,900	5,750	-3,250
	Min, Max	5,60; 30,98	3,00; 28,10	-15,50; 14,20
	p-Wert	--	--	0,0789

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung von Baseline
% des gesunden Durchschnitts	n	13	12	12
	Mean (SD)	505,45 (281,723)	284,48 (169,103)	-165,29 (239,073)
	Median	440,80	271,25	-131,90
	Min, Max	183,9; 1173,6	105,8; 707,8	-587,1; 357,7
	p-Wert	--	--	0,0355

Quelle: (17)

Wachstum

Der durchschnittliche Z-Score lag zum Zeitpunkt Baseline für die Körpergröße bei -1,94, während der durchschnittliche Z-Score für das Gewicht bei -1,64 und bei einigen Patienten sogar bei -8,2 lag, was profunde Wachstumsverzögerungen deutlich macht.

Tabelle 1-11: Veränderungen von Größe und Gewicht gegenüber Baseline (ENB-006-09 / ENB – 008-10)

Mit AA behandelte Patienten – Full Analysis Set (N=13)						
Endpunkt / Parameter	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
Größe: Z-Scores CFB						
n	12	12	12	12	12	11
MW (SD)	-0,06 (0,148)	0,01 (0,141)	0,16 (0,293)	0,25 (0,339)	0,38 (0,403)	0,39 (0,493)
Median	-0,10	0,04	0,22	0,35	0,43	0,48
Min, Max	-0,3; 0,2	-0,3; 0,2	-0,3; 0,6	-0,3; 0,8	-0,4; 1,1	-0,8; 1,1
95% CI	-0,15; 0,04	-0,08; 0,10	-0,03; 0,35	0,04; 0,47	0,12; 0,63	0,06; 0,72
p-Wert	0,2085	0,7570	0,0834	0,0257	0,0078	0,0259
Gewicht: Z-Scores CFB						
n	12	12	12	12	12	11
MW (SD)	0,27 (0,281)	0,40 (0,426)	0,45 (0,471)	0,65 (0,516)	0,82 (0,548)	0,88 (0,635)
Median	0,26	0,50	0,50	0,69	0,79	0,98
Min, Max	-0,4; 0,6	-0,5; 1,0	-0,5; 1,2	-0,5; 1,5	-0,2; 1,6	-0,3; 1,9
95% CI	0,09; 0,45	0,13; 0,67	0,15; 0,75	0,32; 0,98	0,47; 1,17	0,45; 1,30
p-Wert	0,0069	0,0077	0,0067	0,0011	0,0003	0,0010

Quelle: (17)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die beobachteten Verbesserungen der Knochengesundheit schlugen sich ebenfalls in verbesserten Wachstumsparametern nieder. Wie bei den Kindern zu erwarten, nahmen Durchschnitts- und mediane(s) Größe und Gewicht im Verlauf der Studie zu. Allerdings haben sich auch die durchschnittlichen Veränderungen in den Z-Scores vom Zeitpunkt Baseline positiv entwickelt, was eine Verbesserung des Wachstums relativ zur gesunden, gleichaltrigen Peer-Gruppe widerspiegelt (siehe Tabelle 1-11).

Verbesserung von motorischer Funktion, Gang und Mobilität

Ebenso als eine Folge der beobachteten Verbesserungen der Knochengesundheit zeigt eine Behandlung mit Asfotase alfa (Tabelle 1-12) eine signifikante Verbesserung bei den grobmotorischen Funktionen, wie die klinisch bedeutsamen Verbesserungen des Ganges, gemessen im 6MWT, (und zwar sowohl bei den absoluten als auch bei den vorhergesagten Prozentwerten) belegen.

Tabelle 1-12: Veränderungen beim 6MWT und BOT-2 gegenüber Baseline (ENB-006-09/ENB-008-10)

Mit AA behandelte Patienten – Full Analysis Set (N=13)						
Endpunkt / Parameter	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
6MWT (Laufstrecke (m): CFB)						
n	11	11	11	11	11	10
MW (SD)	83,82 (43,051)	125,36 (65,896)	151,36 (56,694)	171,00 (57,138)	159,64 (62,394)	229,20 (100,955)
Median	76,00	124,00	161,00	151,00	180,00	194,00
Min, Max	29,0; 180,0	42,0; 230,0	69,0; 220,0	104,0; 279,0	49,0; 239,0	131,0; 464,0
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
BOT-2 (Kraft & Agilität CSS)						
n	11	11	11	11	10	10
MW (SD)	35,09 (7,752)	38,09 (6,670)	38,64 (8,225)	43,18 (9,325)	40,30 (7,056)	44,80 (9,271)
Median	35,00	37,00	41,00	42,00	41,50	45,00
Min, Max	26,0; 52,0	28,0; 52,0	21,0; 48,0	25,0; 58,0	23,0; 48,0	31,0; 59,0

Quelle: (17)

Eindrückliche Zuwächse konnten zudem bei der Laufgeschwindigkeit und bei der Sprungweite wie auch bei anderen Kraft-Parametern gemessen werden, die durch Laufgeschwindigkeits-, Agilitäts- und Kraft-Subskalen des BOT-2 gemessen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Die Verbesserungen bei anstrengungsabhängigen funktionalen Tests wurden durch die seitens der Patienteneltern berichteten Veränderungen bei Schmerz und Behinderung (dokumentiert mittels CHAQ) und bei weiteren körperlichen Funktionen (dokumentiert mittels POSNA PODCI) untermauert. Der mediane CHAQ Behinderungs-Score verringerte sich von 1,00 zum Zeitpunkt Baseline zu -0,50 zum Zeitpunkt Woche 24 ($p = 0,0068$). Gleichzeitig ging der CHAQ Schmerz-Score von 20,00 zum Zeitpunkt Baseline auf -12,00 zum Zeitpunkt Woche 24 zurück ($p = 0,0818$). Die Veränderung des Medians der kombinierten Gruppe im Vergleich zur Baseline war sowohl für den CHAQ- Behinderungsindex als auch für den CHAQ Schmerzindex zu jedem Auswertungszeitpunkt nach dem Start der AA-Behandlung in Woche 12 und Woche 48 bis zur Woche 144 statistisch signifikant. Die Unterschiede im CHAQ waren jeweils deutlich größer als die zuvor für jeden Test definierten MCID.

Tabelle 1-13: Veränderung von Schmerzen und Behinderung nach CHAQ (ENB-006-09 / ENB-008-10)

Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=13)						
Endpunkt / Parameter	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
CHAQ						
Behinderungs-Index						
n	12	11	12	12	12	11
MW (SD)	0,5938 (0,61498)	0,2273 (0,18387)	0,4063 (0,60096)	0,2188 (0,33763)	0,3333 (0,55986)	0,2727 (0,61699)
Median	0,3750	0,2500	0,1875	0,0625	0,0000	0,0000
Min, Max	0,000; 1,875	0,000; 0,500	0,000; 2,000	0,000; 0,875	0,000; 1,750	0,000; 2,000
Schmerz- Index						
n	12	11	12	12	12	11
MW (SD)	7,50 (13,290)	3,45 (7,904)	0,33 (0,888)	2,50 (5,214)	1,83 (4,324)	0,55 (1,508)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 42,0	0,0; 26,0	0,0; 3,0	0,0; 17,0	0,0; 14,0	0,0; 5,0

Quelle: (17)

Sicherheit

In der Altersgruppe der juvenilen HPP-Patienten haben in der Langzeitstudie ENB-006-09/ENB-008-10 alle 13 Patienten die Behandlung mit AA über mehr als 36 Monate gut vertragen. Schwere unerwünschte Ereignisse oder gar Todesfälle traten nicht auf und ebenso

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

musste wegen unerwünschter Ereignisse keine Therapie bis zum Zeitpunkt der letzten Datenanalyse abgebrochen werden. Nahezu alle unerwünschten Ereignisse waren mild oder moderat. Die häufigsten Ereignisse waren Injektions-assoziiert wie Erytheme und Maculae an der Injektionsstelle.

Studie ENB-009-10:

Alter 13-17 (Patienten mit juvenilem Symptombeginn, einschließlich einiger Patienten mit infantilem Symptombeginn) und Alter \geq 18 Jahre (Patientenpopulation mit Symptombeginn der HPP im Kindesalter und Jugendalter)

Morbidität*Knochenmineralisierung*

In der primären Behandlungsphase, im Zeitverlauf bis Woche 24, konnten nur geringe Unterschiede zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten hinsichtlich der BMD (Knochenmineraldichte) des gesamten Skeletts und der RGI-C- und RSS-Scores festgestellt werden. Eine zusätzliche Auswertung der Ergebnisse der erwachsenen und adoleszenten Patienten in der Studie ENB-009-10 mit Hilfe einer Subgruppenanalyse ließ auch keine weiteren Schlüsse zu. Der geringe Stichprobenumfang in beiden Gruppen in Kombination mit der ausgeprägten Variabilität zum Zeitpunkt Baseline innerhalb der Gruppen und gruppenübergreifend schließt eine Interpretation der Daten aus.

Tabelle 1-14: Veränderungen zur Baseline im Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%) und Osteoid-Dicke (μ M) - FA-Set (ENB-009-10)

Parameter	Asfotase alfa 0,3 mg/kg/Tag (N=7)	Asfotase alfa 0,5 mg/kg/Tag (N=6)	Kontroll- gruppe (N=6)	Asfotase alfa kombiniert (N=13/19)
Veränderung von Baseline im Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%)				
n	6	6	6	12
MW (SD)	1,213 (3,2488)	-2,845 (2,3769)	0,200 (4,7679)	-0,816 (3,4434)
Median	-0,107	-2,237	-1,590	-0,973
Min, Max	-1,54; 7,01	-6,20; -0,21	-5,06; 7,92	-6,20; 7,01
Veränderung von Baseline in der Osteoid-Dicke (μ m)				
n	6	6	6	12
MW (SD)	-0,013 (3,6333)	-1,516 (2,3556)	-1,132 (6,0884)	-0,764 (3,0229)
Median	-0,833	-1,609	-2,863	-0,936
Min, Max	-4,03; 6,76	-4,91; 1,06	-5,97; 10,55	-4,91; 6,76

Quelle: (18)

Nach Abschluss der primären Behandlungsphase wurden alle randomisierten Gruppen in einer Behandlungsgruppe mit 3,5mg/kg/Woche für die Dauer von 24 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusammengeschlossen. Nachdem dieser Zeitraum abgeschlossen war, wurden die Patienten auf 6mg/kg/Woche umgestellt.

Das durchschnittliche Osteoid-Volumen pro Knochenvolumen in % (SD) betrug zur Baseline in der 0,5mg/kg/Tag-AA-Gruppe 6,549 (3,4848) und ging in Woche 48 auf 3,704 (2,1770) zurück. Die 0,5mg/kg/Tag-AA-Gruppe hatte die größte durchschnittliche Veränderung zur Baseline nach 48 Behandlungswochen (MW [SD]: -2,845 [2,3769]) im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,200 [4,7679]). Die kombinierte AA-Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls einen Rückgang der unmineralisierten Knochen (0,816 [3,4434]). Die 0,3mg/kg/Tag-AA-Gruppe zeigte keine Verbesserungen verglichen mit der Kontrollgruppe für diesen Parameter (Tabelle 1-14).

Die mittlere (SD) Osteoid-Dicke war bei der 0,3mg/kg- und der 0,5mg/kg-AA-Gruppe im FA-Set zur Baseline ähnlich (9,096 μm [4,4077] bzw. 9,034 μm [5,1146]) verglichen mit einem Baseline-Durchschnitt (SD) von 12,658 μm (1,7489) bei der Kontrollgruppe. Nach 48 Wochen Behandlung konnte in der 0,5mg/kg-AA-Gruppe eine größere durchschnittliche Veränderung in der Osteoid-Dicke (MW [SD]: -1,516 μm [2,3556]) im Vergleich zur Baseline beobachtet werden als in der unbehandelten Kontrollgruppe (-1,132 μm [6,0884]). Dies deutet auf eine verbesserte Knochenmineralisierung unter der Behandlung mit AA hin.

Hinsichtlich der RGI-C- und RSS-Scores zeigten Patienten mit einem radiographischen Nachweis spezieller Knochenabnormalitäten oder einer Rachitis geringe Verbesserungen im Zeitverlauf der Behandlung mit Asfotase alfa und mit anhaltenden Verbesserungen im weiteren Verlauf der Behandlung.

Wachstum

Tabelle 1-15: Größe und Gewicht - Veränderungen der Z-Scores zur Baseline (ENB-009-10)

	Alle mit AA behandelten Patienten – Full Analysis Set (N=19)		
Endpunkt / Parameter	Extensionsphase		
	Woche 24	Woche 48	Woche 96
Wachstum			
Größe Z-Score - CFB			
n	6	6	2
MW (SD)	0,15 (0,273)	0,39 (1,049)	0,05 (0,337)
Min, Max	-0,01; 0,70	-0,25; 2,51	-0,19; 0,29
Gewicht Z-Score – CFB			
n	6	6	2
MW (SD)	-0,30 (0,819)	-0,38 (0,708)	-0,16 (1,032)
Min, Max	-1,88; 0,38	-1,80; 0,12	-0,89; 0,57

Quelle: (18)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Wachstum wurde im Zeitverlauf während der primären und Extensionsbehandlungsphase für adoleszente Patienten im FA-Set erhoben. Zwar zeigten die Patienten eine Verbesserung in den Wachstumsdaten, in Anbetracht der geringen Anzahl an Patienten und dem relativ kurzen Zeitfenster für die Beurteilung von Unterschieden im Wachstum, muss die klinische Bedeutung dieser Daten mit Vorsicht interpretiert werden.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

In der primären Behandlungsphase wiesen 11 von 19 Patienten (57,9%) eine Verbesserung des LEFS-Scores von Baseline bis zum letzten Erhebungszeitpunkt auf, wohingegen bei 8 von 19 Patienten (42,1%) keine Veränderung oder eine Verringerung des LEFS-Scores zu beobachten war. Zudem konnten 8 von insgesamt 19 Patienten (42,1%) eine klinisch bedeutsame Verbesserung (≥ 9 Punkte) zum Zeitpunkt des Datenschnitts dieser Analyse im Vergleich zu ihrem Baseline-Wert der Vordosierung aufweisen.

Sicherheit

Asfotase alfa wurde von allen (19) Patienten, die im Interimsreport dokumentiert wurden, gut vertragen. (18) Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend sondern mild bzw. moderat und zu einem Großteil Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR). Vier behandelte Patienten erlitten insgesamt sechs schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von moderater oder schwerer Intensität waren, aber nicht auf die AA-Therapie zurückgeführt werden konnten und auch keine Dosisanpassung notwendig machten. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse nicht mit der kumulativen Exposition gegenüber AA korrelierte. Keiner der unerwünschten Ereignisse führte zu einem Abbruch der Studie. Ebenfalls traten keine Todesfälle auf. Ein Patient brach die Studie aus freien Stücken ab. Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten klinische Laboruntersuchungen, Fundoskopien, Ultraschall der Nieren, körperliche Untersuchungen, EKG und das Testen auf Anti-Asfotase alfa-Antikörper. Keine dieser Untersuchungen deckte klinisch signifikanten Sicherheitsaspekte der AA-Behandlung auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-16: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Asfotase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. (14) Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Asfotase alfa liegen offene und nicht-kontrollierte Interventionsstudien vor. Insgesamt war die Operationalisierung der Endpunkte auf Studienebene zufriedenstellend, obwohl die Wahrscheinlichkeit der Verzerrung aufgrund der inhärenten Verzerrung in offenen Studien als hoch eingestuft wurde. Die in mehreren Studien erzielte Einheitlichkeit der Ergebnisse und die Robustheit der Sensitivitätsanalysen lassen darauf schließen, dass sich die beobachteten Therapieeffekte nicht verändern werden, d.h. als stabil angesehen werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zusammenfassung des Zusatznutzens der AA-Therapie wird basierend auf dem Alter der für die verschiedenen Studien aufgenommenen Patienten und in Abstimmung mit dem klinischen HPP-Phänotyp präsentiert.

Alter 0 bis 5 Jahre (Patienten mit perinatalem/infantilen Symptombeginn)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der AA-Therapie wurden vier patientenrelevante Endpunkte in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 (beides nicht randomisierte Studien ohne Vergleichsgruppe) und ENB-011-10 (Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf) verwendet: Gesamtüberleben, Überlebensdauer ohne künstliche Beatmung, Wachstum und Knochenmineralisierung.

Bei einem Patientenkollektiv von HPP-Patienten mit infantilem Ausbruch der ersten Symptome (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) führte eine Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zu einer unbehandelten Verlaufskontrollgruppe (ENB-011-10) zu einer therapielevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos. Unter der Behandlung mit Asfotase alfa verstarben im Beobachtungszeitraum nur 4 von 37 (10,8 %) Patienten im Vergleich zu 35 von 48 (72,9 %) der unbehandelten Patienten ($p < 0,0001$, Lograng-Test). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Asfotase alfa auch zu einer bedeutenden Verbesserung des Überlebens ohne invasive und sonstige künstliche Beatmung im Vergleich mit unbehandelten Verlaufskontrollpatienten. Lediglich 4 von 25 (16,0 %) der mit Asfotase alfa behandelten Patienten benötigten für den Beobachtungszeitraum eine invasive Beatmung, im Gegensatz zu 36 von 48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten ($p < 0,0001$, Lograng-Test).

Darüber hinaus zeigte sich auch beim Wachstum eine deutliche Überlegenheit einer Behandlung mit Asfotase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf. Im Laufe der Behandlung mit Asfotase alfa stiegen die gemittelte und die mediane Abweichung der Z-Scores der Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert an und wiesen somit wichtige Verbesserungen der Körperhöhe im Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen nach, wobei bereits ab Woche 48 bedeutende Verbesserungen beobachtet wurden.

Bezüglich der Knochenmineralisierung und -struktur lässt sich sagen, dass sich diese durch die Behandlung mit Asfotase Alfa erheblich verbesserte, was durch die Heilung der Rachitis (Normalisierung der Wachstumsfuge und des Knochengerüsts) im Vergleich mit dem Ausgangswert bei beiden klinischen Studien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) demonstriert wurde. Die mit AA behandelten Patienten wiesen eine rapide einsetzende Verbesserung im Hinblick auf den Schweregrad der Rachitis sowie „erhebliche Verbesserungen der Rachitis“ auf. Diese Verbesserungen hielten für die Therapiedauer an.

Die Therapie mit Asfotase alfa führt zu einer nachhaltigen und gegenüber dem unbehandelten, natürlichen Krankheitsverlauf bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3. Insbesondere führte sie zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer mit und ohne künstliche Beatmung und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden mit dem natürlichen Krankheitsverlauf in Zusammenhang stehenden Symptomen. Auch konnten beim Wachstum und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Knochenmineralisierung erhebliche, und bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund und dem patienten- und therapeutisch relevanten Potenzial von Asfotase alfa lässt sich insgesamt ein *erheblicher Zusatznutzen* ableiten.

Alter 6-12 Jahre (Patienten mit juvenilem Symptombeginn, einschließlich einiger Patienten mit infantilem Symptombeginn)

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Asfotase alfa in dieser Altersgruppe wurde die Studie ENB-006-10/ENB-008-10 mit 13 eingeschlossenen HPP-Patienten herangezogen. Als Kontrolle des natürlichen Krankheitsverlaufs dienten 16 Patienten aus einer longitudinalen Datenbank, die in einem der teilnehmenden Prüfzentren geführt wurde. Für die Definition des Zusatznutzens wurden Verbesserungen der patientenrelevanten Endpunkte Knochenmineralisierung, Wachstum, Gang und Mobilität, Schmerz sowie Behinderung herangezogen.

Eine Behandlung mit Asfotase alfa führte zu bedeutsamen Verbesserungen im Bereich der Knochenmineralisierung, welche mit Hilfe der RGI-C- und RSS-Scores nachgewiesen werden konnte. In Woche 24 betrug der mediane RGI-C-Score bei mit AA behandelten Patienten 2, was der Kategorie „erhebliche Heilung“ von Rachitis entsprach. Demgegenüber betrug der mediane Score der Verlaufskontrollgruppe 0. Nach 24-wöchiger AA-Therapie ging der gemittelte Wert für die Osteoiddicke erheblich von 13,4 auf 9,3 μm zurück, was auf eine „Ersetzung“ der unmineralisierten durch eine mineralisierte Matrix schließen lässt. Dieser Vorgang wurde begleitet von einem Rückgang des Osteoidvolumens pro Knochenvolumen, das das Produkt der Osteoiddicke und der Osteoidoberfläche pro Knochenoberfläche darstellt. Darüber hinaus zeigten DEXA-Messungen der Mineraldichte, verglichen mit den Ausgangswerten, bei jedem Besuch eine erhebliche Zunahme. Insgesamt ist der durch langfristige AA-Therapie erreichte Zusatznutzen für die Knochenmineralisierung erheblich.

Bei Patienten wurden unter einer langfristigen AA-Therapie darüber hinaus Verbesserungen des Wachstums festgestellt. Die dokumentierten Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert in Gewichts-Z-Scores waren über den gesamten Studienzeitraum hinweg statistisch signifikant ($p < 0,05$; Wilcoxon-Rangsummentest). Dementsprechend wurden nach Woche 72 der Behandlung auch die Z-Scores für die Größe (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) statistisch signifikant. Die bei langfristiger AA-Therapie festgestellten Verbesserungen waren bedeutsam. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Zusatznutzen für das Wachstum beträchtlich war.

Verbesserungen beim 6MWT, obwohl nicht formell für die Verwendung bei HPP-Patienten zugelassen, bestätigen die beobachteten Verbesserungen im Bereich Knochengesundheit und deuten auch auf therapiebedingte Verbesserungen der Muskelstärke und der Schmerzverringerung hin. So übertrafen 9 von 13 mit AA behandelten Patienten den Wert von 80 % der prognostizierten Strecke, was auf eine Normalisierung der Gehfähigkeit unabhängig von Veränderungen des Alters und der Körpergröße schließen lässt. Da eine Gangstörung aufgrund von Skelettanomalien und Muskelschwäche bei HPP ein übliches

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Phänomen und von wesentlicher Relevanz für die Patienten ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich die beobachtete Zunahme des Gehvermögens in erheblichem Maße auf ihr Leben auswirkt. Dementsprechend erlangen die Patienten wieder eine größere Unabhängigkeit in ihrem täglichen Leben. Somit demonstrieren diese Befunde einen erheblichen Zusatznutzen durch langfristige Behandlung mit Asfotase alfa.

Die unter einer Behandlung mit Asfotase alfa aufgetretenen funktionellen Verbesserungen führten in der Folge auch zu einer dauerhaften Reduzierung von Schmerz und Behinderung, was die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maß positiv beeinflusste. Vor dem Hintergrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, welcher mittels der patientenrelevanten Endpunkte Knochenmineralisierung, Wachstum, Gang und Mobilität, Schmerz sowie Behinderung nachgewiesen werden konnte, lässt sich insgesamt ein *beträchtlicher Zusatznutzen* für eine Therapie mit Asfotase alfa ableiten.

Alter 13-17 (Patienten mit juvenilem Symptombeginn, einschließlich einiger Patienten mit infantilem Symptombeginn)

Die Wirksamkeit von AA wurde in dieser Altersgruppe mittels einer Subgruppenanalyse der Studie ENB-009-10 von heranwachsenden Patienten (13-17 Jahre alt; N=6) bewertet. Insgesamt wurden in der Studie ENB-009-10 19 Patienten im Alter von 13 bis 66 Jahren aufgenommen.

Die nur sehr geringe Anzahl Patienten lässt eine Auswertung der Daten in einem nur sehr begrenzten Maß zu. Die Bewertungen des Effekts von Asfotase alfa auf das Osteoid-/Knochenvolumen (%) und auf die Dicke des Osteoids, den RSS- und RGI-C-Score, sowie die DEXA-Werte konnten aufgrund der kleinen Probengröße und der großen Variabilität der Werte keine klaren Trends zeigen. Dennoch zeigte die kombinierte AA-Therapiegruppe über einen längeren Zeitraum hinweg im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe Verbesserungen in Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Aufgrund der Beschränkungen der Studie ENB-009-10 und mangels statistischer Signifikanz der Ergebnisse ergibt die Gesamtbewertung des Zusatznutzens für diese Altersgruppe einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Alter \geq 18 Jahre (Patientenpopulation mit Symptombeginn der HPP im Kindesalter und Jugendalter)

Ähnlich wie bei der Gruppe der 13- bis 17-jährigen wurde auch diese Gruppe mithilfe einer Subgruppenanalyse in Studie ENB-009-10 bewertet. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für diese Gruppe beruhten auf Verbesserungen in den Bereichen Knochenmineralisierung sowie Gang und Gesamtmobilität. Die Kontrollgruppe der Erwachsenen bestand aus lediglich drei Patienten, was die Auswertung der Ergebnisse des anfänglichen 24-wöchigen RCT-Zeitraums erschwerte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Auswertungen hinsichtlich Osteoiddicke, Ganzkörper-Knochendichte und 6MWT zeigten entweder keine klaren Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven oder die sich ergebenden Verbesserungen zeigten keine statistische Signifikanz.

Ausgehend von den Beschränkungen der Studie ENB-009-10 und dem Mangel an statistischer Signifikanz der Ergebnisse ist die Gesamtbewertung des Zusatznutzens für diese Altersgruppe „*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*“, eine „Bewertungsstufe“, die standardmäßig aufgrund der vorhandenen Arzneimittelzulassung und in Übereinstimmung mit den Regeln und Verfahren des IQWiG vergeben wird.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Hypophosphatasie (HPP) ist eine außerordentlich seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetische Stoffwechselerkrankung, die durch mangelhafte Mineralisierung und eine beeinträchtigte Phosphat- und Kalziumregulation charakterisiert ist. Strensiq[®] 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. (1–3)

Basierend auf veröffentlichten Klassifizierungen von HPP wird angenommen, dass Patienten mit perinatalem/infantilem Symptombeginn am schwersten unter den Manifestationen der Krankheit mit hohen Mortalitätsraten leiden. Es gibt jedoch eine kleine Untergruppe mit perinatal gutartigem Verlauf, der als weniger schwerwiegend verstanden wird. (19–26) Es ist allerdings anzumerken, dass diese allgemeinen Kategorien die Krankheitsphänotypen nicht vollständig erklären. Schwer betroffene Patienten befinden sich im gesamten Spektrum der Erkrankung ungeachtet des Alters bei Beginn der selbigen. (20–24,27)

Die Grundgesamtheit mit im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP wird mit Personen jedes Alters, aber mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Beginn von HPP definiert. Alexions klinisches Studienprogramm wurde darauf ausgelegt, die Wirkung von Strensiq[®] in der Zielpopulation der Patienten mit pädiatrischem Symptombeginn zu bewerten. Für die Behandlung der Odontohypophosphatasie und der adulten Form der HPP ist Strensiq[®] nicht zugelassen

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Hypophosphatasie ist mit einer hohen Mortalitätsrate verknüpft und kann zu progressiver Skelettverformung, Knochenbrüchen, beeinträchtigter Knochenheilung, chronisch lähmenden Schmerzen, Muskelschwäche, beeinträchtigter Nierenfunktion, Verzögerungen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

grobmotorischen Entwicklung, reduzierter physischer Funktion, beeinträchtigter Mobilität und somit einem Bedarf für Gehhilfen, Kramfanfällen und Lungenversagen führen. (20–22,24,28–33)

Derzeit existieren keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten für HPP bzw. ihre Symptome. Die verfügbaren Optionen im Management der Erkrankung sind ausschließlich unterstützender Art und zielen auf die Kontrolle sowie Behandlung der zahlreichen Symptome und Komplikationen der Erkrankung (beispielsweise mittels orthopädischer Chirurgie, einer calciumarmen Diät, Schmerzbehandlung, Physiotherapie oder zahnärztlicher Versorgung) und / oder die Unterstützung der Vitalfunktionen wie Beatmung, Ernährung und Miktion ab. Keine dieser Interventionen adressiert die zugrunde liegende Ätiologie der Erkrankung bzw. ihrer Symptome oder kann das Fortschreiten oder den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. (20–23,27)

Bei Patienten mit einem perinatalen Beginn der Erkrankung ist HPP fast immer letal. Sie sterben meist bei der Geburt oder innerhalb ihres ersten Lebensjahres. (22,23,27) Bei einer infantilen HPP (Manifestation der Krankheit im Alter von ≤ 6 Monaten) gibt es ein hohes Mortalitätsrisiko aufgrund von Anfällen oder respiratorischen Komplikationen, wobei 50 % der Patienten versterben. Ursächlich sind Lungenversagen oder -infektionen, die aus der Atemwegsbeeinträchtigung resultieren, die wiederum auf die Hypomineralisierung der Brust zurückzuführen ist. (3,19,22–24,26,27,31,34) In den am schwersten betroffenen Patienten mit einer perinatalen HPP reicht die Mortalität von 50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr. (19,27,30)

Strensiq® setzt mit der Ersetzung des defizitären Enzyms gezielt an der zugrundeliegenden Ursache der Hypophosphatasie (HPP) an, um den Aktivitätsmangel der gewebeunspezifischen Alkalischen Phosphatase (TNSALP) zu behandeln. Mineralisationsdefekte des Skeletts können so vermieden und / oder zurückgeführt werden. Dadurch wiederum werden schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod des Patienten vermieden. (1–3,7,10,12,35–37)

Die pathophysiologischen Mechanismen der HPP können durch Strensiq® rückgängig gemacht werden, indem die Werte von PPi und PLP normalisiert werden und die Phosphat-Homöostase wiederhergestellt wird. (3,7,10–12,35–37) Die Normalisierung der TNSALP-Substratspiegel führt zur Wiederherstellung der normalen Skelettentwicklung und -mineralisation und zu einer Verbesserung der rachitischen Symptome und des Wachstums. Die funktionellen und physischen Fähigkeiten der Patienten, ihre Lebensqualität, die Atmung und das Gesamtüberleben verbessern sich unter der Therapie signifikant. (3,7,10–12,35–37).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-17 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter	1030

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-18 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 0-5 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 0-5 Jahre	Erheblich	17
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 6-12 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 6-12 Jahre	Beträchtlich	42
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 13-17 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 13-17 Jahre	Nicht quantifizierbar	50
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: ≥ 18 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: ≥ 18 Jahre	Nicht quantifizierbar	921
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 0-5 Jahre	424.148,79 € - 545.411,88 € ^c	7.210.529,43 € - 9.272.001,96 € ^c
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 6-12 Jahre	848.297,58 € - 1.211.652,00 € ^c	35.628.498,36 € - 50.889.384,00 € ^c
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 13-17 Jahre	2.423.304,00 €	121.165.200,00 €
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: ≥ 18 Jahre	2.423.304,00 €	2.231.862.984,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.395.867.212 € - 2.413.189.570 €

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 0-5 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 0-5 Jahre	424.148,79 € - 545.411,88 €	7.210.529,43 € - 9.272.001,96 €
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 6-12 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 6-12 Jahre	848.297,58 € - 1.211.652,00 €	35.628.498,36 € - 50.889.384,00 € ^c
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 13-17 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: 13-17 Jahre	2.423.304,00 €	121.165.200,00 €
	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: ≥ 18 Jahre	Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter Patienten: ≥ 18 Jahre	2.423.304,00 €	2.231.862.984,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.395.867.212 € - 2.413.189.570 €

Geben Sie in Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter	Nicht zutreffend.			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation. (38)

Diagnostik

Die Produktinformation von Strensiq[®] enthält keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik. (38)

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Produktinformation von Strensiq[®] enthält besondere Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Therapie der HPP durch die Gabe von Strensiq[®] soll von einem mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Darüber hinaus implementiert der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Patienten / Eltern und Betreuungspersonen. Patienten können sich die Injektion nur dann selbst verabreichen, wenn sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind. Das Schulungsprogramm dient dazu, Patienten und Betreuungspersonen eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik zu geben, um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. (38)

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahme

Die Produktinformation von Strensiq[®] enthält keine besonderen Anforderungen an die Behandlungsdauer oder spezielle Notfallmaßnahmen.

Strensiq[®] soll mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln appliziert werden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. (38)

Überwachungsmaßnahmen

Es wird empfohlen, die Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumspiegel der Patienten, die mit Strensiq[®] behandelt werden, zu überwachen.

Generell werden bei Hypophosphatasie-Patienten regelmäßige augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren empfohlen, um eine Kalzifizierung des Auges sowie Nephrokalzinose vorzubeugen bzw. adäquat behandeln zu können.

Bei Hypophosphatasie-Patienten unter fünf Jahren werden eine regelmäßige (u.a. mittels Funduskopie auf Anzeichen für ein Papillenödem) und eine prompte Intervention bei einer intrakraniellen Druckerhöhung empfohlen.

Bei Patienten kann es zu einer unverhältnismäßigen Gewichtszunahme kommen. Eine Überwachung der Ernährung wird daher empfohlen.(38)

Interaktionen

Die Produktinformation von Strensiq[®] enthält keine besonderen Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. (38)

Asfotase alfa enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von Asfotase alfa beeinflusst die Ergebnisse von Routinemessungen der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase wie sie in Kliniklabors durchgeführt werden und führt zu Messwerten der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Serum von mehreren tausend Einheiten pro Liter. Die Ergebnisse für die Asfotase-alfa-Aktivität dürfen nicht auf die gleiche Weise interpretiert werden wie die Werte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, da sich diese Enzyme in ihren Merkmalen unterscheiden.(38)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1. Yadav MC, Lemire I, Leonard P, Boileau G, Blond L, Beliveau M, u. a. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. Bone [Internet]. Elsevier Inc.; August 2011 [zitiert 11. September 2014];49(2):250–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3117961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, u. a. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. J Bone Miner Res. 2008;23(6):777–87.
3. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, u. a. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012;366(10):904–13.
4. Greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallée M, Bedrosian C, Liese J. Asfotase alfa improves skeletal mineralization and respiratory function in infants and young children with hypophosphatasia: results from up to 12 months' treatment. Horm Res Paediatr [Internet]. Juni 2013;80(Suppl 1):70. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964332>
5. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita K, Reeves A, u. a. Significantly Improved Muscle Strength, Running Speed, and Agility in Children with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa. IBMS Bonekey [Internet]. 2015;13(685):9. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bonekey.2015.53>
6. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallee M, Fujita KP, Madson KL and WM. Gait assessment in children with childhood Hypophosphatasia. Impairments in Muscle Strength and Physical Function. Poster Present Endocr Soc 97th Annu Meet EXPO (ENDO); San Diego, CA, March 5, 2015 Abstr LB-039. 2015;
7. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita K, Reeves A, u. a. Improved Activities of Daily Living and Physical Function, with Decreased Pain, in Children with Hypophosphatasia Treated for Three Years with Asfotase Alfa: Results from the Childhood Health Assessment Questionnaire and the Pediatric Outcomes Data Collec. Endocr Rev [Internet]. April 2015;36(2 (Suppl)). Verfügbar unter: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/er.2015.36.issue-2.frontmatter>
8. Madson K, Rockman-greenberg C, Melian A, Moseley S, Odrlijn T, Reeves A, u. a. Asfotase Alfa: Sustained Improved Growth and Function with Extended Treatment in Children with Hypophosphatasia. Horm Res [Internet]. 2014;82(Suppl 1):28–9. Verfügbar unter: <http://www.karger.com/Article/Pdf/365775>
9. Madson KL, Rockman-greenberg C, Melian A, Moseley S, Reeves A, Odrlijn T, u. a. Asfotase Alfa: Sustained Improvements in Hypophosphatasia-Related Rickets, Physical Function, and Pain During 3 Years of Treatment for Severely Affected Children. J Bone Miner Res. 2014;29(Suppl 1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

10. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrlijin T, Moseley S, Melian A, u. a. Hypophosphatasia : Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated With Asfotase alfa For Up to 3 Years. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(S1):29.
11. Kishnani P, Rockman-Greenberg C, Whyte M, Weber T, Mhanni A, Madson K, u. a. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy (ENB-0040) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. Poster presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; March 27-31, 2012; Char.
12. Whyte MP, Rockman-greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. *J Bone Miner Res [Internet].* 2014;29(Suppl 1: S33). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=1fc7242e-2bc0-48f4-acf2-1f4c4bdcb6bf>.
13. Yadav MC, de Oliveira RC, Foster BL, Fong H, Cory E, Narisawa S, u. a. Enzyme replacement prevents enamel defects in hypophosphatasia mice. *J Bone Miner Res [Internet].* August 2012 [zitiert 11. September 2014];27(8):1722–34. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3395779&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant human tissue non-specific alkaline phosphatase - Fc - deca-aspartate fusion protein for the for the treatment of hypophosphatasia. 2015;44(12. März 2015).
15. Data on File. Clinical Study Report. Study ENB-011-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
16. Alexion Data on File; 2.7.3 Clinical Module EMA. 2014.
17. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-006-09/ENB-008-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
18. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-009-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
19. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep [Internet].* Januar 2013 [zitiert 9. September 2014];11:73–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *open bone journal2*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- [Internet]. März 2009;1:8–15. Verfügbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190594>
21. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, u. a. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. Clin Rev Bone Miner Metab [Internet]. 12. Mai 2013 [zitiert 23. September 2014];11(2):60–70. Verfügbar unter:
<http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9139-0>
 22. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. Clin Endocrinol News [Internet]. 2013;1–8. Verfügbar unter:
www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
 23. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. Pediatr Endocrinol Rev [Internet]. Juni 2013 [zitiert 22. September 2014];10(Suppl 2):380–8. Verfügbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858621>
 24. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. Januar 1991 [zitiert 7. November 2014];28(3):175–232. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1647780>
 25. Mornet E, Nunes M. Hypophosphatasia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al. E, Herausgeber. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2011. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301329>
 26. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux F, Pettifor J, Juppner H, Herausgeber. Pediatric Bone. 2. Aufl. Elsevier; 2012. S. 771–94.
 27. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker R, Whyte M, Eisman J, Igarashi T, Herausgeber. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. Elsevier; 2013. S. 337–60.
 28. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallée M, u. a. Gait Assessment in Children with Childhood Hypophosphatasia: Impairments in Muscle Strength and Physical Function. Endocr Rev [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter:
<https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper22842.html>
 29. Whyte MP, Madson KL, Munns CF, Reeves AL, Fujita KP, Zhang H, u. a. A retrospective, multi-national, non-interventional, natural history study of the childhood form of hypophosphatasia. Endocr Rev [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.BCHVD.9.LB-OR01-4>
 30. Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med [Internet]. Mai 1957 [zitiert 9. September 2014];22(5):730–46. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13410963>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

31. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, u. a. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. JERSEY CITY;
32. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. Presented at the 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015.
33. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocr Rev* [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter: <https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper20871.html>
34. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr Pathol* [Internet]. Januar 1988 [zitiert 10. September 2014];8(5):483–93. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24952522>
35. Madson KL, Rockman-Greenberg C, Melian A, Moseley S, Odrlijn T, Whyte MP, u. a. Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada.
36. Rockman-greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallée M, Bedrosian CL, Liese J. Asfotase Alfa Improves Skeletal Mineralization and Respiratory Function in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: Results from up to 12 Months' Treatment. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(S1):70.
37. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita KKP, Reeves AA, u. a. Significantly Improved Muscle Strength , Running Speed, and Agility in Children with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa. *Endocr Rev* [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter: <https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper20906.html>
38. European Medicines Agency. Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels, Strensiq - vorläufige Version. 2015.