

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Asfotase alfa (Strensiq<sup>®</sup>)*

Alexion Europe SAS

**Modul 3 A**

*Hypophosphatasie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.1.1 Überblick über Hypophosphatasie (HPP).....	11
3.2.1.2 Pathophysiologie und Metabolismus der Knochen.....	14
3.2.1.3 Pathogenese von HPP.....	15
3.2.1.4 Klinische Manifestationen von HPP.....	17
3.2.1.5 Diagnose.....	22
3.2.1.6 Lebenserwartung bei HPP.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83

3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	90
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Organsysteme und entsprechende klinische Symptome bei HPP-Patienten .....	11
Tabelle 3-2: HPP-bezogene Krankheitssymptome; juvenile HPP .....	20
Tabelle 3-3: Caliper Datenbank - Referenzwerte für AP nach Alter und Geschlecht .....	23
Tabelle 3-4: Vergleich der Laborwerte zwischen HPP und anderen klinisch ähnlichen Skeletterkrankungen.....	24
Tabelle 3-5: Alterskorrigierte standardisierte Mortalitäts-Ratios in Abhängigkeit der Frakturstelle bei nicht HPP-Patienten mit Osteoporose .....	25
Tabelle 3-6: Behandlungsoptionen der Beschwerden und Symptome der HPP-Erkrankung..	28
Tabelle 3-7: Epidemiologie der Hypophosphatasie .....	34
Tabelle 3-8: Inzidenz von im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP in Deutschland im Jahr 2013 .....	36
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP in Deutschland - skaliert auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2013 .....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-11: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	39
Tabelle 3-13: Verwendete Ressourcen zur Identifizierung geeigneter Quellen .....	43
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71
Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk Management Plans .....	85

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP .....	16
Abbildung 3-2: Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinatal ausgebrochener HPP bei der Geburt.....	18
Abbildung 3-3: Röntgenaufnahme eines 18 Monate alten Patienten mit infantiler HPP.....	18
Abbildung 3-4: Patient mit juveniler HPP .....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Asfotase alfa
ADLs	Activities of Daily Living / Aktivitäten des täglichen Lebens
AP	alkalische Phosphatase
CPPD	Kalziumpyrophosphatdihydrat
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports
GABA	Gammaaminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastro-intestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hydroxylapatit
HPP	Hypophosphatasie
IARs	Injection associated reactions / unerwünschte Reaktionen in Zusammenhang mit der Injektion
ISRs	Injection Site Reactions / Reaktionen an der Injektionsstelle
IU	International Unit
IU/l	Internationale Einheiten pro Liter
MDT	Multidisziplinäres Team
NPP1	Ektonucleotid-Pyrophosphatase/phosphodiesterase-1
NSAR	Nicht Steroidalen Antirheumatika
OI	Osteogenesis imperfecta
PC	Phosphocholin
PEA	Phosphoethanolamin
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PPi	anorganisches Pyrophosphat
PRS	Pyridoxine-Responsive Seizures
PTH	Parathormon

SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematic Literature Research / Systematische Literaturrecherche
TNSALP	Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase / Gewebe-Unspezifische Alkalische Phosphatase
VerfO	Verfahrensordnung

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

„Asfotase alfa 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)

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. (2)

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 zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Dies ist in § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelt. Der Abschnitt 3.1 ist somit nicht auszufüllen. Dies ist in der Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO) geregelt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Nicht auszufüllen gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen*

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht auszufüllen gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Nicht auszufüllen gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.
2. 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).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

##### 3.2.1.1 Überblick über Hypophosphatasie (HPP)

Hypophosphatasie (HPP) ist eine außerordentlich seltene genetische Stoffwechselerkrankung, die durch mangelhafte Mineralisierung und eine beeinträchtigte Phosphat- und Kalziumregulation charakterisiert ist. (1) HPP kann zu progressiver Skelettverformung, Knochenbrüchen, beeinträchtigter Knochenheilung, chronisch lähmenden Schmerzen, Muskelschwäche, beeinträchtigter Nierenfunktion, Verzögerungen der grobmotorischen Entwicklung, reduzierter physischer Funktion, beeinträchtigter Mobilität und somit einem Bedarf für Gehhilfen, Kramfanfällen und Lungenversagen führen.(2–11) In den am schwersten betroffenen Fällen liegt die Mortalität bei 50-100 % innerhalb eines Jahres. (1,8,12)

Das erste klinische Symptom von HPP kann bereits *in utero* oder erst im späteren Erwachsenenleben auftreten. Patienten mit HPP zeigen ein breites Spektrum an klinischen Symptomen, die von Totgeburt ohne mineralisierte Knochen *in utero* bis hin zu vorzeitigem Verlust der Zähne ohne Knochensymptome reichen.(1–3,13–15)

Eine Zusammenfassung der durch HPP und HPP-bezogene Symptome betroffenen Organsysteme sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Organsysteme und entsprechende klinische Symptome bei HPP-Patienten

Organsystem	Klinisches Symptom
Skelett	Osteomalazie
	Rachitis (rachitische Brust, metaphysäre Auflösung, verschiedene Valgusdeformationen und Beugung der langen Knochen)
	Arthritis und Gelenkszerstörung
	CPPD-Arthritis (Gelenkschwellung, Schmerzen, eingeschränkte Mobilität)

<b>Organsystem</b>	<b>Klinisches Symptom</b>
	Pseudogicht
	Nicht heilende Frakturen
	Rezidivierende Frakturen
	Pseudofrakturen
	Chronische Knochenschmerzen
	Kraniosynostosen
<b>Atemwege</b>	Beeinträchtigung der Atmung, die zum Lungenversagen (einschließlich Tracheobronchomalazie und rezidivierender Atemwegsinfektionen, wie Lungenentzündung) führen kann
<b>Metabolismus</b>	Hyperkalzämie (oft in Verbindung mit gastrointestinalem Reflux und Erbrechen)
	Hyperkalziurie
	Hyperphosphatämie
	Gedeihstörung, Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken
	Kleinwuchs
<b>Niere</b>	Nephrokalzinose mit oder ohne Hydronephrose und Nephrolithiasis
	(Schwere) nicht progressive Myopathie
	Chronische Muskelschmerzen
<b>Muskel-Skelett</b>	Schwierigkeit beim Gehen und anomaler Gang (Verwendung von Gehhilfen zur Mobilisierung)
	Verzögerung der Entwicklung oder fehlende grobmotorische Entwicklungsstufen
	Überdehnbare Ligamente
<b>Neurologie</b>	Vitamin B <sub>6</sub> -induzierte Krampfanfälle
	Erhöhter Intrakranialdruck mit nachfolgendem Verlust der Sehkraft (Atrophie des optischen Nerven) und möglicher Hydrozephalus mit

Organsystem	Klinisches Symptom
	Hydrosyringomyelie (Taubheit in den Extremitäten)
	Enzephalopathie, die sich in Anfällen, mentaler Retardierung und Taubheit manifestieren kann
<b>Dental</b>	Zahnverlust verfrüht oder im Erwachsenenalter (pathognomonischer Verlust des Zahns mit intakter Wurzel)
	Anormales Gebiss

Abkürzungen: Kalziumpyrophosphatdihydrat (CPPD); Gastro-intestinal (GI); Hypophosphatasie (HPP); Parathyroidhormon (PTH).

Quellen: (1–7,9–11,14–45)

HPP kommt bei Kaukasiern vor, wurde aber auch bei Japanern, Hispanoamerikanern und amerikanischen Ureinwohnern beobachtet. Bei Menschen afrikanischer Herkunft tritt es sehr selten auf.(1,17,42,46–49)

Derzeit existiert keine zugelassene Behandlung von HPP in Deutschland. Symptomatische Behandlung und unterstützende / palliative Pflege werden angewandt; sie verhindern oder verzögern jedoch den Krankheitsverlauf nicht und die Mehrzahl der Patienten leiden an einer signifikanten Morbidität.

Veröffentlichte Klassifizierungen von HPP haben in der Vergangenheit das Alter, in dem die erste(n) klinische(n) Manifestation(en) stattfand/en berücksichtigt, wobei die Erkrankung in folgende (oder ähnliche) Kategorien unterteilt wurde:

- Perinataler Beginn (Symptombeginn *in utero* oder bei der Geburt);
- Infantiler Beginn (Symptombeginn im Alter zwischen 0-6 Monaten);
- Juveniler Beginn (auch als Symptombeginn im Kindesalter bezeichnet; Symptombeginn im Alter zwischen 6 Monaten bis 18 Jahren);
- Beginn im Erwachsenenalter ( Symptombeginn im Alter  $\geq$  18 Jahre); und
- Odontohypophosphatasie (ausschließlich dentale klinische Symptome, Manifestation jederzeit).

Basierend auf den obigen Ausführungen 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.(2–5,12,13,17,47)

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 beim Ausbruch der selbigen.(1–5,13)

Strensiq<sup>®</sup> ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. (50) HPP steht in Verbindung mit multiplen Knochenmanifestationen, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, verändertem Kalzium- und Phosphat-Metabolismus, beeinträchtigtem Wachstum und eingeschränkter Mobilität, Atmungsbeeinträchtigung, die eine Beatmung erfordert, und Vitamin B<sub>6</sub>-abhängigen Krampfanfällen.

Die Grundgesamtheit mit im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP wird mit Personen jedes Alters, aber mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Ausbruch von HPP, wie oben angegeben, definiert. Alexions klinisches Studienprogramm wurde darauf ausgelegt, die Wirkung von Strensiq<sup>®</sup> in dieser Grundgesamtheit der Patienten mit pädiatrischem Symptombeginn zu bewerten.

### 3.2.1.2 Pathophysiologie und Metabolismus der Knochen

Ein Verständnis der HPP-Pathophysiologie erfordert einen kurzen Überblick der Knochenphysiologie und des -metabolismus. Es gibt vier primäre Zelltypen, die für den Aufbau und Erhalt gesunder Knochen erforderlich sind: 1) Osteoblasten (knochenbildende Zellen); 2) Osteoklasten (knochenabbauende Zellen); 3) Osteozyten (Knochenzellen, die in der Knochensubstanz eingebettet und für die Knochenregulation zuständig sind); und 4) Chondrozyten (knorpelbildende Zellen). (51–53)

Es gibt zwei grundlegende Phasen der Knochenbildung; 1) Bildung der Osteoid-Matrix und 2) Mineralisierung der Matrix. Osteoblasten und Chondrozyten sind für die Matrixablagerung während des Prozesses der endochondralen Knochenbildung verantwortlich. Diese proteinbasierte Matrix wird dann mineralisiert. Die Mineralisierung ist ein komplexer, lokaler Prozess. An der Wachstumsfuge zieht sie die Produktion von Hydroxylapatit (HA) - Kristallen innerhalb der „Matrix-Vesikel“ nach sich, kleinen blasenartigen Strukturen, die durch die Osteoblasten erzeugt werden. HA-Kristalle sind wesentlich für die Knochenmineralisierung in der Wachstumsfuge. (54,55) Die Mineralisierung des Osteoids, das während der Neumodellierung des Knochens geschaffen wird, erfordert die Bildung von Mineralkristallen an speziellen Stellen innerhalb der Kollagenfibrillen in der Matrix. In beiden Fällen sind eine ausreichende Versorgung mit Mineralien (Kalzium und Phosphat) und ein Gleichgewicht der Mineralisierungsinhibitoren erforderlich.

Im Speziellen ist HA eine Art Kalziumapatit, dessen Bildung innerhalb und ausserhalb der Matrix-Vesikel stattfindet. Die Bildung von HA-Kristallen erfordert das Vorliegen von anorganischem Phosphat (Pi) und Kalzium innerhalb der Vesikel. (55) Ektonucleotid-Pyrophosphatase/phosphodiesterase-1 (NPP1) katalysiert die extrazelluläre Umwandlung von

Nukleotiden zu anorganischem Pyrophosphat (PPi). Die gewebsunspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP) katalysiert die Umwandlung von PPi zu Pi, die dann in das Matrix-Vesikel transportiert wird. (1,55–57) Außer der extrazellulären Produktion von Pi gibt es auch eine intrazelluläre Produktion von Pi. Dies geschieht durch die Aktion von PHOSPHO1, das die Umwandlung von Phosphoethanolamin (PEA) und Phosphocholin (PC) zu Pi innerhalb der Matrix-Vesikel katalysiert. (55,58)

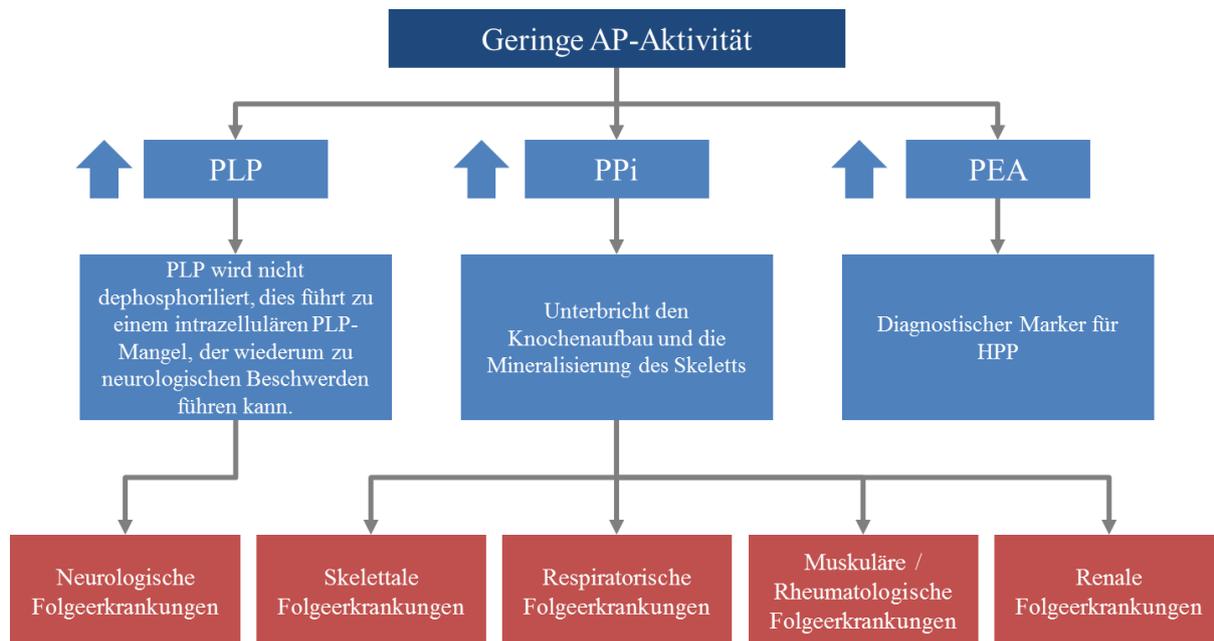
Werden diese HA-Kristalle innerhalb der geschützten Umgebung der Matrix-Vesikel gebildet, dann werden diese Kristalle aus den Vesikeln extrudiert und nehmen anschließend am Prozess der Mineralisierung der Osteoid-Matrix teil. Ein sehr wichtiger regulatorischer Feedback-Mechanismus für diesen Prozess stellt die Rolle von PPi dar; es kann an HA-Kristalle binden und den Mineralisierungsprozess anhalten. (1,55,56)

### 3.2.1.3 Pathogenese von HPP

Bei Patienten mit HPP verursachen zum Funktionsverlust führende Mutationen des gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase-Gens (TNSALP) eine mangelnde enzymatische TNSALP-Aktivität, die zu einer Akkumulation seiner bekannten Substrate führt: anorganisches Pyrophosphat (PPi), Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) und Phosphoethanolamin. Dies hat eine mangelhafte Knochenmineralisierung und ein Ungleichgewicht des Kalzium-(Ca) und Phosphat- (P) Stoffwechsels zur Folge. (1,3–5,13,17,59) Hohe extrazelluläre Konzentrationen von PPi binden an HA-Kristalle, wodurch die Knochenmineralisierung gehemmt und die Knochenhomöostase gestört wird und bei Säuglingen und Kindern Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen Osteomalazie ausgelöst wird. Eine Dysregulation von PLP, der Hauptform des zirkulierenden Vitamins B<sub>6</sub>, wurde mit Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen bei den am stärksten betroffenen Patienten in Verbindung gebracht. (1–3,12,18,47)

Abbildung 3-1 veranschaulicht die Auswirkungen einer mangelnden TNSALP-Aktivität bei HPP und die progressiven klinischen Konsequenzen.

Abbildung 3-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP



Abkürzungen: Hypophosphatasie (HPP); anorganisches Pyrophosphat (PPi); Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP); Phosphoethanolamin (PEA)

Quelle: Alexion Abbildung.

Da HPP-Patienten nicht fähig sind, verfügbare Mineralien in Form von HA-Kristallen im Skelett zu speichern, sind die Kalzium- und Phosphor-Homöostase gestört. Dies führt nachfolgend in manchen Fällen zur Entwicklung von Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Hypercalciurie. (1–3,13,37–39,60–63) Ektope Kalzifizierungen in Weichgeweben (Gefäßsystem, Retina, Nieren und Ligamente) können mit den entsprechenden Symptomen auftreten, wie einer Nephrokalzinose und in seltenen Fällen Nierensteinen, die, falls nicht richtig behandelt, zu Hydronephrose und nachfolgender Niereninsuffizienz und -ausfall führen können. (1,4,37,39,64–70) Von der Hyperkalzämie wird angenommen, dass sie die Ursache anderer Symptome ist, wie bspw. gastro-intestinales Reflux und Erbrechen, die häufig bei Patienten mit HPP anzutreffen sind. Bei Kindern kann sie zu einer Gedeihstörung führen. (1,2,4,66,71) Kontinuierlich hohe Konzentrationen von Serum-Kalzium können zu einer Reduktion der Konzentration des Parathyroidhormon (PTH) - Levels im Serum führen, das bei HPP-Patienten häufig subnormal ist, (1,2,47,72)

Heute werden mindestens 300 verschiedene Mutationen des TNSALP-Gens (ALPL) mit HPP bei Personen in Europa, Nordamerika und Australien in Verbindung gebracht. (73,74) Die Vererbung kann autosomal rezessiv oder dominant geschehen und trägt somit zusammen mit der hohen Anzahl an Mutationen zu der großen Bandbreite an klinisch phänotypischen Ausdrucksformen der HPP bei. (1,75)

### 3.2.1.4 Klinische Manifestationen von HPP

Allen Formen von HPP liegen die gleichen genetischen und biochemischen Defekte zugrunde, allerdings umfasst die klinische Präsentation von HPP tatsächlich ein ganzes Spektrum von Phänotypen. (1,3,13) Wie oben beschrieben, haben die veröffentlichten Klassifizierungen von HPP in der Vergangenheit das Alter berücksichtigt, in dem die klinische(n) Manifestation(en) zum ersten Mal auftritt bzw. auftreten, und unterteilen daher die Krankheit in die folgenden (oder ähnliche) Kategorien: perinatal (Ausbruch *in-utero*), infantil (Ausbruch mit einem Alter von weniger als 6 Monaten), juvenil oder kindlich (Ausbruch mit einem Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 18$  Jahren) sowie adult (Ausbruch im Alter von  $\geq 18$  Jahren). (1–3,13,47) Andere weniger schwere Formen der Krankheit, einschließlich gutartiger perinataler HPP und Odontohypophosphatasie, wurden ebenfalls charakterisiert. (1,2) Trotz der Anwendbarkeit dieser Nosologie findet die Idee, dass es sich bei HPP um ein Krankheitskontinuum mit erheblicher Heterogenität zwischen Erkrankungsalter und Morbidität handelt, immer mehr Anerkennung. Auch wird mittlerweile angenommen, dass eine erhebliche klinische Überlappung zwischen den identifizierten Phänotypen besteht. (3)

#### *Perinatale HPP*

In seiner extremsten (perinatalen) Form manifestieren sich Anzeichen von HPP in utero und können zur Totgeburt führen.(1,3) Zum Zeitpunkt der Geburt können Gliedmaßen verkürzt und durch ausgeprägte Hypomineralisation des Skeletts deformiert sein. Eine Röntgenuntersuchung kann das fast völlige Fehlen von knöchernen Strukturen offenbaren (

Abbildung 3-2). Zerebrale Krampfanfälle durch intrazerebralen PLP-Mangel können sich ebenfalls während der Geburt manifestieren und deuten auf eine schlechte Prognose für diese Patienten hin. (1,2,5,9,12,13,18,30,33) Bei den meisten Patienten ist die perinatale Form der HPP lebensbedrohlich: Die Kinder sterben in der Regel an respiratorischer Insuffizienz aufgrund von Lungenhypoplasie und mechanischer Beeinträchtigung aufgrund der rachitischen Erkrankung des Brustkorbs. (1,2) In einer Kohorte von 15 kanadischen Patienten mit perinataler HPP, sämtlich mennonitischer Abstammung, war HPP einheitlich tödlich (100 % Mortalität) und alle Patienten verstarben bis zum Alter von neun Monaten. (12)

Abbildung 3-2 zeigt eine Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinataler HPP bei der Geburt. (20)

Abbildung 3-2: Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinatal ausgebrochener HPP bei der Geburt.

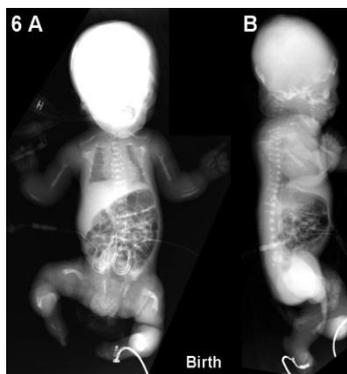


Abbildung 3-2 zeigt die extreme Skelett-Dysmorphie und Hypomineralisierung von HPP. Die Abbildung wurde entnommen aus Whyte et al 2012 NEJM. (20)

### ***Infantile HPP***

Patienten mit infantiler HPP können bei der Geburt normal erscheinen, aber üblicherweise zeigen sie innerhalb der ersten sechs Monate ihres Lebens Skelettanomalitäten und Gedeihstörungen. (1–3,13) Diese Patienten können eine paradoxe Atmung aufgrund der rachitischen Deformierung des Brustkorbs haben, was zusammen mit Rippenfrakturen zu einer Prädisposition für Pneumonie und Atemstörungen führen kann, die oft eine künstliche Beatmung erforderlich machen (Abbildung 3-3). (1,2,20) Die Mortalitätsrate, meist aufgrund von Lungenkomplikationen und Atemstillstand, wird mit bis zu 50 % berichtet. (1,2)

Abbildung 3-3: Röntgenaufnahme eines 18 Monate alten Patienten mit infantiler HPP



Die Röntgenaufnahme zeigt eine Osteopenie der Brust, Thoraxverformung und pulmonare Hypoplasie. Mit Änderungen übernommen von Whyte et al, 2012 NEJM.(20)

Weitere klinische Merkmale können eine funktionelle Kraniosynostose (vorzeitiger Schluss einer oder mehrerer der Fasernähte des Schädels), einhergehend mit der daraus resultierenden Fehlbildung des Schädels sowie ein erhöhter Hirndruck, der sich manchmal als Schwellung des Sehnervs zeigt (Papillenödem), umfassen. (2)

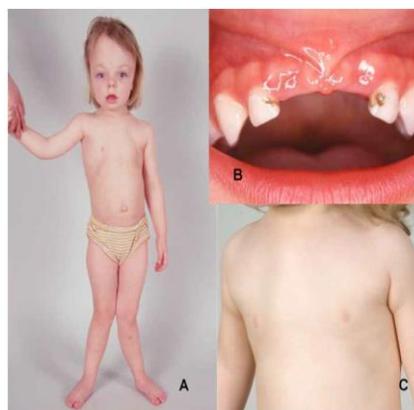
Diese Patienten leiden zudem oftmals unter nicht-traumatischen Frakturen. (1,2) Ähnlich wie bei der perinatalen HPP zeigt die Röntgenuntersuchung oft eine Hypomineralisation des Skeletts und Rachitis. (1,2) Hyperkalzämie und Hyperkalziurie sind ebenfalls häufig; eine diffuse Verkalkung der Weichteile, insbesondere der Nieren (Nephrokalzinose mit Nierenerkrankung), kann Folge der Hyperkalzämie sein. (20,37,38,67) Eine verzögerte motorische Entwicklung und Muskelschwäche sind häufige Komplikationen der infantilen HPP; Krampfanfälle können sekundär zu einem Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel des Zentralnervensystems auftreten. (1–3,13) Anzumerken ist, dass das Auftreten von Vitamin B<sub>6</sub>-abhängigen Anfällen bei HPP bei 100 % der veröffentlichten Fälle mit einer frühen Sterblichkeit (bis zum Alter von 18 Monaten) in Verbindung gebracht wurde. (30) Außerdem weisen Säuglinge mit HPP Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (aufgrund von dentalen Anomalitäten, gastrointestinalem Reflux und Erbrechen), Gedeihstörungen,

Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen und deutliche körperliche Beeinträchtigungen auf. (1–5,66,71,76,77) Patienten mit infantiler HPP benötigen oftmals Hospitalisierungen auf Intensivstationen, um lebenswichtige Funktionen wie die Nahrungsaufnahme und Atmung zu unterstützen bzw. zu ermöglichen. Ebenfalls werden korrektive Operationen der Kraniosynostose durchgeführt, um die gesunde Entwicklung des Gehirns zu ermöglichen. Darüber hinaus werden Skelettdeformationen korrigiert, um den Patienten die Gehfähigkeit zu ermöglichen. (1,2,4,5,9,19,46) Im Zeitverlauf verschlimmern sich die Knochenverformungen und können von Frakturen begleitet werden. (17)

### **Juvenile HPP**

Eine juvenile HPP (auch als kindliche Form der HPP bezeichnet) ist als Erkrankung definiert, bei der die Symptome im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren auftreten (siehe Abbildung 3-4).(1–3,13) Die Erkrankung wird oft erst erkannt, wenn es zu einem vorzeitigen Verlust der Milchzähne (definiert als Verlust des Milchgebisses vor einem Alter von 5 Jahren) kommt. Röntgenaufnahmen der langen Röhrenknochen zeigen oft epimetaphysäre und metadiaphysäre Mineralisierungsunterschiede. Eine Wachstumsfugenverbreiterung, Unregelmäßigkeiten der vorläufigen Zonen der Verkalkung und eine metaphysäre Aufweitung mit aufgehellten Bereichen in Nachbarschaft zu Bereichen mit Osteosklerose können ebenfalls auftreten. Bei einigen Patienten wurde zudem eine Kraniosynostose beobachtet, welche zu einem erhöhten Hirndruck führt und ggf. Hirnschäden auslösen kann. (1,2,19) Rachitische Veränderungen, einschließlich Störungen der costochondralen Verbindungsstelle, O- oder X-Beinen sowie die Erweiterung der Handgelenke, Knie und Knöchel durch aufgeweitete Metaphysen treten häufig auf und führen zu Kleinwuchs bei einigen Patienten. (1,2) Das Gehen wird häufig verzögert erlernt und eine nichtprogressive Myopathie, gekennzeichnet durch Gliederschwäche, insbesondere der proximalen Muskeln der unteren Extremitäten, wurde ebenfalls beschrieben. (1,2,7,28) Ebenfalls können Skelett-Schmerzen und Steifheit auftreten. Auch nicht-traumatische Frakturen sind keine Seltenheit. (1,2) Abbildung 3-4 zeigt einen Patienten mit juveniler HPP.(4)

Abbildung 3-4: Patient mit juveniler HPP



A. Bild des Kindes, das ein Genu Valgum (X-Beine), Thorax-Deformation, Kraniosynostose und eine kleine Statur aufweist. B. Zeigt den vorzeitigen Verlust der ersten Zähne. C. Zeigt die Deformation des Thorax. Abbildung entnommen aus Beck et al 2009 (4)

Tabelle 3-2 zeigt die typischen Krankheitssymptome einer juvenilen HPP. Die Daten wurden einer nicht-interventionellen, natürlichen Verlaufsstudie entnommen, in welcher die Daten von 32 Patienten mit juveniler HPP (Median der Alters bei der Diagnose: 3,3 Jahre (1,0-13,1)) im Alterszeitraum von fünf bis 15 Jahren abstrahiert worden sind. 28% der Patienten benötigten eine Hospitalisierung, meist aufgrund chirurgischer Korrekturen der HPP-bezogenen Deformationen. (7) Fast alle dieser Patienten (94 %) benötigten nicht pharmakologische Eingriffe. 34 % benötigten Physiotherapie, 31 % orthopädische Hilfsmittel und 13 % Mobilitätshilfen.(7) In einer Umfrage mit Kindern mit HPP (n = 44) benötigten 36 % an einem bestimmten Punkt chirurgische Operationen. Schädeloperationen (21 %) und Osteotomien (11 %) waren dabei die am häufigsten genannten Operationen.(10)

Tabelle 3-2: HPP-bezogene Krankheitssymptome; juvenile HPP

HPP-bezogene Krankheitssymptome	Prozentsatz (%); n=32
Gangstörung	59
Arthralgie	53
Knochenschmerz	50
Muskelschwäche	47
Muskelschmerzen	38
Frakturen	34

Abkürzungen: Hypophosphatasie (HPP)

Quelle:(7)

Bei Patienten, die die Adoleszenz und das Erwachsenenalter erreichen, umfassen die langfristigen Folgekrankheiten rezidivierende und nicht heilende Frakturen, Schwäche, Arthritis und Schmerzen. Oftmals können interne Fixierungsvorrichtungen in den Knochen nicht entfernt werden, da ansonsten das Risiko einer rezidivierenden Fraktur besteht. Zudem benötigen die Patienten häufig Gehhilfen (Rollstühle, Rollatoren und Gehstöcke), die einen fortschreitenden Verlust der Selbstständigkeit und der Unabhängigkeit bedeuten. (1,2,11)

### **Adulte Form der HPP**

Erste Anzeichen der HPP können auch im fortgeschrittenen Alter (**adulte Form der HPP**) erstmals auftreten. Allerdings berichten einige erwachsene Patienten über einen frühen Zahnverlust oder eine Rachitis in der Kindheit, was darauf hindeutet, dass ihre Krankheit nicht frühzeitig diagnostiziert wurde. (1) Bei adulter HPP manifestiert sich die

Hypomineralisation als Osteomalazie, was zu einem hohen Risiko rezidivierender, schlecht heilender Brüche führt, oftmals in den Mittelfuß- und/oder Oberschenkelknochen.

In zwei kürzlich präsentierten Untersuchungen mit insgesamt 125 Erwachsenen mit HPP (mittleres (SD) Alter von 45 (14,3) Jahren), davon 84 (67 %) mit HPP-Ausbruch im Kindesalter, gaben 108 (86 %) an, mindestens eine Fraktur gehabt zu haben. Die mittlere Anzahl an Frakturen betrug 12,9 (min, max: 1-100); 92 (74 %) hatten mehr als 2 Frakturen und 32 (26 %) mehr als zehn Brüche erlebt.(10,11)

Daten aus einer separaten Veröffentlichung der Mayo-Klinik im US-amerikanischen Rochester/Minnesota über die Untersuchung von 22 Erwachsenen (69 % Frauen) im Durchschnittsalter von 49 Jahren, bei denen im Zeitraum von 1976 bis 2008 HPP diagnostiziert wurde, beschrieben das Auftreten von Frakturen bei 54 % der Patienten. Die Verteilung dieser Frakturen war wie folgt: Oberschenkel/Schenkelhalsfrakturen bei 23 % der Patienten; Fußfrakturen bei 23 % der Patienten (alle Frauen); Handgelenkfrakturen bei 18 % der Patienten und Wirbelkörperfrakturen bei 9 % der Patienten (alle Männer). (31) Neun Patienten (36 %) hatten mehr als eine Fraktur und vier Patienten (alles Frauen) hatten subtrocantäre Femurfrakturen. (31) Pseudofrakturen – auch als Belastungsfrakturen bekannt – werden oft bei diesen Patienten beschrieben und treten beidseitig in der lateralen Diaphyse des Schenkels während Traumen mit niedriger Energie oder in den Mittelfußknochen auf. Ohne chirurgische Behandlung heilen die Frakturen zumeist nicht. (2,21,27,78,79)

Bei einigen Patienten trat eine Ablagerung von Kalziumpyrophosphat-Dihydrat im Weichteilgewebe auf, was zu einer PPI-assoziierten Arthropathie, bekannt als Chondrokalzinose, führte. (1,2,4,14,64,80)

Obwohl von einer adulten HPP angenommen wird, dass diese einen weniger schweren Verlauf als die pädiatrische Form nimmt, können Manifestationen der Erkrankung bei Erwachsenen schwerwiegend und schwächend sein. Häufig sind mehrere Operationen, verschiedene schmerzmedizinische Interventionen und die Verwendung von unterstützenden Geräten erforderlich, um an den Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen. (1–3,11,27,81). Erwachsene HPP-Patienten sehen sich einer enormen Belastung in Bezug auf die Mobilität und die Aktivitäten des täglichen Lebens ausgesetzt (ADLs). Während ihres Lebens kommt es zu einer Ansammlung von substantiellen Morbiditäten, die Veränderungen bzw. Umbaumaßnahmen im häuslichen Umfeld sowie Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens erfordern. (2,11,31) Üblich sind zudem dentale Komplikationen, die zu chirurgischen Eingriffen für Implantate oder Zahnersatz führen. (82)

Strensiq® ist nicht für die Behandlung der adulten Form der HPP zugelassen.

### ***Odonto-HPP***

Schließlich kann die Krankheit sich auch nur in Zahnkomplikationen manifestieren, der so genannten Odonto-Hypophosphatasie. (1,3) Dabei fallen die Zähne spontan ohne Blutung mit intakten Wurzeln aus. (1,2) Die Patienten müssen sich dann Zahnoperationen, wie zum

Beispiel Zahnimplantationen, unterziehen. (1–3,5,34,82,83). Strensiq® ist nicht für die Behandlung der Odontohypophosphatasie zugelassen.

### 3.2.1.5 Diagnose

Die HPP-Diagnose basiert auf der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, den klinischen Krankheitsmanifestationen einschließlich der Röntgenbeurteilungen und Labortests, die ein niedriges Serum-AP-Enzymlevel sowie erhöhte Konzentrationen von Enzymsubstraten zeigen, die sich im Blut und / oder Urin ansammeln.

Ungeachtet der Ausprägung oder des Genotyps umfasst das klinische Bild von HPP eine Kombination aus mehreren Muskel-, Skelett-, Atemwegs- und anderen Organmanifestationen, wie zuvor beschrieben. (1–4,9,13,17,19,20,27,29,34,73) Bei Vorliegen dieser Symptome und Anzeichen sollte ein Verdacht auf HPP bestehen – der Nachweis eines für das jeweilige Alter und Geschlecht des Patienten niedrigen Serum-AP-Enzymlevels bekräftigt schließlich den Verdacht. (1,3,13,17) Indem auf die biochemischen Substrate der AP getestet wird, die sich in HPP-Patienten akkumulieren, kann die Diagnose zusätzlich bestätigt werden. (1,3,17) Erhöhtes Pyridoxal-5'-phosphat (PLP) ist ein sensibler und spezifischer diagnostischer Marker für HPP. (1,3,17,47) Die Akkumulation von Phosphoethanolamin (PEA) im Serum oder Urin kann bei HPP auftreten und die Diagnose ebenfalls unterstützen, allerdings kann diese Akkumulation auch bei anderen metabolischen Knochenerkrankungen auftreten. Außerdem kann sich PPi akkumulieren, allerdings handelt es sich hierbei um einen nicht überall verfügbaren oder standardisierten Test. (17)

Prinzipiell ist ein genetischer Test für die HPP-Diagnose nicht erforderlich. Dennoch kann der Nachweis einer Mutation auf dem TNSALP-Gen in einigen schwierigen bzw. unklaren Fällen zur Bestätigung der HPP-Diagnose hilfreich sein. (3,17)

Normalerweise sind Kliniker auf der Suche nach erhöhten AP-Konzentrationen, die auf eine Reihe häufig auftretender Morbiditäten hinweisen. Hingegen ist eine niedrige AP-Konzentration das oft übersehene biochemische Merkmal von HPP. Zudem sind die Spannbreiten einer normalen Serum-AP-Konzentration bei Kindern häufig nicht adäquat nach Alter und Geschlecht adjustiert. Folglich kann es passieren, dass eine niedrige AP, die auf die Diagnose HPP hinweist, übersehen wird. Verschiedene Labore verwenden unterschiedliche Assays mit voneinander abweichenden Spannbreiten für den Normalbereich, was wiederum die Gefahr erhöht, dass ein „niedriges“ Ergebnis nicht identifiziert wird. Nicht alle Labore weisen niedrige Ergebnisse aus. Typische Labor-Referenzwerte für AP nach Geschlecht und Alter sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Caliper Datenbank - Referenzwerte für AP nach Alter und Geschlecht

<b>Weibliche Referenzintervalle</b>		
<b>Alter</b>	<b>Untere Grenze (U/L)</b>	<b>Obere Grenze (U/L)</b>
0 - 14 Tage	90	273
15 Tage - < 1 Jahre	134	518
1 - < 10 Jahre	156	369
10 - < 13 Jahre	141	460
13 - < 15 Jahre	62	280
15 - < 17 Jahre	54	128
17 - < 19 Jahre	48	95
<b>Männliche Referenzintervalle</b>		
<b>Alter</b>	<b>Untere Grenze (U/L)</b>	<b>Obere Grenze (U/L)</b>
0 - 14 Tage	90	273
15 Tage - < 1 Jahre	134	518
1 - < 10 Jahre	156	369
10 - < 13 Jahre	141	460
13 - < 15 Jahre	127	517
15 - < 17 Jahre	89	365
17 - < 19 Jahre	59	164

Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (AP); Internationale Einheiten pro Liter (IU/l)

Anmerkung: Diese Tabelle wurde der Caliper-Datenbank entnommen und angepasst.(84,85) Die hier angegebenen Referenzbereiche sind diese der Normalwerte und eignen sich für die Diagnose von Kindheits-HPP.

Für erwachsene Frauen und Männer wurden die AP-Referenzintervalle von Beck et al 2009 als 55-147 IU/L und 62-176 IU/L entsprechend berichtet.(4)

Es gibt einige andere Krankheiten, die ein ähnliches Krankheitsbild wie HPP aufweisen können. Differentialdiagnosen können auf Basis verschiedener biochemischer Marker durchgeführt werden. Es sollte angemerkt werden, dass eine dieser Krankheiten, Osteogenesis imperfecta (OI) Typ II, gelegentlich auch ein Bild mit niedriger Serum-ALP zeigen kann. (1,17) In Fällen, in denen es schwierig wird zwischen OI Typ II und HPP zu unterscheiden, lässt sich die Diagnose durch einen Gen-Test bestätigen. Bei einer OI vom Typ V können die Röntgenbilder im frühen Säuglingsalter denen bei einer HPP-Erkrankung ähneln, allerdings ist hier die Serum-AP normal oder erhöht. Tabelle 3-4 zeigt die Elemente einer Differentialdiagnose.

Tabelle 3-4: Vergleich der Laborwerte zwischen HPP und anderen klinisch ähnlichen Skeletterkrankungen

Laborwerte für Differentialdiagnose					
Bio-chemische Marker	Krankheiten				
	HPP	Ernährungsbedingte Rachitis	X-chromosomal gebundene hypophosphatämische Rachitis (XLH)	Osteogenesis Imperfecta	Morbus Paget
Serum-AP	Verringert	Erhöht	Erhöht	Normal	Erhöht
Ca & P	Erhöht oder normal	Verringert	Verringert	Normal	Normal
PTH	Verringert oder normal	Erhöht	Erhöht	Normal	Normal
Vitamin D	Normal	Verringert	Erhöht	Normal	-

Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (AP); Kalzium (Ca); Hypophosphatasie (HPP); Phosphor (P); Parathyroidhormon (PTH).

Quellen:(1,3,17,69,86,87)

### 3.2.1.6 Lebenserwartung bei HPP

Bei Patienten mit einem perinatalen Beginn der Erkrankung ist HPP fast immer letal. Sie sterben meist bei der Geburt oder innerhalb ihres ersten Lebensjahres. (1,3,13)

Bei einer infantilen HPP (Manifestation der Krankheit im Alter von  $\leq 6$  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. (1–3,9,12,13,20,32,47) In den am schwersten betroffenen Patienten mit einer perinatalen HPP reicht die Mortalität von 50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr. (1,8,12)

Die mit einer perinatalen oder infantilen HPP assoziierte hohe Mortalität wurde kürzlich in einer multizentrischen, multinationalen, retrospektiven Verlaufsstudie mit 48 Patienten bestätigt. Die Mortalitätsrate in dieser Studie lag bei 73 % bei 5 Jahren. (9) Der Median der Zeit bis zum Tod betrug 8,9 Monate (95% KI: 5.1-14.1) und die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten innerhalb von 3 Monaten versterben, betrug 31 %. 29 Patienten (60 %) benötigten eine Atemunterstützung, 16 benötigten keine und der Status der Atemunterstützung war bei drei Probanden unbekannt. Von den 29 Patienten, die eine Atemunterstützung brauchten, benötigten 20 eine mechanische Beatmung, davon hatten 19 Patienten eine invasive Atemunterstützung.(9,88) Die gleiche Studie berichtet von einer medianen Zeit bis zur invasiven Beatmung oder zum Tod von 7,8 Monaten (95 % KI: 2,6-9,9). (9) Von den 20 Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigten, starben 19 (95 %). (9) Alle 10 Patienten in der Studie, die zerebrale Krampfanfälle hatten, verstarben. (9,88)

Die Lebenserwartung von Überlebenden einer perinatalen oder infantilen HPP sowie von Patienten, bei denen sich die HPP erst später manifestiert (im juvenilen oder Erwachsenenalter), ist bislang nicht gut untersucht und bleibt unklar. Wie zuvor ausgeführt, leiden diese Patienten unter mehrfachen und rezidivierenden Frakturen. (1,2,10,11,27)

HPP-spezifische Daten zur Post-Fraktur-Mortalität fehlen. Um sich dem überdurchschnittlichen Mortalitätsrisiko, das auf Frakturen bei HPP-Patienten zurückzuführen ist, anzunähern, werden Daten von Patienten herangezogen, die zwar nicht an HPP, aber an Osteoporose (oder einer anderen Stoffwechselerkrankung) leiden. Die in der Tabelle 3-5 aufgeführten Daten stammen von älteren Patienten, die nicht an HPP erkrankt sind, aber an Osteoporose leiden. Das Mortalitätsrisiko, das mit Frakturen bei HPP assoziiert wird, kann also nur geschätzt werden. Als Konsequenz des erhöhten Frakturrisikos, des Risikos für multiple Frakturen sowie des Risikos schlecht heilender Brüche, die allesamt mit HPP assoziiert werden, kann angenommen werden, dass diese Daten eine Unterschätzung der Post-Fraktur-Mortalität und des Mortalitätsrisikos bei HPP-Patienten darstellen. (2,10,11,27,31,89,90)

Tabelle 3-5: Alterskorrigierte standardisierte Mortalitäts-Ratios in Abhängigkeit der Frakturstelle bei nicht HPP-Patienten mit Osteoporose

Bruchstelle	Männer	Frauen
Hüfte	3,51 (95 % KI; 2,65-4,66)	2,43 (95 % KI; 2,02-2,93)
Wirbelsäule	2,12 (95 % KI; 1,66-2,72)	1,82 (95 % KI; 1,52-2,17)
Hauptfrakturen (Becken, distaler Femur, proximale Tibia, proximaler Humerus und Rippen)	1,70 (95 % KI; 1,23-2,36)	1,65 (95 % KI; 1,31-2,08)
Kleinere (alle anderen möglichen Frakturen)	1,33 (95 % KI; 0,99-1,80)	1,42 (95 % KI; 1,19-1,70)

Abkürzungen:

Hypophosphatasie

(HPP)

Quelle:(90)

Bei dem bekannten Frakturrisiko von erwachsenen HPP-Patienten ist es vernünftig anzunehmen, dass das zusätzliche Mortalitätsrisiko dieser Patienten circa um das 1,33- bis 3,5-Fache gesteigert sein könnte. (2,10,11,27,31,89,90)

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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. (1,3–5,13)

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Symptome der HPP wird empfohlen, dass die Patienten von einem multidisziplinären Team (MDT) mit Erfahrung im HPP-Management bestehend aus einem Pädiater, Radiologen, orthopädischen Chirurgen, Neurochirurgen, Zahnarzt oder Kieferorthopäden, Ernährungsspezialisten sowie einem Physiotherapeuten und Psychologen betreut werden. Somit können die funktionelle Mobilität sowie Probleme im Körperbild, die häufig bei Kindern mit HPP auftreten, adäquat adressiert werden. (4,5) Die häufigsten [typischen] Versorgungsansätze und Interventionen für HPP-Patienten werden im Folgenden detaillierter beschrieben.

#### ***Orthopädische Versorgung von Frakturen und Pseudofrakturen***

Die operative Versorgung adressiert hauptsächlich die Deformitäten des Skeletts, nicht heilende Frakturen sowie Pseudofrakturen, die mit HPP assoziiert werden. (1,2,5,27,31,34,81,82,91)

Frakturen und Pseudofrakturen treten sehr häufig bei HPP-Patienten mit Hüftfrakturen auf. (1–3,10,27,92,93) Mit der Progression der Erkrankung und mit fortschreitendem Alter nimmt die Häufigkeit der Brüche (mit oder ohne Trauma) zu, während sich die Heilung zunehmend verzögert. (1,2,10,27,94) Die Patienten können unvollständige Frakturen aufweisen, die über Jahre stabil waren, welche sich allerdings zu jeder Zeit zu einer vollständigen Fraktur entwickeln können. (2) Pseudofrakturen können sich sogar während chirurgischer Eingriffe bei HPP-Patienten zu vollständigen Frakturen entwickeln. (2,27,94) Folglich sind orthopädisch-chirurgische Eingriffe bei HPP-Patienten zur externen oder internen Fixation und Stabilisierung der Fraktur oftmals notwendig. (1,2,27,31)

Bei nicht-HPP-Patienten mit normaler Knochenmineralisierung geht eine chirurgische Frakturfixation typischer Weise mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Komplikationen einschließlich einer erhöhten Mortalität einher. (90,95–99) Bei HPP-Patienten führt die eingeschränkte Knochenmineralisierung zu einer verzögerten Heilung nach einer chirurgischen Fixation. Daher müssen sich die Patienten oftmals mehreren chirurgischen Eingriffen unterziehen, was ihnen eine schwere Morbiditätslast auferlegt. (2,10–12,27,81)

Schließlich ist der Einsatz von Orthesen bei HPP-Patienten üblich, um sie bei der Rehabilitation von chirurgischen Eingriffen am Skelett zu unterstützen. Die Orthesen helfen den Patienten bei Bewegungs- und Belastungsaktivitäten und verbessern die Körperfunktion und –form.

### ***Neurochirurgische Eingriffe***

Kraniosynostose beschreibt einen frühzeitigen Verschluss der Schädelnähte (Suturen), welcher das Gehirn am Wachstum hindert und aufgrund des intrakraniellen Drucks zu Hirnschädigungen führen kann, so dass es eines operativen Eingriffs bedarf. Bei an HPP erkrankten Patienten wird die Kraniosynostose als „funktional“ bezeichnet, da vorwiegend unmineralisierte Knochenmatrix vorhanden ist. Aufgrund der Abwesenheit verkalkter Schädelknochen erscheinen die Schädelnähte auf Röntgenbildern weit, was häufig bei Patienten berichtet wird, die das Säuglingsalter überleben. Es kommt zu einem permanenten Zusammenschluss der Suturen, was in der Folge zu einer tatsächlichen Kraniosynostose führt. (1,2)

Kraniektomie, die Ausweitung der Schädeldecke und die Modellierung des Schädels sind Operationen, die angewendet werden, um verbundene Schädelknochen zu separieren, die Schädeldeformitäten zu korrigieren und den zunehmenden intrakraniellen Druck zu verringern. Diese Eingriffe sollen die zahlreichen neurologischen Folgeschäden des intrakraniellen Drucks bei HPP-Patienten, wie andauernder Kopfschmerz, einige Anfallstypen, Lähmung, Taubheit in den Extremitäten sowie Papillenödem mit Optikusatrophie und möglichem Verlust des Sehvermögens lindern. (1,2,4,100,101) Chirurgische Eingriffe am Schädel sind bei HPP-Patienten verbreitet. (19) In einer Umfrage, die Kinder mit HPP einschloss (n=44), berichteten 21% über einen chirurgischen Eingriff am Schädel. (10)

Diese chirurgischen Eingriffe sind nicht ungefährlich; sie bergen das Risiko einer Embolie, von fieberhaften Reaktionen, Atemwegs- und Wundinfektionen sowie des Auslaufens der Cerebrospinalflüssigkeit. In einigen Fällen können sie sogar tödlich sein. Die Operationsergebnisse sind oftmals nur von begrenzter Dauer, da die Kraniosynostose insbesondere bei Kleinkindern wiederkehren kann. Daher sind eine engmaschige Kontrolle und weitere Eingriffe nötig. (19,100–103) Bei nicht überwachten oder extremen Fällen können sowohl Hydrozephalus als auch Hydrosyringomyelie auftreten, die einen ventrikuloperitonealen Shunt oder eine Pumpeninstallation benötigen können. Die Implantation dieser Medizinprodukte erhöht zudem das Risiko von schweren Infektionen und Fehlfunktionen. (104)

**Medizinische Versorgung**

Die medizinische Versorgung zielt in erster Linie auf die Behandlung der mit HPP-assoziierten schweren Symptome sowie funktionellen Störungen ab, wie bspw. Anfälle, chronische Muskel- und / oder Skelettschmerzen, respiratorische Komplikationen, Nieren- sowie gastrointestinale Komplikationen. (1,2,4,17,37,47,66,72,105)

Die klinischen Behandlungsoptionen sind in der folgenden Tabelle genauer aufgeführt.

Tabelle 3-6: Behandlungsoptionen der Beschwerden und Symptome der HPP-Erkrankung

<b>Beschwerden oder Krankheitssymptom</b>	<b>Behandlungsoption(en)</b>
Krampfanfälle	Pyridoxin
Knochen-, Muskel-, Gelenkschmerz und Gelenkschwellungen	NSAR und Steroide
Bänderschlaflheit	Orthesen
Vermeidung oder Milderung des gastrointestinalen Reflux	Anti-Ulcus Behandlung
Lungenentzündung	Antibiotika, Corticosteroide zur Inhalation, Bronchodilatoren
Infektionen	Antibiotika
Gedeihstörungen	Perkutane enterale Ernährung (Gastrostomiesonden, Gastrojejunalsonden), parenterale Ernährung
Beeinträchtigung der Atmung	Künstliche Beatmung (invasiv und nicht-invasiv), zusätzlicher Sauerstoff
Niereninsuffizienz aufgrund einer Nephrokalzinose	Steroide
Hyperkalzämie	Calciumarme Ernährung, Kalzitonin, Hydratation und Diuretika
Hyperkalziurie	Calciumarme Ernährung, Calciuretika und vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Phosphorarme Ernährung; Diuretika
Rachitis und Osteomalazie	Chirurgische Eingriffe (z. B. e.g. Osteotomie, Frakturfixation)

Abkürzungen: nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR).

Quelle:(1–3,5,9,13,18,23,27,31,37,38,62,66,91,106).

### ***Management und Kontrolle des Stoffwechsels***

In der frühen Kindheit können Hyperkalzämien sowie Hyperkalziurien eine Beschränkung der Kalziumzufuhr über die Nahrungsmittelaufnahme beziehungsweise eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr notwendig machen. (1–3,13,39) Sofern die Hyperkalzämie nicht durch eine Ernährungsumstellung beherrschbar ist, können Kalzitonin und Glukokortikoide eingesetzt werden, obgleich deren Effekt nur geringfügig ausfallen kann. (1,13,38,39) Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten bezüglich der Phosphoraufnahme beziehungsweise einer mögliche Harnverhaltung eingeleitet werden, da hohe PPi und Phosphorwerte eine schwache ALP-Aktivität weiter verschlimmern und die Bildung von Rachitis und Osteomalazie begünstigen können. (1,47,107,108) Es lässt sich zeigen, dass die Verwendung von Bisphosphonaten, die PPi strukturell ähneln, zu einer Verstärkung der Skelettkomplikationen bei HPP Patienten führen. (1,17,23,109,110) In diesem Zusammenhang wurde der Einsatz von Bisphosphonaten bei Hypophosphatasie auch als „Brandbeschleuniger“ bezeichnet und sollte dementsprechend vermieden werden. (17) Zudem ist die Verhinderung von Hyperkalzämien sowie Hyperkalziurien aufgrund der Gefahr des Auftretens einer Nephrokalzinose, einer anschließender Hydronephrose (im Falle einer gleichzeitigen Nephrolithiasis) und, gegeben einer ausbleibenden Intervention, dem möglichen Eintritt einer Nierenfunktionsstörung indiziert. Bei Patienten mit Nephrokalzinose ist die Gabe von Diuretika üblich. (37,38, 64) Für den Fall einer zeitgleichen Nephrolithiasis ist gegebenenfalls der Einsatz von Schmerzmitteln notwendig.

### ***Behandlung von Krampfanfällen***

Die im Zusammenhang mit HPP stehenden Pyridoxin-responsiven Krampfanfälle (pyridoxine-responsive seizures: PRS) treten am häufigsten bei der perinatalen oder infantilen Form der HPP auf. Diese Anfälle sprechen nicht auf die typischen Antikonvulsiva an, so dass sie in der Regel mit Pyridoxin behandelt werden, einer dephosphorylierten Form von Vitamin B<sub>6</sub>. (1,3,13,17,18,39,105,111) Es ist bekannt, dass auch unter der Gabe von Pyridoxin Krampfanfälle durchbrechen können. (112) Es gibt nur wenig unmittelbare Evidenz für den Effekt von AA auf PRS bei HPP-Patienten. Die theoretische Basis dafür, dass erwartet wird, dass AA das Risiko für Pyridoxin-responsive Anfälle verringert, stellt sich wie folgt dar:

- Eine geringe TNSALP-Aktivität führt dazu, dass Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) nicht zu Pyridoxal (PL) dephosphoryliert werden kann. Folglich kommt es zu einer systemischen Ansammlung an PLP.
- PLP muss zu PL dephosphoryliert werden, um die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können, wo es zu dann wieder zu PLP umgewandelt werden kann.
- PLP ist ein Kofaktor für viele enzymatische Reaktionen im Gehirn inklusive der Regler der Gammaaminobuttersäure (GABA) -Synthese.(62)

- GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter. Wenn dieser reduziert wird, führt dies zur ungehinderten, regen Aktivität anderer Neurotransmitter, was wiederum zu einem erhöhten Anfallsrisiko führt. (113)
- Durch den Ersatz der TNSALP-Aktivität mit der AA-Therapie wird die Dephosphorylierung des PLP ermöglicht und folglich das Risiko Pyridoxin-responsiver Anfälle verringert.

Es existiert ein publizierter Fallbericht von einem Kind, welches 18 Stunden nach der Geburt ein Grimassen schneidendes Gesicht zeigte und dessen Anfälle mit AA behandelt wurden. Der Patient wurde zunächst mit Antikonvulsiva behandelt, allerdings ohne Erfolg. Der Patient erlitt einen Status epilepticus und wurde letztlich mit PRS diagnostiziert. Eine Pyridoxal-Therapie wurde eingeleitet, der Patient sprach darauf an und wurde schließlich mit einer infantilen HPP diagnostiziert (ein genauerer Blick auf die Laborwerte des Patienten offenbarten, dass seine AP-Aktivität bei Geburt nicht auffindbar war). Im Alter von fünf Monaten wurde die AA-Therapie eingeleitet; der Patient wurde anfallsfrei und konnte sämtliche Antikonvulsiva- sowie Pyridoxal-Therapien absetzen.(62)

Nicht bei allen Krampfanfällen bei HPP-Patienten handelt es sich um PRS. Die Anfälle können ebenso eine Folge der Kraniosynostose mit gestiegenem intrakraniellen Druck sein. In diesen Fällen werden die Krampfanfälle nicht auf Pyridoxin ansprechen und es ist bislang nicht bekannt, ob dies auf die AA-Therapie zutrifft.

### ***Schmerzbehandlung***

Obwohl der Einsatz nicht bei allen Patienten gleich effektiv ist, werden HPP-Patienten oftmals Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR), Opioid-Analgetika und Steroide appliziert, um die chronischen Schmerzen zu behandeln. (4,5,13,14,47,80,114,115)

Der Einsatz von NSARNSARs wird mit bestens bekannten Langzeitrisiken assoziiert, inklusive gastrointestinaler Beschwerden, wie Ulzeration und Reflux. (116,117) Eine medikamentöse Therapie des Ulcus ist bei HPP-Patienten oftmals notwendig, um der Entwicklung eines gastrointestinalen Reflux vorzubeugen oder seiner Progression entgegenzuwirken. Dieser kann sowohl Folge der Hyperkalzämie als auch einer gastrischen Muskelschwäche sein und geht mit Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen einher. Aufgrund des großen Risikos einer Aspirationspneumonie oder Erstickungsgefahr bei Kindern, die an einem gastrointestinalen Reflux leiden, und deren schlechter Gewichtszunahme und Gedeihstörungen, ist eine perkutane enterale Ernährung oftmals notwendig, um die täglich benötigte Nahrungszufuhr und das Wachstum zu unterstützen. Bei der Behandlung dieser Patienten bedarf es oftmals einer Operation und der Aufrechterhaltung eines Gastromas, was mit bestimmten Komplikationen assoziiert wird, wie etwa Infektionen, Blutungen, Irritationen, Ablösung des Schlauchs, Blähungen, Übelkeit und allergischen Reaktionen.(118)

Steroide, die zur Schmerzbehandlung bei HPP eingesetzt werden, können das Risiko von Infektionen, Brüchen, gastrointestinales Reflux sowie der Entwicklung von

Magengeschwüren steigern. Zudem können sie Knochenheilung, Osteoporose sowie Osteopenie verschlechtern und somit das Risiko von Frakturen bei HPP-Patienten erhöhen. (119)

### ***Atmungsunterstützung***

Die Atemfunktion wird hauptsächlich durch die Gabe von Antibiotika bei Infektionen, den Einsatz von Inhalatoren, der Verabreichung von Steroiden, die Gabe von Sauerstoff und durch Beatmungsgeräte (invasive und nicht-invasive mechanische Beatmung) unterstützt. Die Beatmungsunterstützung benötigt mitunter einen künstlichen Zugang zur Luftröhre mittels einer Tracheotomie oder einer Intubation. Eine Tracheotomie birgt die ihr innewohnenden Risiken wie Blutungen, Stenose, Obstruktion, Infektionen des Tracheostomas und Pneumothorax. Die fachgerechte Versorgung des Tracheostomas ist unabdingbar, um die Ansammlung von Blut- und Schleimpfropfen, Infektionen und Fehlfunktionen in der mechanischen Beatmung, die zu hypoxischen Komplikationen und sogar zum Tod führen können, zu vermeiden bzw. adäquat zu behandeln. Obwohl die Atmungsunterstützung eine lebensverlängernde Maßnahme sein kann, zeigen die Ergebnisse einer aktuellen retrospektiven Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf bei HPP-Patienten, dass 19 von 20 Patienten (95%), die eine mechanische Beatmung erhielten, verstarben. (9,88)

### ***Zahnärztliche Behandlung***

Die fachkundige Betreuung und Kontrolle der Zähne durch einen Zahnarzt oder Kieferorthopäden mit HPP-Erfahrung ist wichtig, insbesondere deshalb, weil die Prognose für das permanente Gebiss eines Patienten nicht endgültig auf den Veränderungen in seinem oder ihrem Milchgebiss aufgebaut werden kann. (1,4,5) Die zahnärztliche Kontrolle bei HPP-Patienten umfasst üblicher Weise die Prophylaxe und Zahnpflege, um die allgemeine Mundgesundheit zu erhalten und einen Bakterienbefall zu vermeiden, der eine Parodontose begünstigen könnte. (4,5,34) Zudem sind der Zahnerhalt, die regelmäßige Kontrolle und der prothetische Ersatz frühzeitig ausgefallener Zähne essentiell. HPP-Patienten benötigen oftmals Dentalimplantate und Prothesen. (1,4,34,83,120) Implantate können Weichgewebekomplikationen wie Blutungen, Entzündungen und Knochenrückbildung hervorrufen. Die Misserfolgsquoten bei fünf und zehn Jahren liegen bei 4,4% bzw. 6,9%. (121) Schließlich können Implantate auch technische Komplikationen hervorrufen, wie bspw. der Bruch des Implantats und der Verlust des Zahns, so dass weitere chirurgische bzw. zahnärztliche Maßnahmen notwendig werden. (122)

### ***Physiotherapeutische Ansätze***

An HPP erkrankte Kinder und Erwachsene profitieren von regelmäßiger und zielgerichteter Physiotherapie. Die Physiotherapie kann helfen, die Muskelfunktion, Kondition und Kraft sowie die Mobilität zu verbessern. Es existieren keine publizierten Daten, die sich speziell mit Überlegungen zur Physiotherapie bei HPP-Patienten befassen, so dass keine evidenzbasierten Empfehlungen vorliegen. Allerdings hat Alexion in seinem Advisory Board auch

Physiotherapeuten verpflichtet und einige der dort gewonnenen Erkenntnisse werden nachfolgend dargestellt.

Die langfristigen Ziele der Physiotherapie sollten sein:

- Selbstständigkeit bei den täglichen Aktivitäten des Lebens (bspw. Selbstversorgung, Fortbewegung / Mobilität, soziale Interaktionen, Freizeitbeschäftigungen [d.h. Sport, Theater, Musik usw.] und
- eine optimale körperliche Funktion, die das psychische und soziale Wohlbefinden (gesteigertes Selbstbewusstsein) sowie die soziale Interaktion mit Altersgenossen verbessert.

Ein Ziel der Therapie, das insbesondere für Erwachsene mit einer kindlichen Form der HPP relevant sein könnte und weniger für Kinder selbst, ist der Erhalt der Knochendichte und die Unterstützung kardiovaskulärer Funktionen.

Die Physiotherapie bei HPP-Patienten sollte einen interdisziplinären Ansatz verfolgen und sowohl Ergo- als auch Sprachtherapie umfassen. Für die sehr jungen Patienten kann die Integration einer Spieltherapie helfen, die Sozialkompetenz zu verbessern. Die Spezifika des Therapieprogramms sollten je nach Alter des Patienten, Funktionslevel bei Therapiebeginn, Schweregrad der Erkrankung inklusive des Zustands der Knochen sowie den persönlichen Bedarfen und Wünschen des Patienten variieren. Berücksichtigung sollte die Fortbildung sowohl von Eltern als auch des Pflegepersonals finden, insbesondere bezüglich einer fachgerechten Bettung und Positionierung der Kleinkinder, der Sicherstellung einer patientengerechten häuslichen Umgebung zur Minimierung des Sturzrisikos und der Verhütung sonstiger Verletzungen sowie bezüglich der Sicherstellung einer optimalen physischen Verfassung und größtmöglicher Selbstständigkeit. Wenn die Kinder älter werden, muss das Physiotherapieprogramm entsprechend angepasst werden.

Es ist empfehlenswert, dass die Physiotherapie immer Bestandteil eines multidisziplinären Ansatzes sein sollte. Das multidisziplinäre Team, das sich um diese Patienten kümmert, sollte unter der Leitung eines erfahrenen Facharztes stehen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

„Strensiq<sup>®</sup> ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.“ (50)

HPP ist eine seltene, sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant vererbte Erkrankung, die beide Geschlechter, alle Altersstufen sowie alle ethnischen Gruppen betreffen kann. (13,47) Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der großen Bandbreite an klinischen Manifestationen existieren kaum verlässliche Quellen, die Daten zur Epidemiologie in Deutschland bereitstellen.

In einer Untersuchung von Fraser aus dem Jahr 1957, welche bis heute häufig in der gängigen Literatur zitiert wird, wurde die **Inzidenz** der schweren perinatalen und infantilen Fälle auf 1/100.000 Lebendgeburten in Kanada geschätzt. (8) In der Orphanet-Berichtsreihe zur Prävalenz seltener Erkrankungen wird bei der HPP eine knapp fünffach geringere **Inzidenz bei Geburt** von 0,21/100.000 vermutet. (123)

In einer aktuelleren Publikation von Mornet et al. aus dem Jahr 2011 gehen die Autoren von einer **Prävalenz der schweren Fälle** von 1/300.000 in Europa aus. Diese Abschätzung basiert auf einer Auswertung von Gentests, die in dem einzigen auf HPP spezialisierten Labor in Frankreich im Zeitraum von 2000-2009 ausgewertet worden sind. In der gleichen Untersuchung wurde die **Prävalenz der mildereren HPP-Fälle** auf 1/6.370 in Europa geschätzt. (75) Angemerkt sei allerdings, dass die Begrifflichkeiten „Prävalenz“ und „Inzidenz“ von den Autoren augenscheinlich synonym verwendet werden: So geben Mornet et al. in der „Clinical Utility Gene Card for HPP – Update 2013“ eine **Inzidenz** der schweren Fälle in Europa von 1/300.000 an. (124)

Die kürzlich aktualisierte englischsprachige Version der Webpage orpha.net gibt die **Prävalenz** der HPP mit „unbekannt“ an, stellt allerdings berichtete Fallzahlen für die verschiedenen Krankheitskategorien zur Verfügung. Weitere Informationen bezüglich der Herkunft und / oder des Zeitbezugs der Daten sind auf der Homepage nicht verfügbar. Da Mornet als „Expert Reviewer“ aufgeführt ist, kann mit einer gewissen Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Daten aus seinen Forschungsarbeiten stammen. (125)

Die einzige Publikation, die Daten für Deutschland zur Verfügung stellt, stammt von Beck et al. aus dem Jahr 2009. Basierend auf einer internen Erhebung der Betroffeneninitiative Hypophosphatasie e.V. sowie einer ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) – Erhebung aus dem Jahr 2003, gehen die Autoren von einer Prävalenz bei Kindern unter 18 Jahren von 200 bis 270 Fällen aus. Daraus leiten die Autoren eine jährliche Inzidenz von 0,8/1.000.000 Kinder im Alter von 1-17 Jahren bzw. von 2,8/1.000.000 Kinder im Alter von unter einem Jahr ab. (91) Diese entspricht in etwa der o.g. Inzidenz an Neugeborenen in der Orpha.net-Quelle. (123)

Da es sich bei HPP um eine Erbkrankheit handelt, existieren kleine Gemeinschaften, in denen eine höhere Prävalenz festgestellt werden konnte. Hierzu zählt eine kanadische Mennoniten-Population, bei der die Prävalenz auf 1/2.500 Lebendgeburten geschätzt wird. (17)

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die aufgeführten Inzidenz- und Prävalenzraten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. In der Literatur finden sich zudem keine Aussagen zur durchschnittlichen Lebenserwartung von HPP-Patienten. Aufgrund der Vielfalt an klinischen Manifestationen der HPP dürfte es eine hohe Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Fällen geben.

Tabelle 3-7: Epidemiologie der Hypophosphatasie

Quelle	Inzidenz
Fraser, 1957 (8)	Schwere Fälle: 1/100.000 Lebendgeburten in Kanada
Beck et al., 2009 (91)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,8/1.000.000 Kinder (Alter: &lt; 1 Jahr) pro Jahr (2003)</li> <li>• 0,8/1.000.000 Kinder (Alter: 1-17 Jahre) pro Jahr (2003)</li> </ul>
Taketani et al., 2013 (46)	Perinatal schwere Form: 2-3/1.000.000 Geburten jährlich in Japan
Orphanet, 2015 (125)	Inzidenz bei Geburt: 0,21/100.000
Mornet et al., 2014 (75)	Schwere Fälle: 1/300.000 in Europa
Quelle	Prävalenz
Beck et al., 2009 (91)	Ca. 200 – 270 Kinder im Jahr 2009
Mornet et al., 2011b (75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Fälle: 1/300.000 in Europa</li> <li>• Milde Fälle: 1/6.370 in Europa</li> </ul>
Orphanet, 2015 (125)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perinatal-schwere Form: 140 Fälle</li> <li>• Pränatal-milde Form: 50 Fälle</li> <li>• Infantile Form: 90 Fälle</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kindliche Form: 130 Fälle</li> <li>• Adulte Form: 100 Fälle</li> <li>• Odonto-HPP: 150 Fälle</li> </ul>
Mornet, 2013 (126)	Schwere Form der HPP: 1/150.000 in Japan
<b>Quelle</b>	<b>Regionale Unterschiede</b>
Mornet et al., 2011 b (75)	Höhere Prävalenz in der kanadischen Mennoniten-Population: 1/2.500 Lebendgeburten

Wie ausgeführt, liegen Inzidenzraten für Deutschland nur aus der Veröffentlichung von Beck et al. aus dem Jahr 2009 vor. Um eine möglichst plausible Einschätzung zu den in Deutschland existierenden Fällen mit im Kindes- und Jugendalter-manifestierter HPP zu erlangen, wurde darauf aufbauend in Kombination mit Daten des Statistischen Bundesamtes ein Patientenmodell entwickelt. Dieses wird im Folgenden dargestellt.

Zur Ermittlung der deutschen Gesamtpopulation für das Modell wurden die demographischen Daten von DeStatis zu den Geburtskohorten von 1946 bis 2013 verwendet und mit der kombinierten Mortalitätsrate (Frauen und Männer) aus der Allgemeinen Sterbetafel für Deutschland 2010/2012 modelliert. (127) Beispielsweise beginnt die 1946er-Kohorte mit 921.677 Geburten; nach 17 Jahren beinhaltet diese Kohorte nur noch 916.698 Personen, da fast 5.000 Personen verstorben sind.

Um neu auftretende HPP-Fälle im Kindes- und Jugendalter zu schätzen, wurden die **Inzidenzen** aus der Beck et al. Publikation verwendet: (91)

- 0- 1 Jahr: 2,8/1.000.000 Kinder (95% CI nach Poisson: 0,3-10,2)
- > 1-17 Jahre: 0,8/1.000.000 Kinder (95% CI nach Poisson: 0,4-1,4)

Beispielsweise wird jedes der 921.677 Neugeborenen aus der 1946er-Kohorte mit einer Wahrscheinlichkeit von 2,8/1.000.000 in seinem ersten Lebensjahr an HPP erkranken. In den folgenden 17 Jahren erkranken die jeweils Überlebenden der Kohorte mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,8/1.000.000 an HPP. Im 18. Jahr, in diesem Fall 1964, fällt die Inzidenz auf 0, da es sich bei den ab diesem Zeitpunkt neu auftretenden Fällen nicht mehr um eine im Kindes- und Jugendalter manifestierte HPP handelt.

Für jede der Geburtskohorten von 1946 bis 2013 wurden die neuen HPP-Fälle wie oben dargestellt geschätzt. Zusammengefasst ergeben sich somit die folgenden Inzidenzen bei Kindern und Jugendlichen:

Tabelle 3-8: Inzidenz von im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP in Deutschland im Jahr 2013

Altersgruppe	Zahl der Kinder und Jugendlichen bzw. Geburten 2013	Inzidenzrate 1.000.000 /	Anzahl Neuerkrankungen / Jahr
> 1 bis 17 Jahre	12.147.064	0,8 (0,4-1,4)	9,7 (4,9-17)
0-1 Jahr	682.069	2,8 (0,3-10,2)	1,9 (0,2-7)

Für das Jahr 2013 kann somit von ca. **12 neuen HPP-Fällen bei Kindern und Jugendlichen** ausgegangen werden.

Da Beck et al. für die Schätzungen der beiden Inzidenzen jeweils 95% Konfidenzintervalle nach Poisson angeben, werden diese ebenfalls zur Schätzung der unteren und oberen Grenzen verwendet, um somit eine Spanne angeben zu können.

Die erwachsenen Patienten mit einer HPP umfassen die Fälle, bei denen die Erkrankung bereits im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert wurde und die sich nun im Erwachsenenalter befinden. Das Modell arbeitet mit der Annahme, dass es keine erhöhten Sterblichkeitsraten bei HPP-Patienten gibt, vielmehr werden die durchschnittlichen Mortalitätsraten basierend auf den Allgemeinen Sterbetafeln für Deutschland 2010/2012 angenommen. Die Literatur geht allerdings bei den perinatalen und infantilen Formen von einer stark erhöhten Mortalitätsrate aus, ohne diese jedoch näher zu beziffern. (91,128) Die angewendete Methodik im Modell führt vermutlich zu einer Überschätzung der Prävalenz.

Da ausschließlich die Geburtskohorten von 1946 bis 2013 verfügbar waren, welche rund 61,2 Millionen Deutsche repräsentieren, wurde die Population der erwachsenen Patienten mit einer im Kindes- oder Jugendalter manifestierten HPP entsprechend auf die deutsche Gesamtbevölkerung von rund 80,8 Millionen im Jahr 2013 skaliert. (129)

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP in Deutschland - skaliert auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2013

Altersgruppe	Basis	95%-Konfidenzintervall
≥ 18 Jahre mit im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP	1.064,64	464,01 – 2.210,49

> 1 bis 17 Jahre	124,57	48,88 – 282,59
0-1 Jahr	1,91	0,20 – 6,96

Basierend auf dem Modell ergeben sich somit etwa **1.191 Patienten** in Deutschland, die an einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP erkrankt sind.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP in Deutschland sind aufgrund der vorliegenden Daten mit Unsicherheit behaftet.

Hinsichtlich einer möglichen Änderung der Inzidenz und Prävalenz liegen keine Daten vor. Da es sich bei HPP um eine Erbkrankheit handelt und exogene Risikofaktoren keine Rolle für den Ausbruch der Erkrankung spielen, kann von einer im Rahmen des Unsicherheitsbereichs gleichbleibenden Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung ausgegangen werden. Welchen Einfluss eine erhöhte Wahrnehmung der behandelten Ärzte für diese Erkrankung ausübt, lässt sich nicht beurteilen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Asfotase alfa (Strensiq®)	1.191 (511,74 – 2.618,45)	1.030 (442,66 – 2.264,96)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Ausgehend von den Ergebnissen des Patientenmodells wird von 1.191 Patienten in Deutschland, die an einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP erkrankt sind und somit unter das Strensiq®-Label fallen, ausgegangen. Unter Annahme des 95%-Konfidenzintervalls ergibt sich eine Spanne von 512 bis 2.619 Patienten in der Zielpopulation.

Der Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Bei einer Gesamtbevölkerungsanzahl von 80.767.463 im Jahr 2013 (129) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 69.861.000 im Jahr 2013 (130) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 86,5%.

Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich die Anzahl der **GKV-Patienten in der Zielpopulation zu 1.030 Patienten**. Die Spanne reicht hier von 443 bis 2.265 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Berechnung / Marktforschung	Wert / Anzahl	Quelle
1	Bevölkerung in Deutschland in 2013	80.767.463	Statistisches Bundesamt (129)
2	Prävalenz der im Kindesalter manifestierten HPP in Deutschland	1.191 (511,74 – 2.618,45)	Eigene Berechnungen basierend auf den Inzidenzraten von Beck et

			al., 2009 (91)
4	Versicherte in der GKV 2013	69.861.000	BMG, 2015 (130)
3	Prävalenz im Kindesalter manifestierter HPP in der GKV	1.030 (442,66 – 2.264,96)	

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 0-5 Jahre</b>	Erheblich	17
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 6-12 Jahre</b>	Beträchtlich	42
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 13-17 Jahre</b>	Nicht quantifizierbar	50
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: ≥ 18 Jahre</b>	Nicht quantifizierbar	921

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Strensiq® behandelte Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant, das Ausmaß ist jedoch in den verschiedenen aufgeführten Patientengruppen zu differenzieren. Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Anzahl der Patienten in der GKV in den jeweiligen Alterssubgruppen wurde auf Basis des Patientenmodells ermittelt. Die Daten wurden anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2013 skaliert. In einem dritten Schritt wurde ausgehend von einem GKV-Anteil in Höhe von 86,5% die Anzahl der HPP-Patienten in der jeweiligen Altersgruppe in der GKV ermittelt.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, sind die Daten zur Inzidenz und Prävalenz und somit auch sämtliche darauf aufbauenden Analysen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Da in dem Modell von den Sterberaten der Normalbevölkerung ausgegangen worden ist, stellen die ausgeführten Zahlen zur Zielpopulation in der GKV vermutlich eine Überschätzung da.

Zusammenfassend wies die Strensiq®-Therapie von HPP-Patienten im Alter von **0 bis 5 Jahren** als quantitative Evidenz der Studien einen erheblichen Zusatznutzen nach (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Unter der Therapie konnte ein erheblicher Überlebensvorteil erzielt werden. Zudem führte die Behandlung mit Asfotase Alfa auch zu einer bedeutenden Verbesserung des Überlebens ohne invasive und sonstige künstliche Beatmung im Vergleich mit unbehandelten Verlaufskontrollpatienten. Patienten ohne Therapie weisen allgemein höhere Sterblichkeitsraten (50 % der infantilen HPP-Patienten sterben), Atembeschwerden/Atemversagen, Anfälle, Gedeihstörungen und Komplikationen der Skelettentwicklung aufgrund von Knochen-Untermaneralisierung auf. (1–3)

Zusammenfassend wies die Strensiq®-Therapie von HPP-Patienten im Alter von **6 bis 12 Jahren** als quantitative Evidenz der Studien einen beträchtlichen Zusatznutzen nach (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Die Therapie führte zu bedeutsamen Verbesserungen im Bereich der Knochenmineralisierung, so dass statistisch signifikante Verbesserungen des Schweregrades von Rachitis (RGI-C und RSS) nachgewiesen werden konnten. Zudem konnte eine erhebliche Verbesserung des Gehvermögens gemessen werden.

Für die Altersgruppen **13 bis 17 Jahren** und **18 Jahre und älter** ist das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der limitierten Datenlage und der fehlenden statistischen Signifikanz als „nicht quantifizierbar“ einzustufen.

Schlussbemerkung:

Die Aussagen klinischer Experten lassen allerdings darauf schließen, dass die basierend auf dem Patientenmodell ermittelten Zahlen in Abschnitt 0 und 3.2.4 als zu hoch angesehen werden können. Aufgrund der dargestellten hohen Variabilität im Phänotyp der Erkrankung wird die Behandlungsbedürftigkeit individuell vom behandelten Arzt entschieden. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer schweren infantilen Form der HPP sowie Patienten mit fortgeschrittenen Knochenmanifestationen der Erkrankung einer Therapie mit Strensiq<sup>®</sup> zugeführt werden.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

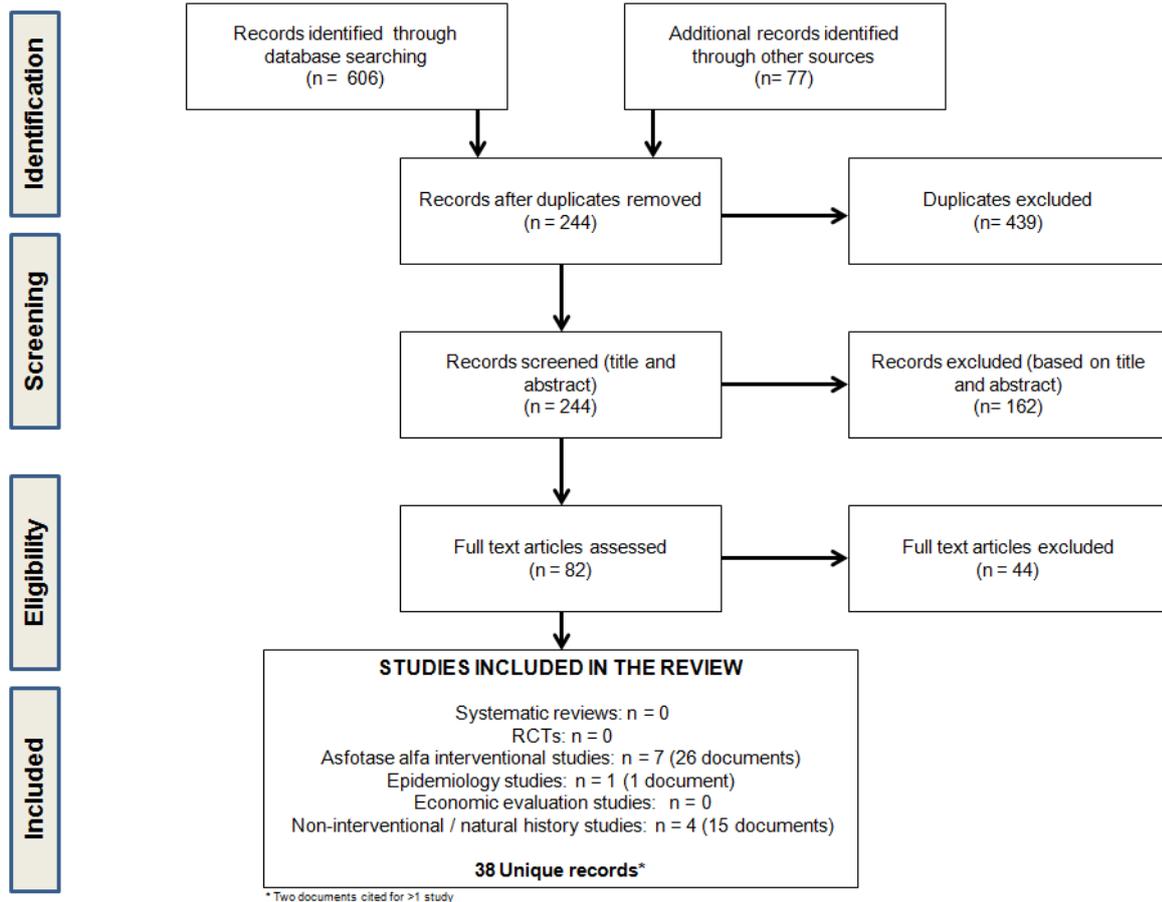
*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 sind das Ergebnis eines allgemeinen Literaturüberblicks sowie des im Laufe der Jahre bei der Entwicklung eines HPP-Medikaments gesammelten Wissens des pharmazeutischen Unternehmers. Zudem wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) mit einem vorab definierten Protokoll und Kriterien für den Studienein- und -ausschluss durchgeführt. Wie für diesen Abschnitt des Dossiers vorgesehen, war die SLR in erster Linie auf die Gewinnung von Informationen zur Epidemiologie der HPP ausgerichtet. Die Details zu den Suchstrategien, Suchbegriffen, Datenbanken und anderen durchsuchten Quellen sind in dem SLR-Protokoll und Abschlussbericht weiter ausgeführt. (131,132) Die Suche in den elektronischen Datenbanken wurde zwischen dem 28. Juli und 1. August durchgeführt. Die Quellen und Datenbanken, die für die Suche herangezogen wurden, sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3-13: Verwendete Ressourcen zur Identifizierung geeigneter Quellen

Datenbank oder Informationsquelle	Interface oder URL
MEDLINE and MEDLINE In Process	ProQuest Dialog
EMBASE and EMBASE Alert	ProQuest Dialog
DH-DATA: Health Administration, Medical Toxicology & Environmental Health	ProQuest Dialog
Current Controlled Trials MetaRegister [This service was under review as of 3 March 2015; researchers were directed to the WHO trial search portal for studies worldwide and the UK Clinical Trial Gateway]	<a href="http://www.isrctn.com">http://www.isrctn.com</a>
ClinicalTrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	<a href="http://www.who.int/ictrp/en/">http://www.who.int/ictrp/en/</a>
UK Clinical Trials Gateway	<a href="http://www.ukctg.nihr.ac.uk">http://www.ukctg.nihr.ac.uk</a>
EU Clinical Trials Registry	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/</a>
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Cochrane Library - Cochrane Reviews	Cochrane Library/Wiley InterScience
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/">http://www.crd.york.ac.uk/</a>
New York Academy of Medicine Grey Literature Report	<a href="http://www.greylit.org">http://www.greylit.org</a>
National Library of Medicine Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">http://www.ncbi.nlm.nih.gov</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a>

Datenbank oder Informationsquelle	Interface oder URL
CEA Registry	<a href="https://research.tufts-nemc.org/cear4/">https://research.tufts-nemc.org/cear4/</a>
New Drugs Online	<a href="http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/">http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/</a>
NHS National Institute for Health Research (NIHR), including HTA programme	<a href="http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta">http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta</a>
International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network)	<a href="http://euroscan.org.uk/">http://euroscan.org.uk/</a>
National Information Centre of Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR)	<a href="http://www.nlm.nih.gov/nichsr/">http://www.nlm.nih.gov/nichsr/</a>
NIH US National Library of Medicine	<a href="http://vsearch.nlm.nih.gov">http://vsearch.nlm.nih.gov</a>
General Search of Royal Society of Medicine e-journal & book collections	EBSCO
Alexion Pharmaceuticals Inc	Vom Sponsor zur Verfügung gestellte Informationen
Allgemeine Schreibtisch- und Handrecherche	Review of references cited in papers; general Google searches



### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. 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>
3. 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](http://www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html)
4. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. open bone journal2 [Internet]. März 2009;1:8–15. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190594>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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;
10. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijin 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.

11. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic 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>
12. 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>
13. 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>
14. Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, u. a. Calcific periartthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* [Internet]. April 2014 [zitiert 19. August 2014];29(4):929–34. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123110>
15. Weinstein RS, Whyte MP. Heterogeneity of adult hypophosphatasia. Report of severe and mild cases. *Arch Intern Med* [Internet]. Mai 1981;141(6):727–31. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7235780>
16. Seefried L, Genest F, Hofmann C, v.d. Assen S, Rudert M, Jakob F. Adult hypophosphatasia: clinical presentation and diagnostic findings. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014;29(Suppl 1). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>
17. 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>
18. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol* [Internet]. 1. März 2002 [zitiert 10. September 2014];17(3):222–4. Verfügbar unter: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/088307380201700314>
19. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* [Internet]. Februar 2009 [zitiert 19. August 2014];25(2):217–23. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769927>
20. 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.
21. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli L V. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. September 1979 [zitiert 27. August 2014];58(5):329–47. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/481194>

22. Whyte MP, Murphy W a, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* [Internet]. April 1982;72(4):631–41. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7072744>
23. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J bone Miner Res* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 19. August 2014];24(6):1132–4. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19113923>
24. Stevenson D a, Carey JC, Coburn SP, Ericson KL, Byrne JLB, Mumm S, u. a. Autosomal recessive hypophosphatasia manifesting in utero with long bone deformity but showing spontaneous postnatal improvement. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. September 2008 [zitiert 19. August 2014];93(9):3443–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2567856&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Januar 1984 [zitiert 27. August 2014];63(1):12–24. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6690884>
26. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega J a, Ryan LM, Ericson KL, u. a. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res* [Internet]. Oktober 2011 [zitiert 19. August 2014];26(10):2389–98. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713987>
27. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. September 1986 [zitiert 10. September 2014];68(7):981–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3745261>
28. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* [Internet]. Januar 1990;65(1):130–1. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1792382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, Busse B, Koehne T, Seitz S, u. a. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia--a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. Oktober 2011 [zitiert 19. August 2014];22(10):2667–75. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21267545>
30. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, u. a. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* [Internet]. Juni 2007 [zitiert 19. August 2014];40(6):1655–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395561>
31. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers R a. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; Mai 2013 [zitiert 24. Juli 2014];54(1):21–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352924>

32. 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>
33. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, Earl J, Chaitow J, Pitt J, u. a. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 10. September 2014];33 Suppl 3:S25–33. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049532>
34. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, u. a. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Januar 2009 [zitiert 19. August 2014];4:6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2654544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Arun R, Khazim R, Webb JK, Burn J. Scoliosis in association with infantile hypophosphatasia: a case study in two siblings. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 15. August 2005;30(16):E471–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103841>
36. Agarwal RP, Sharma DK, Upadhyay VK, Goel SP, Gupta P, Singh R. Hypophosphatasia. *Indian Pediatr* [Internet]. Dezember 1991 [zitiert 10. September 2014];28(12):1518–20. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1819578>
37. Auron A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatr Nephrol* [Internet]. August 2005 [zitiert 19. August 2014];20(8):1143–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973529>
38. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* [Internet]. Mai 1997 [zitiert 9. September 2014];130(5):825–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9152296>
39. Litmanovitz, Reish O, Dolfon T, Arnon S, Regev R, Grinshpan G, u. a. Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. Februar 2002 [zitiert 10. September 2014];25(1):35–40. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999978>
40. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, Sakai N, Cai G, u. a. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Dezember 1996 [zitiert 9. September 2014];81(12):4458–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8954059>
41. Brenner RL, Smith JL, Cleveland WW, Bejar RL, Lockhart WS. Eye signs of hypophosphatasia. *Arch Ophthalmol* [Internet]. Mai 1969 [zitiert 10. September 2014];81(5):614–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4305610>
42. Moore C a, Ward JC, Rivas ML, Magill HL, Whyte MP. Infantile hypophosphatasia: autosomal recessive transmission to two related sibships. *Am J Med Genet* [Internet]. Mai 1990;36(1):15–22. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2333903>

43. El-Gharbawy AH, Peeden JN, Lachman RS, Graham JM, Moore SR, Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A* [Internet]. Januar 2010 [zitiert 27. August 2014];152A(1):169–74. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2799546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Silva I, Castelão W, Mateus M, Branco JC. Childhood hypophosphatasia with myopathy: clinical report with recent update. *Acta Reum Port* [Internet]. 2012;37(1):92–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781519>
45. Chuck a J, Pattrick MG, Hamilton E, Wilson R, Doherty M. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Juli 1989 [zitiert 10. September 2014];48(7):571–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1003818&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child* [Internet]. März 2014 [zitiert 19. August 2014];99(3):211–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276437>
47. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux F, Pettifor J, Juppner H, Herausgeber. *Pediatric Bone*. 2. Aufl. Elsevier; 2012. S. 771–94.
48. Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, u. a. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; Februar 2011 [zitiert 23. September 2014];56(2):166–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2010.161>
49. Whyte MP, Essmyer K, Geimer M, Mumm S. Homozygosity for TNSALP mutation 1348c>T (Arg433Cys) causes infantile hypophosphatasia manifesting transient disease correction and variably lethal outcome in a kindred of black ancestry. *J Pediatr* [Internet]. Juni 2006 [zitiert 9. September 2014];148(6):753–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769381>
50. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.
51. Sims N a, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep* [Internet]. 8. Januar 2014 [zitiert 24. März 2015];3(August 2013):481. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3899560&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Nakamura H. Morphology , Function , and Differentiation of Bone Cells. *J Hard Tissue Biol*. 2007;16(1):15–22.
53. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. November 2008 [zitiert 9. Juli 2014];3 Suppl 3:S131–9. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3152283&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

54. Anderson H, Garimella R, Tague S. The Role of Matrix Vesicles in Growth Plate Development and Biomineralization. *Front Biosci.* 2005;10:822–37.
55. Orimo H. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):4–12.
56. Jansen S, Perrakis A, Ulens C, Winkler C, Andries M, Joosten RP, u. a. Structure of NPP1, an ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase involved in tissue calcification. *Structure* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;20(11):1948–59. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2012.09.001>
57. Ciancaglini P, Yadav MC, Simão AMS, Narisawa S, Pizauro JM, Farquharson C, u. a. Kinetic analysis of substrate utilization by native and TNAP-, NPP1-, or PHOSPHO1-deficient matrix vesicles. *J Bone Miner Res* [Internet]. April 2010 [zitiert 24. März 2015];25(4):716–23. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3153326&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
58. Huesa C, Yadav MC, Finnillä M a J, Goodyear SR, Robins SP, Tanner KE, u. a. PHOSPHO1 is essential for mechanically competent mineralization and the avoidance of spontaneous fractures. *Bone.* 2011;48(5):1066–74.
59. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. März 2008 [zitiert 22. September 2014];22(1):113–27. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328985>
60. Whyte MP. Hypophosphatasia: Nature’s Window on Alkaline Phosphatase Function in Humans. In: Bilezikian J, Raisz L, Martin T, Herausgeber. *Principles of Bone Biology.* Academic Press, Inc.; 2008. S. 1573–98.
61. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. März 2010 [zitiert 19. August 2014];1192:190–200. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392236>
62. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, u. a. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep* [Internet]. Januar 2013 [zitiert 27. August 2014];11:17–24. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755558&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):508–15.
64. Beck C, Morbach H, Richl P, Stenzel M, Girschick HJ. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int* [Internet]. Januar 2009 [zitiert 23. September 2014];29(3):229–38. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821074>

65. Pope JC, Trusler L, Klein A, Walsh W, Yared A, Brock J. The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. *J Urol.* 1996;156(June 1994):709–12.
66. Utsch B, Brun-Heath I, Staatz G, Gravou-Apostolatou C, Karle S, Jacobs U, u. a. Infantile hypophosphatasia due to a new compound heterozygous TNSALP mutation - functional evidence for a hydrophobic side-chain? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. Januar 2009 [zitiert 19. August 2014];117(1):28–33. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18523927>
67. Chou Y-Y, Ou H-Y, Wu T-J, Tsai S-C, Lin S-J, Yu EH. Hypophosphatasia in Taiwan: report of two cases. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. Elsevier; März 2005 [zitiert 19. August 2014];21(3):134–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875439>
68. Stoll C, Fischbach M, Terzic J, Alembik Y, Vuillemin MO, Mornet E. Severe hypophosphatasia due to mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene. *Genet Couns* [Internet]. Januar 2002 [zitiert 9. September 2014];13(3):289–95. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416636>
69. 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* [Internet]. Juli 2011 [zitiert 19. August 2014];100(7):e43–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342251>
70. Buren M van. Nephroquiz for the Beginner: A Stony History. *Nephrol Dial Transpl.* 2000;(15):551–3.
71. Tuchman S. Disorders of mineral metabolism in the newborn. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10:133–41.
72. Hofmann C, Liese J, Schwarz T, Kunzmann S, Wirbelauer J, Nowak J, u. a. Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; Juli 2013 [zitiert 19. August 2014];55(1):150–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454488>
73. Mornet E, Beck C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* [Internet]. März 2011 [zitiert 23. September 2014];19(3):1–5. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3061990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Mornet E. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database. Laboratoire SESEP. Last update: December 6, 2014. [Internet]. Verfügbar unter: [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)
75. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* [Internet]. Mai 2011 [zitiert 11. September 2014];75(3):439–45. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488855>

76. Millán JL. Alkaline phosphatases: structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signal* [Internet]. Juni 2006 [zitiert 14. September 2014];2(2):335–41. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2254479&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
77. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrlic 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.
78. Harper MC. Metabolic bone disease presenting as multiple recurrent metatarsal fractures: a case report. *Foot Ankle* [Internet]. 1. Februar 1989 [zitiert 10. September 2014];9(4):207–9. Verfügbar unter: <http://fai.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/107110078900900412>
79. Kwek E, Koh J, Howe T. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med.* 2008;359:317.
80. Iida K-I, Fukushi J-I, Fujiwara T, Oda Y, Iwamoto Y. Adult hypophosphatasia with painful periarticular calcification treated with surgical resection. *J Bone Miner Metab* [Internet]. November 2012 [zitiert 19. August 2014];30(6):722–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167380>
81. Anderton JM. Orthopaedic problems in adult hypophosphatasia: a report of two cases. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. Februar 1979 [zitiert 10. September 2014];61(1):82–4. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/422640>
82. Lynch CD, Ziada HM, Buckley LA, O’Sullivan VR, Aherne T, Aherne S. Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports. *J Oral Rehabil* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 9. September 2014];36(6):462–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422434>
83. Grewal PS, Gupta KP. Prosthetic rehabilitation of a young patient with hypophosphatasia: a review and case report. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 1. Januar 2012 [zitiert 19. August 2014];3(1):74–7. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3341764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
84. Caliper Database. Alkaline Phosphatase Reference Intervals [Internet]. [www.caliperdatabase.com](http://www.caliperdatabase.com). 2013 [zitiert 1. Januar 2015]. Verfügbar unter: [http://www.caliperdatabase.com/cdb/controller?op=menu\\_reference\\_intervals&sm=0](http://www.caliperdatabase.com/cdb/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0)
85. Colantonio D a, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner A a, u. a. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* [Internet]. Mai 2012 [zitiert 23. Dezember 2014];58(5):854–68. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371482>
86. Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. *J Clin Invest* [Internet]. August 1985 [zitiert 10. September 2014];76(2):752–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=423894&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

87. Singer F, Krane S. Paget's Disease of Bone. In: Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders. 1998. S. 545–605.
88. Data on File. Clinical Study Report. Study ENB-011-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
89. Whyte MP, Leelawattana R, Reinus WR, Yang C, Mumm S, Novack D V. Acute severe hypercalcemia after traumatic fractures and immobilization in hypophosphatasia complicated by chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 9. September 2014];98(12):4606–12. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134972>
90. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA [Internet]. 4. Februar 2009 [zitiert 26. September 2014];301(5):513–21. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190316>
91. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, u. a. [Hypophosphatasia]. Klin Pädiatrie [Internet]. 2009 [zitiert 23. September 2014];221(4):219–26. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629901>
92. 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>
93. Wendling D, Jeannin-Louys L, Kremer P, Fellmann F, Toussirot E, Mornet E. Adult hypophosphatasia. Current aspects. Joint Bone Spine [Internet]. März 2001 [zitiert 10. September 2014];68(2):120–4. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11324927>
94. Sorensen E, Flodgaard H. Adult hypophosphatasia. Acta Med Scand [Internet]. Mai 1975 [zitiert 10. September 2014];197(5):357–60. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167553>
95. Taljanovic MS, Jones MD, Ruth JT, Benjamin JB, Sheppard JE, Hunter TB. Fracture fixation. Radiographics [Internet]. 2003 [zitiert 16. Januar 2015];23(6):1569–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615566>
96. Holt G, Smith R, Duncan K, Finlayson DF, Gregori a. Early mortality after surgical fixation of hip fractures in the elderly: an analysis of data from the scottish hip fracture audit. J Bone Joint Surg Br. 2008;90(10):1357–63.
97. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, u. a. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;12(1):105. Verfügbar unter: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/105>
98. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. Injury [Internet]. Elsevier Ltd; Juni 2012 [zitiert 11. September 2014];43(6):676–85. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683355>

99. Althausen PL, Hak DJ. Lower extremity traction pins: indications, technique, and complications. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2002;31:43–7.
100. Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:2032–48; quiz 2049.
101. Fearon J a. Evidence-Based Medicine: Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014;133:1261–75. Verfügbar unter: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006534-201405000-00036>
102. Kabbani H, Raghuveer TS. Craniosynostosis. *American Family Physician*. 2004. S. 2863–70.
103. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: Apropos of 306 transcranial procedures. *Child's Nerv Syst*. 2008;24:1421–30.
104. Gliemroth J, Käsbeck E, Kehler U. Ventriculocisternostomy versus ventriculoperitoneal shunt in the treatment of hydrocephalus: A retrospective, long-term observational study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;122:92–6.
105. Demirbilek H, Alanay Y, Alikışifoğlu A, Topçu M, Mornet E, Gönç N, u. a. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. März 2012 [zitiert 9. September 2014];4(1):34–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3316461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
106. Chang K-C, Lin P-H, Su Y-N, Peng SS-F, Lee N-C, Chou H-C, u. a. Novel heterozygous tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) gene mutations causing lethal perinatal hypophosphatasia. *J Bone Miner Metab* [Internet]. Januar 2012 [zitiert 19. August 2014];30(1):109–13. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638016>
107. Coburn S, Mahuren J, Jain M, Zubovic Y, Wortsman J. Alkaline phosphatase (EC 3.1.3.1) in serum is inhibited by physiological concentrations of inorganic phosphate. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. November 1998 [zitiert 23. September 2014];83(11):3951–7. Verfügbar unter: <http://jcem.endojournals.org/cgi/doi/10.1210/jc.83.11.3951>
108. Wenkert D, Podgornik M, Coburn S, Ryan L, Mumm S, Whyte M. Dietary phosphate restriction therapy for hypophosphatasia: preliminary observations. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 1):S384.
109. Deeb AA, Bruce SN, Morris AA, Cheetham TD. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment. *Acta Paediatr* [Internet]. Juni 2000 [zitiert 9. September 2014];89(6):730–3. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914973>
110. Sutton R, Mumm S, Coburn S, Ericson K, Whyte M. „Atypical femoral fractures“ during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* [Internet]. Mai 2012 [zitiert 19. August 2014];27(5):987–94. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322541>

111. Plecko B, Stöckler S. Vitamin B6 dependent seizures. *Can J Neurol Sci* [Internet]. August 2009 [zitiert 29. September 2014];36 Suppl 2:S73–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760909>
112. De Roo MG a, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, u. a. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab* [Internet]. Elsevier Inc.; März 2014 [zitiert 10. September 2014];111(3):404–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100244>
113. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, u. a. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):48–60.
114. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* [Internet]. November 1999;25(5):603–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574582>
115. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, u. a. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Januar 2006 [zitiert 9. September 2014];1:24. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1533806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
116. U.S. Food and Drug Administration. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs [Internet]. 2007. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm089162.pdf>
117. Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, Sistla R, Naidu VGM, Talla V, u. a. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets* [Internet]. 2013;12:349–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876224>
118. Michaud L, Coopman S, Guimber D, Sfeir R, Turck D, Gottrand F. Percutaneous gastrojejunostomy in children: efficacy and safety. *Arch Dis Child*. 2012;97:733–4.
119. Iguchi T, Shirabe K, Inoue K, Ito S, Ohga T, Nozoe T, u. a. Impact of high preoperative steroid doses on postoperative complications among patients on prolonged preoperative steroid therapy. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013;104(12):499–506.
120. Bağış B, Baltacıoğlu E, Aydoğan E, Tamam E. Prosthetic rehabilitation of hypophosphatasia: a case report. *Cases J* [Internet]. Januar 2008 [zitiert 19. August 2014];2:7626. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2769366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
121. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:22–38.

122. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19:119–30.
123. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases : Bibliographic data. *Orphanet Rep Ser [Internet].* 2015;(1):1–55. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
124. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet [Internet].* April 2014 [zitiert 23. September 2014];22(4):1–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921539>
125. Orphanet. Hypophosphatasia [Internet]. 2015. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=hypophosphatasia](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=hypophosphatasia)
126. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Clin Rev Bone Miner Metab [Internet].* 24. Mai 2013 [zitiert 23. September 2014];11(2):71–7. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9140-7>
127. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Zusammenfassende Übersichten Eheschließungen, Geborene und Gestorbene [Internet]. 2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Eheschliessungen/Tabelle/EheschliessungenGeboreneGestorbene.html>
128. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* Januar 2007 [zitiert 23. September 2014];2(40). Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2164941&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
129. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag [Internet]. 2015 [zitiert 20. August 2015]. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=DBBEB34AC350401B9683B2D1940089B4.tomcat\\_GO\\_1\\_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1440168685335&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnung](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=DBBEB34AC350401B9683B2D1940089B4.tomcat_GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1440168685335&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnung)
130. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - [Internet]. 2015. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2015.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf)
131. Bottomley J. Asfotase alfa in hypophosphatasia. Search protocol for a systematic literature review to inform NICE and GBA assessment. Approved 23 February 2015. Prepared for Alexion Pharmaceuticals Inc. 2015.
132. Bottomley J. Systematic Literature Review. Asfotase Alfa in Hypophosphatasia. August 2015. Prepared for Alexion Pharmaceuticals Inc. 2015.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 0-5 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche oder 1 mg / kg Körpergewicht/ 6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)	1
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 6-12 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche oder 1 mg / kg Körpergewicht/ 6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)	1
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 13-17 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 1 mg / kg Körpergewicht/ 6x pro Woche	312 (Injektion 6x wöchentlich) <sup>c</sup>	1
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: ≥ 18 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 1 mg / kg Körpergewicht/ 6x pro Woche	312 (Injektion 6x wöchentlich) <sup>c</sup>	1
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <sup>a</sup>	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Aufgrund des Status<sup>c</sup> eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p>				

b: Basierend auf der Annahme, dass das Jahr 52 Wochen hat.

c: In den Altersgruppen 13-17 Jahre sowie  $\geq 18$  Jahre wird von einem Durchschnittsgewicht von über 40 kg ausgegangen, so dass hier nur von dem 1 mg / kg Körpergewicht / 6x die Woche-Applikationsschema ausgegangen wird..

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für Strensiq<sup>®</sup> wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 3. Dezember 2008 nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Die Dosierung von Strensiq<sup>®</sup> liegt bei 6 mg / kg Körpergewicht / Woche. Für Strensiq<sup>®</sup> werden zwei mögliche Dosierungsschemata empfohlen: In der ersten Variante liegt die empfohlene Dosierung von Strensiq<sup>®</sup> bei 2 mg / kg Körpergewicht bei einer subkutanen Verabreichung 3 x die Woche. In der zweiten Variante liegt die empfohlene Dosierung von Strensiq<sup>®</sup> bei 1 mg / kg Körpergewicht bei einer subkutanen Verabreichung 6 x die Woche. Auf das Jahr gerechnet ergeben sich somit in Abhängigkeit des gewählten Dosierungsschemas 156 bis 312 Behandlungen pro Jahr.(1)

Die patientenfreundlichere Dosierung bei einer dreimaligen Applikation pro Woche ist bei Patienten mit einem Gewicht bis zu einschließlich 39 kg möglich. Bei Patienten, die über 40 kg wiegen, sollte zum Dosierungsschema 1 mg / kg Körpergewicht bei sechsmaliger Applikation pro Woche übergegangen werden, da andernfalls zwei Injektionen pro Applikation notwendig wären und der Vorteil aus Patientensicht somit fraglich ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 0-5 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche oder 1 mg / kg Körpergewicht / 6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 6-12 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche oder 1 mg / kg Körpergewicht / 6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 13-17 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 1 mg / kg Körpergewicht / 6x pro Woche <sup>b)</sup>	312 (Injektion 6x wöchentlich) <sup>b)</sup>
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: ≥ 18 Jahre</b>	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 1 mg / kg Körpergewicht / 6x pro Woche <sup>b)</sup>	312 (Injektion 6x wöchentlich) <sup>b)</sup>
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <sup>a</sup>	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>b: In den Altersgruppen 13-17 Jahre sowie ≥ 18 Jahre wird von einem Durchschnittsgewicht von über 40 kg ausgegangen, so dass hier nur von dem 1 mg / kg Körpergewicht / 6x die Woche-Applikationsschema ausgegangen wird.</p>			

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 0-5 Jahre</b>	156	19,28 mg  1 Durchstechflasche à 28 mg <sup>c</sup>	3.007,68 mg  156 Durchstechflaschen à 28 mg (4.368 mg)
		312	9,64 mg  1 Durchstechflasche à 18 mg <sup>c</sup>	3.007,68 mg  312 Durchstechflaschen à 18 mg (5.616 mg)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 6-12 Jahre</b>	156	50,2 mg  1 Durchstechflasche à 80 mg <sup>c</sup>	7.831,20 mg  156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)
		312	25,1 mg  1 Durchstechflasche à 28 mg <sup>c</sup>	7.831,20 mg  312 Durchstechflaschen à 28 mg (8.736 mg)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 13-17 Jahre</b>	312	56,07 mg  1 Durchstechflasche à 80 mg <sup>c</sup>	17.493,84 mg  312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: ≥ 18 Jahre</b>	312	76,45 mg  1 Durchstechflasche à 80 mg <sup>c</sup>	23.852,40 mg  312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

bestimmt. <sup>a</sup>				
<p>a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wurden die folgenden Durchschnittsgewichte je Patientengruppe basierend auf den Studiendaten angenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten 0-5 Jahre: 9,64 kg</li> <li>• Patienten 6-12 Jahre: 25,10 kg</li> <li>• Patienten 13-17 Jahre: 56,07 kg</li> <li>• Patienten ≥ 18 Jahre: 76,45 kg</li> </ul> <p>c: Verwurf wird berücksichtigt.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Behandlung mit Strensiq<sup>®</sup> wird mittels einer subkutanen Injektion verabreicht. Die zu verabreichende Menge orientiert sich am Körpergewicht des Patienten. Die folgenden zwei Dosierungsschemata werden empfohlen: (1)

- 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche oder
- 1 mg / kg Körpergewicht/ 6x pro Woche.

Aufgrund der geringeren Anzahl an benötigten Injektionen pro Woche ist das Dosierungsschema 2 mg / kg Körpergewicht / 3x pro Woche als insgesamt patientenfreundlicher einzustufen. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern spielt die geringere Anzahl an benötigten Injektionen eine wichtige Rolle für die Compliance. Hingegen ist das Dosierungsschema 1 mg / kg Körpergewicht / 6x pro Woche aufgrund des geringeren Verwurfs wirtschaftlicher.

Wie bei den klinischen Symptomen der HPP in Abschnitt 3.2.1.1 beschrieben, leiden HPP-Patienten häufig an Gedeihstörungen, Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken sowie Kleinwuchs. (2–43) Hinzu kommen erhebliche Deformitäten des Skeletts und verkürzte Gliedmaßen. Die Patienten sind häufig kleiner und leichter als die Normalbevölkerung. Eine normale Körpergröße wird meist nur von den Patienten erreicht, bei denen sich die Erkrankung später manifestiert und eine mildere Verlaufsform annimmt.

Zur Ermittlung des Verbrauchs pro Gabe wurde das durchschnittliche Körpergewicht pro Patientengruppe aus Daten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-010-10 sowie ENB-009-10 ermittelt. Daten von Patienten, die an einer im Erwachsenenalter manifestierten HPP litten oder einen unbekanntem Phänotyp aufwiesen,

wurden ausgeschlossen. Daraus ergeben sich folgende Durchschnittsgewichte pro Patientengruppe:

- Patienten 0-5 Jahre: 9,64 kg
- Patienten 6-12 Jahre: 25,10 kg
- Patienten 13-17 Jahre: 56,07 kg
- Patienten  $\geq$  18 Jahre: 76,45 kg

Die durchschnittlichen Studiengewichte verdeutlichen, dass insbesondere junge Patienten, die an einer schweren Form der HPP leiden, wesentlich leichter sind als die deutsche Durchschnittsbevölkerung, während bei den Erwachsenen ein Normalgewicht gemessen worden ist. Basierend auf diesen Daten erscheint es daher gerechtfertigt, im Folgenden von den in den Studien gemessenen Durchschnittsgewichten auszugehen.

Die patientenfreundliche Applikation (3 x/Woche) ist bis zu einem Gewicht von einschließlich 40 kg möglich. Bei Patienten, die über 40 kg wiegen, sollte zum Dosierungsschema 1 mg / kg Körpergewicht bei sechsmaliger Applikation pro Woche übergegangen werden, da andernfalls zwei Injektionen pro Applikation notwendig wären und der Vorteil aus Patientensicht somit fraglich ist.

Daraus ergibt sich, dass in der Patientengruppe 13-17 Jahre sowie bei den Erwachsenen nur noch das Dosierungsschema 1 mg / kg Körpergewicht / 6 x die Woche angewendet wird (=312 Applikationen pro Jahr), da die Patienten in diesen Altersgruppen im Durchschnitt über 40 kg wiegen.

Strensiq® wird in Durchstechflaschen mit 18 mg, 28 mg, 40 mg und 80 mg Dosierungen eingeführt. Laut Fachinformation ist jede Durchstechflasche nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt, so dass Verwurf zu berücksichtigen ist. (1)

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben.*

*Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112908  AVP: 22.249,23 Euro	20.977,38 Euro  [1.270,08 Euro; 1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112937  AVP: 34.604,28 Euro	32.626,83 Euro  [1.975,68 Euro; 1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112966  AVP: 49.430,35Euro	46.606,18 Euro  [2.822,40 Euro; 1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112989  AVP: 98.850,57 Euro	93.204,00 Euro  [5.644,80 Euro; 1,77 Euro]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Apothekenverkaufspreis wurde der Lauertaxe (<http://taxe.lauerfischer.de/Taxe/taxe/aspcx>) entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreise (ApU) zur Markteinführung von Strensiq® stellen sich wie folgt dar:

- Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 18.144,00 Euro
- Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 28.224,00 Euro

- Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 40.320,00 Euro
- Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 80.640,00 Euro

Strensiq® ist nicht über den Großhandel beziehbar, so dass keine Großhandelszuschläge anfallen. Daraus resultieren unter Einbezug der Apothekenzuschläge (3 % auf den Apothekeneinkaufspreis zuzüglich 8,35 Euro zuzüglich 16 Cent zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes) und der gesetzlichen Mehrwertsteuer folgende Apothekenverkaufspreise:

- Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 22.249,23 Euro
- Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 34.604,28 Euro
- Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 49.430,35 Euro
- Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 98.850,57 Euro

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7% auf den Herstellerabgabepreis (18.144,00 Euro) nach §130a Abs. 1 SGB V: 1.270,08 Euro (pro Packung 12 Durchstechflaschen à 18 mg)
- Herstellerrabatt von 7% auf den Herstellerabgabepreis (28.224,00 Euro) nach §130a Abs. 1 SGB V: 1.975,68 Euro (pro Packung 12 Durchstechflaschen à 28 mg)
- Herstellerrabatt von 7% auf den Herstellerabgabepreis (40.320,00) nach §130a Abs. 1 SGB V: 2.822,40 Euro (pro Packung 12 Durchstechflaschen à 40 mg)
- Herstellerrabatt von 7% auf den Herstellerabgabepreis (80.640,00 Euro) nach §130a Abs. 1 SGB V: 5.644,80 (pro Packung 12 Durchstechflaschen à 80 mg)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V: 1,77 Euro pro Packung (44)

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 20.977,38 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 18 mg

- 32.626,83 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 28 mg
- 46.606,18 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 40 mg
- 93.204,00 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 80 mg

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.*	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr*
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Entfällt.	Entfällt.	Entfällt.
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <sup>a</sup>	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

\*: Dargestellt wird die Anzahl je Behandlungsjahr bei kontinuierlicher Behandlung in Abhängigkeit vom Applikationsmodus (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich).

a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Applikation von Strensiq® fallen keine zusätzlichen Kosten für die GKV an. (1)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt.	Entfällt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Applikation von Strensiq® fallen keine zusätzlichen Kosten für die GKV an. (1)

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Entfällt.	Entfällt.	Entfällt.
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <sup>a</sup>	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

a: Aufgrund des Status<sup>c</sup> eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 0, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a, b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 0-5 Jahre</b>	424.148,79 € - 545.411,88 €	7.210.529,43 € - 9.272.001,96 €
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 6-12 Jahre</b>	848.297,58 € - 1.211.652,00 €	35.628.498,36 € - 50.889.384,00 €
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: 13-17 Jahre</b>	2.423.304,00 €	121.165.200,00 €
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist <b>Patienten: ≥ 18 Jahre</b>	2.423.304,00 €	2.231.862.984,00 €
Für Strensiq® wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <sup>d</sup>	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 0, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten variieren in Abhängigkeit des gewählten Applikationsschemas (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich). Als Berechnungsgrundlage wurden die folgenden Durchschnittsgewichte basierend auf den Studiendaten angenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten 0-5 Jahre: 9,64 kg</li> <li>• Patienten 6-12 Jahre: 25,10 kg</li> <li>• Patienten 13-17 Jahre: 56,07 kg</li> <li>• Patienten ≥ 18 Jahre: 76,45 kg</li> </ul> <p>c: Annahme: kontinuierliche Behandlung, Kosten variieren in Abhängigkeit vom Applikationsmodus (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich).</p> <p>d: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p>			

Es ergeben sich somit Jahrestherapiekosten für die GKV für die gesamte Zielpopulation von ca. 2.395.867.212 € bis 2.413.189.570 €.

### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Derzeit gibt es keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung von HPP. Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, beschränken sich die derzeit verfügbaren Therapieoptionen ausschließlich auf die Symptombehandlung. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen mit einer im Kindes- und Jugendalter aufgetretenen HPP. Die Aussagen der klinischen Experten lassen allerdings darauf schließen, dass die basierend auf dem Patientenmodell ermittelten Zahlen in Abschnitt 0 und 3.2.4 als zu hoch angesehen werden können. Aufgrund der dargestellten hohen Variabilität im Phänotyp der Erkrankung wird die Behandlungsbedürftigkeit individuell vom behandelnden Arzt entschieden. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer schweren infantilen Form der HPP sowie Patienten mit fortgeschrittenen Knochenmanifestationen der Erkrankung einer Therapie mit Strensiq® zugeführt werden.

Eine genaue Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Strensiq® liegt nicht vor. Aufgrund der Unsicherheit der in Abschnitt 3.2.3 geschätzten Angaben zur Prävalenz der Patientenpopulation im dargelegten Anwendungsgebiet ist eine Prognose der Versorgungsanteile schwierig und mit Vorsicht zu interpretieren.

#### *Stationärer / ambulanter Versorgungsbereich*

Die HPP-Patienten werden im Allgemeinen im ambulanten Behandlungskontext von spezialisierten Ärzten, bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes therapiert. Die Injektionen werden nach einer ordnungsgemäßen Einweisung in die Injektionstechnik von den Patienten selbst oder pflegenden Dritten (i.d.R. Eltern) verabreicht. Die regelmäßigen Injektionen erfordern eine hohe Compliance seitens der Patienten.

Bei den schweren Verlaufsformen der HPP und insbesondere bei Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigen, ist davon auszugehen, dass diese hauptsächlich im stationären Bereich in spezialisierten Kliniken versorgt werden.

Der Umsatzanteil wird hauptsächlich im ambulanten Bereich erwartet.

### *Kontraindikation*

Medizinische Gründe, die für eine Nicht-Behandlung mit Strensiq<sup>®</sup> sprechen, sind durch eine Kontraindikation gegeben. Gemäß der Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> ist bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O) Vorsicht geboten. Beim Auftreten schwerer allergieartiger Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Therapie sofort unterbrochen werden und geeignete medizinische Behandlungen eingeleitet werden. Bei schweren Reaktionen auf die Injektion sollte die Therapie unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden. (1) Bisher sind keine Fälle schwerer allergieartiger Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt.

Darüber hinaus wird die Anwendung von Strensiq<sup>®</sup> während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. (1)

### *Therapieabbrüche*

Bei einem von 71 im Rahmen von klinischen Prüfungen behandelten Patienten kam es zu einer schweren Reaktion an der Injektionsstelle in Form einer Hautverfärbung, die zum Absetzen der Behandlung führte. (1)

### *Patientenpräferenzen*

Strensiq<sup>®</sup> ist das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsbereich, so dass insbesondere bei den schweren HPP-Formen, die durch eine hohe Letalität gekennzeichnet sind, Patientenpräferenzen voraussichtlich keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile haben werden. Bei älteren und schwereren Patienten, die eine mildere Form der HPP aufweisen, allerdings eine sechsmalige Injektion pro Woche benötigen, kann hingegen eine mangelnde Compliance zu einer Verringerung der Versorgungsanteile führen.

Aus den oben genannten Gründen wird der Versorgungsanteil für Strensiq<sup>®</sup> in der Indikation „Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln“ auf ca. 10 bis 25 % geschätzt. Dieser geschätzte Versorgungsanteil kann lediglich als grobe Orientierung verstanden werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die Dauertherapie in der GKV-Zielpopulation würden sich um 75 bis 90 % reduzieren.

Bei einem Versorgungsanteil von 25% würden sich die JTK für die GKV auf 598.966.803 € bis 603.297.393 € belaufen. Bei einem Versorgungsanteil von 10% würden sich die JTK der GKV auf 239.586.721 € bis 241.318.957 € belaufen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der vorläufigen Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> herangezogen.(1)

#### Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> entnommen.

#### Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem der Lauertaxe entnommenen Apothekenverkaufspreis,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014,(45)

- dem Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PpU) für Strensiq<sup>®</sup>, der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde.

#### Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> entnommen. (1)

#### Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus der Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> zugrunde gelegt sowie die Angaben zu den Kosten und der zu berücksichtigenden Rabatte (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prävalenz zugrunde gelegt.

#### Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> (1) zugrunde gelegt sowie Informationen bezüglich der Prävalenz in Deutschland, Abschnitt 3.2.3, entsprechend genutzt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.
2. 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.
3. 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>
4. 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](http://www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html)
5. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. open bone journal2 [Internet]. März 2009;1:8–15. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190594>

6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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;
10. 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.
11. 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>
12. Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, u. a. Calcific peri-arthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* [Internet]. April 2014 [zitiert 19. August 2014];29(4):929–34. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123110>
13. Weinstein RS, Whyte MP. Heterogeneity of adult hypophosphatasia. Report of severe and mild cases. *Arch Intern Med* [Internet]. Mai 1981;141(6):727–31. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7235780>
14. Seefried L, Genest F, Hofmann C, v.d. Assen S, Rudert M, Jakob F. Adult hypophosphatasia: clinical presentation and diagnostic findings. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014;29(Suppl 1). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>
15. 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>
16. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol* [Internet]. 1. März 2002 [zitiert 10. September 2014];17(3):222–4. Verfügbar unter: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/088307380201700314>

17. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* [Internet]. Februar 2009 [zitiert 19. August 2014];25(2):217–23. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769927>
18. 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.
19. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli L V. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. September 1979 [zitiert 27. August 2014];58(5):329–47. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/481194>
20. Whyte MP, Murphy W a, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* [Internet]. April 1982;72(4):631–41. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7072744>
21. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J bone Miner Res* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 19. August 2014];24(6):1132–4. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19113923>
22. Stevenson D a, Carey JC, Coburn SP, Ericson KL, Byrne JLB, Mumm S, u. a. Autosomal recessive hypophosphatasia manifesting in utero with long bone deformity but showing spontaneous postnatal improvement. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. September 2008 [zitiert 19. August 2014];93(9):3443–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2567856&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Januar 1984 [zitiert 27. August 2014];63(1):12–24. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6690884>
24. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega J a, Ryan LM, Ericson KL, u. a. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res* [Internet]. Oktober 2011 [zitiert 19. August 2014];26(10):2389–98. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713987>
25. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. September 1986 [zitiert 10. September 2014];68(7):981–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3745261>
26. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* [Internet]. Januar 1990;65(1):130–1. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1792382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, Busse B, Koehne T, Seitz S, u. a. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia--a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int*

- [Internet]. Oktober 2011 [zitiert 19. August 2014];22(10):2667–75. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21267545>
28. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, u. a. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* [Internet]. Juni 2007 [zitiert 19. August 2014];40(6):1655–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395561>
  29. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers R a. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; Mai 2013 [zitiert 24. Juli 2014];54(1):21–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352924>
  30. 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>
  31. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, Earl J, Chaitow J, Pitt J, u. a. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 10. September 2014];33 Suppl 3:S25–33. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049532>
  32. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, u. a. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Januar 2009 [zitiert 19. August 2014];4:6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2654544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  33. Arun R, Khazim R, Webb JK, Burn J. Scoliosis in association with infantile hypophosphatasia: a case study in two siblings. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 15. August 2005;30(16):E471–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103841>
  34. Agarwal RP, Sharma DK, Upadhyay VK, Goel SP, Gupta P, Singh R. Hypophosphatasia. *Indian Pediatr* [Internet]. Dezember 1991 [zitiert 10. September 2014];28(12):1518–20. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1819578>
  35. Auron A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatr Nephrol* [Internet]. August 2005 [zitiert 19. August 2014];20(8):1143–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973529>
  36. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* [Internet]. Mai 1997 [zitiert 9. September 2014];130(5):825–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9152296>
  37. Litmanovitz, Reish O, Dolfen T, Arnon S, Regev R, Grinshpan G, u. a. Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. Februar 2002 [zitiert 10. September 2014];25(1):35–40. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999978>

38. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, Sakai N, Cai G, u. a. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Dezember 1996 [zitiert 9. September 2014];81(12):4458–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8954059>
39. Brenner RL, Smith JL, Cleveland WW, Bejar RL, Lockhart WS. Eye signs of hypophosphatasia. *Arch Ophthalmol* [Internet]. Mai 1969 [zitiert 10. September 2014];81(5):614–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4305610>
40. Moore C a, Ward JC, Rivas ML, Magill HL, Whyte MP. Infantile hypophosphatasia: autosomal recessive transmission to two related sibships. *Am J Med Genet* [Internet]. Mai 1990;36(1):15–22. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2333903>
41. El-Gharbawy AH, Peeden JN, Lachman RS, Graham JM, Moore SR, Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A* [Internet]. Januar 2010 [zitiert 27. August 2014];152A(1):169–74. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2799546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Silva I, Castelão W, Mateus M, Branco JC. Childhood hypophosphatasia with myopathy: clinical report with recent update. *Acta Reum Port* [Internet]. 2012;37(1):92–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781519>
43. Chuck a J, Pattrick MG, Hamilton E, Wilson R, Doherty M. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Juli 1989 [zitiert 10. September 2014];48(7):571–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1003818&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [Internet]. 2013. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf)
45. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [Internet]. 2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation. (1)

#### Diagnostik

Die Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> enthält keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.(1)

#### Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> enthält besondere Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Therapie der HPP durch die Gabe von Strensiq<sup>®</sup> 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. (1)

#### Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahme

Die Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> enthält keine besonderen Anforderungen an die Behandlungsdauer oder spezielle Notfallmaßnahmen.

Strensiq<sup>®</sup> 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.(1)

### Überwachungsmaßnahmen

Es wird empfohlen, die Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumspiegel der Patienten, die mit Strensiq<sup>®</sup> 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.(1)

### Interaktionen

Die Fachinformation von Strensiq<sup>®</sup> enthält keine besonderen Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. (1)

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.(1)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß dem European Assessment Report (EPAR) von Strensiq<sup>®</sup> ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels sowie den Nachweis der Arzneimittelsicherheit.

#### Abgabe und Gebrauch innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß dem EPAR von Strensiq<sup>®</sup> erfolgt die Abgabe des Arzneimittels auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In diesem Zusammenhang ist die Behandlung von einem mit Knochen- oder Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arzt einzuleiten.(136)

#### Nachweis der Arzneimittelsicherheit innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß dem EPAR von Strensiq<sup>®</sup> ergeben sich spezielle Anforderungen an den Nachweis der Arzneimittelsicherheit, denen der Inhaber der Zulassung, *Alexion Europe SAS*, Rechnung trägt. Es besteht die Maßgabe der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für Strensiq<sup>®</sup>, die gemäß der Anforderungen der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports, EURD-Liste) vorgelegt werden. (136)

Strensiq<sup>®</sup> ist unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens dazu verpflichtet, Sicherheit und Wirksamkeit bei den behandelten Patienten zu überwachen. Unter Verwendung eines prospektiven, langfristigen Beobachtungsregisters für Patienten mit HPP wird dieser Verpflichtung nachgekommen. Mit der Einrichtung des Registers sollen Informationen über die Epidemiologie der Erkrankung, einschließlich klinischer Behandlungsergebnisse und Lebensqualität gesammelt werden und Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der mit Strensiq<sup>®</sup> behandelten Patienten ausgewertet werden. (136)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Strensiq<sup>®</sup>, Alexion Services Europe SAS, implementiert im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Patienten / Eltern und Betreuungspersonen. 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. (136)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Strensiq in Verkehr gebracht wird, alle Patienten / Eltern oder Betreuungspersonen, bei denen mit der Anwendung von Strensiq zu rechnen ist, Zugang zu folgendem Informationsmaterial haben:

- Packungsbeilage
- Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten
- Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten

Die Anleitungen für Patienten / Eltern oder Betreuungspersonen sollen folgende wichtige Hinweise enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des potenziellen Risikos für Medikationsfehler und Reaktionen an der Injektionsstelle in Zusammenhang mit der Anwendung von Strensiq<sup>®</sup>,
- eine Anleitung für die Ermittlung der richtigen anzuwendenden Dosis,
- eine Anleitung, wie die Injektionsstelle auszuwählen ist und wie die Injektion ausgeführt und dokumentiert wird,
- eine ausführliche Beschreibung wie Strensiq<sup>®</sup> unter Beachtung einer aseptischen Vorgehensweise zu injizieren ist,
- Hinweise zum Kühlkettenmanagement für Strensiq<sup>®</sup> während der Lagerung und auf Reisen,

- Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen,
- der Packungsbeilage,
- einer Anleitung zur Selbstinjektion bei Patienten sowie
- eine Anleitung zu Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten. (136)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich zudem bis zum 31. März 2017

- zur Durchführung einer multizentrischen, randomisierten offenen klinischen Studie 2a mit Patienten, die mit Strensiq<sup>®</sup> behandelt werden, um Daten zur Pharmakokinetik sowie Dosis-Wirkungs-Daten zu den Plasmaspiegeln von anorganischem Pyrophosphat (PPi) und Pyridoxal-5'-phosphat (PLP) bereitzustellen und Beweise für den klinischen Nutzen zu sammeln.
- die Studien ENB-008-10 und ENB-009-10 zu verlängern, um so Wirksamkeitsdaten bei Patienten im Alter von 13 bis 18 Jahren zu sammeln. (136)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk Management Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)	<p><b>Routine</b> Pharmakovigilanz</p> <p><b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.</p>	<p><b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation gibt einen Überblick über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; die Notwendigkeit der richtigen Injektionstechnik wird erwähnt</p> <p><u>Abschnitt 4.8</u> (Nebenwirkungen) enthält eine Tabelle, die ISRs mit „sehr häufig“ ausweist</p> <p>Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen über mögliche Nebenwirkungen in Abschnitt 4, in der ISRs ausgewiesen werden. Der Abschnitt 3 enthält Informationen zur korrekten Injektion von Strensiq</p> <p><b>Zusatz</b> Schulungsmaterial für Patienten, Eltern und Betreuungspersonen</p>

Immunogenität (Bildung von AA -Antikörpern)	<p><b>Routine</b> Pharmakovigilanz</p> <p><b>Zusatz</b> Finaler CSR der pivotalen Studien</p> <p>ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.</p>	<p><b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.8</u> der Fachinformation „Nebenwirkungen“ enthält Informationen und Hinweise zur Immunogenität</p> <p><b>Zusatz</b> nicht zutreffend</p>
Unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion (IARs)	<p><b>Routine</b> Pharmakovigilanz</p> <p><b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.</p>	<p><b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.3</u> der Fachinformation enthält Angaben zu Kontraindikationen</p> <p><u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zu Überempfindlichkeit und Reaktionen auf die Injektion</p> <p>Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen über das Risiko allergischer Reaktionen, zudem sind potentielle Nebenwirkungen aufgeführt</p> <p><b>Zusatz</b> nicht zutreffend</p>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Kraniosynostose	<p><b>Routine</b> Pharmakovigilanz</p> <p><b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister</p>	<p><b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zur Kraniosynostose</p> <p>Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen zu veränderten</p>

	für Patienten mit HPP.	Kopfformen bei Kindern. <b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Ektope Kalzifizierung	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.	<b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zur ektopen Kalzifizierung  Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen zu Nebenwirkungen im Auge.  <b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Medikationsfehler	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.	<b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformationen enthält Informationen und Hinweise zur Einleitung der Therapie durch einen erfahrenen HPP-Spezialisten sowie zur korrekten Dosierung  In der <u>Packungsbeilage</u> wird in Abschnitt 3 ebenfalls auf die korrekte Anwendung eingegangen, zudem wird die korrekte Applikation erläutert.  <b>Zusatz</b> Schulungsmaterial für Patienten, Eltern und Betreuungspersonen
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b>	<b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.6</u> der Fachinformation enthält

	ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	Informationen und Hinweise zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit  Abschnitt 2 der <u>Packungsbeilage</u> enthält Hinweise zur Einnahme von Strensiq während der Schwangerschaft und Stillzeit  <b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Anwendung bei älteren Personen	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	<b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Produktinformation enthält Hinweise zur Anwendung von Strensiq bei älteren Personen  <b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b> ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	<b>Routine</b> <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Produktinformation enthält Hinweise zur Anwendung von Strensiq bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion  <b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Anwendung bei nicht-kaucasischen Patienten	<b>Routine</b> Pharmakovigilanz  <b>Zusatz</b> Finaler CSR für die Studie 10/10 (5 japanische Patienten)	<b>Routine</b> Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften enthält zusammenfassende Angaben der Studienergebnisse

	nahmen an dieser Studie teil)  ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	<b>Zusatz</b> nicht zutreffend
Quelle: (136)		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Dauer des Therapieversuchs und des Absetzens der Therapie innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Die Fachinformation von Strensiq® enthält keine besonderen Anforderungen an die Dauer der Anwendung. (1)

Hinsichtlich des Absetzens des Therapieversuchs ist folgendes in der Fachinformation von Strensiq® dargelegt: „Die Strensiq-Behandlung soll bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen auf die Injektion zeigt, unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden.“ (1)

Darüber hinaus enthält die Fachinformation die nachstehenden Informationen: „Die Anwendung von Asfotase alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen“ [...]. Das Stillen soll während der Behandlung mit Asfotase alfa unterbrochen werden.“ (1)

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Strensiq bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es können daher keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden. (1)

##### *Erwachsene Patienten*

Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Hypophosphatasie-Patienten > 18 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. (1)

##### *Ältere Personen*

Es gibt keine Anhaltspunkte bei der Behandlung von älteren Patienten mit Strensiq besondere Überlegungen zu berücksichtigen.(1)

##### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt und darf nur einmal durchstochen werden. Nicht verwendete Lösung in der Durchstechflasche ist zu entsorgen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformation für Strensiq® sowie die Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorlagen der EMA und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.
2. CHMP. CHMP Assessment Report, Strensiq. 2015;(25. Juni 2015):1–134.