

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Hypophosphatasie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	24
Abkürzungsverzeichnis	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	32
4.2 Methodik	132
4.2.1 Fragestellung	132
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	137
4.2.3 Informationsbeschaffung	140
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	140
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	140
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	141
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	143
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	143
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	146
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	146
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	146
4.2.5.3 Meta-Analysen	168
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	170
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	171
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	174
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	176
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	176
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	178
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	180
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	182
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	233
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	234
4.3.1.3.1 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentration – RCT	234
4.3.1.3.2 Verbesserung der Knochenmineralisierung – RCT	259
4.3.1.3.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität - RCT	271
4.3.1.3.4 Verringerung von Schmerzen und Behinderung - RCT	330
4.3.1.3.5 Verbesserung des Wachstums – RCT	346

4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	357
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	536
4.3.1.3.7.1	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen – RCT.....	538
4.3.1.3.7.2	Verbesserung der Knochenmineralisierung – RCT.....	543
4.3.1.3.7.3	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – RCT.....	550
4.3.1.3.7.4	Verringerung von Schmerzen und Behinderung – RCT.....	572
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	576
4.3.1.3.8.1	Verringerung der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentration... ..	577
4.3.1.3.8.2	Verbesserung der Knochenmineralisierung.....	578
4.3.1.3.8.3	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ..	580
4.3.1.3.8.4	Verringerung der Schmerzen und Behinderung	584
4.3.1.3.8.5	Verbesserung des Wachstums	586
4.3.1.3.8.6	Unerwünschte Ereignisse.....	586
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	587
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	587
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	587
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	587
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	588
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	588
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	591
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	591
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	591
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	591
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	592
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	592
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	593
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	594
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	594
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	594
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	597
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	600
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa	601
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	603
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	603
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	705
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	705
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	705
4.3.2.3.3.2	Atemfunktion – weitere Untersuchungen.....	712
4.3.2.3.3.3	Verbesserung des Wachstums – weitere Untersuchungen	726
4.3.2.3.3.4	Verbesserung der Knochenmineralisierung – weitere Untersuchungen	811

4.3.2.3.3.5	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – weitere Untersuchungen	869
4.3.2.3.3.6	Verringerung von Schmerzen und Behinderung – weitere Untersuchungen	993
4.3.2.3.3.7	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen – weitere Untersuchungen	1031
4.3.2.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	1049
4.3.2.3.3.9	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	1078
4.3.2.3.3.10	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1191
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	1418
4.3.2.4.1	Gesamtüberleben	1418
4.3.2.4.2	Atemfunktion	1418
4.3.2.4.3	Verbesserung des Wachstums	1420
4.3.2.4.4	Verbesserung der Knochenmineralisierung	1422
4.3.2.4.5	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	1425
4.3.2.4.6	Verringerung von Schmerzen und Behinderung	1430
4.3.2.4.7	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen.....	1433
4.3.2.4.8	Lebensqualität	1434
4.3.2.4.9	Unerwünschte Ereignisse	1436
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1438
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1438
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1441
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1535
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1535
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1535
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1536
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1536
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	1536
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	1537
4.7	Referenzliste.....	1539
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1551
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		1558
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1560
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		1562
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1565
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		1581

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit AA	34
Tabelle 4-2: Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit AA.....	36
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	42
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus RCT und weiteren Untersuchungen	45
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa	105
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	125
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – Dosierungen von AA in den klinischen Studien	134
Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit AA	139
Tabelle 4-9: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit AA.....	149
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Asfotase alfa.....	177
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Asfotase alfa	178
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Asfotase alfa.....	180
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit Asfotase alfa	181
Tabelle 4-14: Zusammenfassung von Studiendesign und Methodik (ENB-009-10).....	184
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-18: HPP-spezifische medizinische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie ENB-009-10 (FA-Set).....	197
Tabelle 4-19: Begleittherapie während der Studie ENB-009-10 pro Patient.....	202
Tabelle 4-20: Begleitmedikation während der Studie ENB-009-10 in der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP in der Kontrollgruppe	215

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	235
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPi- und PLP-Konzentration in RCT mit Asfotase alfa.....	236
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPi-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09	237
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPi-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09	242
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09.....	247
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration aus RCT (PTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MOCG-Analyse: FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09.....	251
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP -Konzentration aus der RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09 ..	253
Tabelle 4-30: Operationalisierung vom Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung.	259
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Knochenmineralisierung mittels RGI-C-Score pro Patient bei adoleszenten Patienten – RCT ENB-009-10 (FA-Set).....	263
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Knochenmineralisierung mittels RSS pro Patient bei adoleszenten Patienten – RCT ENB-009-10 (FA-Set).....	264
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Knochenmineralisierung gemessen mittels DXA (Knochenmineralisierungsdichte der Lendenwirbel – Z-Score) im Zeitverlauf (PTP/ETP) der Studie ENB-009-10 – FA-Set.....	265
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung anhand von transiliakaler Beckenkammbiopsie (Osteoidvolumen/Knochenvolumen und Osteoiddicke) im Zeitverlauf der Studie ENB-009-10 – FA-Set	269
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	271
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gehstrecke im 6MWT in m) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set	276

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der normalen vorhergesagten Gehstrecke im 6MWT) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set.....	280
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	284
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	287
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Abduktion der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	289
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	293
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	296
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Abduktion der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	298
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Griffkraft (dominante Seite) im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10	302
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Griffkraft (nicht dominante Seite) im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10.....	305
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension des dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10	308
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion des dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10	311
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension des nicht dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10	314
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion des nicht dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10	317
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gesamtwert für Schnelligkeit/Geschicklichkeit im BOT-2) der RCT ENB-009-10 – FA-Set.....	320

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gesamtwert für Kraft im BOT-2) der RCT ENB-009-10 – FA-Set.....	323
Tabelle 4-54: Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe zur Baseline und Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set.....	327
Tabelle 4-55: Veränderung der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe von der Baseline zu Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set.....	329
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Verringerung von Schmerzen und Behinderung	331
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	333
Tabelle 4-58: Ergebnisse des LEFS-Gesamtskalenwert für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung aus RCT ENB-009-10 – FA-Set	334
Tabelle 4-59: Ergebnisse des Endpunkts Verringerung von Schmerzen und Behinderung (Schmerzen im BPI-SF) aus RCT ENB-009-10 FA-Set	337
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung (Behinderung durch Schmerzen im BPI-SF) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set	340
Tabelle 4-61: Einnahme von Schmerzmedikation zur Baseline und in Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set	343
Tabelle 4-62: Veränderung der Einnahme von Schmerzmedikation von der Baseline zu Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set	345
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Wachstumsverbesserung	346
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Wachstumsverbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	347
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (Größe, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set	347
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (Gewicht, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set	350
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (BMI, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set	354
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	357
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	359
Tabelle 4-70: Auftreten unerwünschter Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	360
Tabelle 4-71: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsdauer während der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	363
Tabelle 4-72: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung in der Studie ENB-009-10 (Safety Set).....	368

Tabelle 4-73: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	378
Tabelle 4-74: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Schweregrad in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	404
Tabelle 4-75: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer und Schweregrad in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	427
Tabelle 4-76: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Kausalität in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	476
Tabelle 4-77: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, bevorzugter Bezeichnung und Kausalität und Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	492
Tabelle 4-78: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) während der PTP und der ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	528
Tabelle 4-79: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	530
Tabelle 4-80: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach bevorzugter Bezeichnung, Schweregrad und Kausalität in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)	534
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Plasma-PPi- und PLP-Konzentration – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	538
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel (Z-Scores) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	543
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der transiliakalen Beckenkammbiopsie – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	547
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im 6MWT – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	550
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der Handdynamometrie (dominante Seite) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	555
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der Handdynamometrie (nicht-dominante Seite) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	560
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im Schnelligkeits- und Geschicklichkeitstest (BOT-2) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	565
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im Krafttest (BOT-2) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	568
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der LEFS – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	572

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im BPI-SF (Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)	574
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	588
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	588
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	589
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	589
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	590
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	592
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	592
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	593
Tabelle 4-99: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa	594
Tabelle 4-100: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa	597
Tabelle 4-101: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa	600
Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	602
Tabelle 4-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	604
Tabelle 4-104: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	607
Tabelle 4-105: Studiendesign ENB-002-08/ENB-003-08	608
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)	612
Tabelle 4-107: Medizinische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	614
Tabelle 4-108: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	615
Tabelle 4-109: Studiendesign ENB-010-10	616
Tabelle 4-110: Demographische Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ENB-010-10 (FA-Set).....	621
Tabelle 4-111: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-010-10 (FA-Set).....	622
Tabelle 4-112: Studiendesign Studie ENB-006-09/ENB-008-10	623
Tabelle 4-113: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)	629

Tabelle 4-114: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	632
Tabelle 4-115: Überblick über die Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf der HPP	635
Tabelle 4-116: Demografische Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten der Studie ENB-011-10.....	637
Tabelle 4-117: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der eingeschlossenen Patienten der Studie ENB-011-10, stratifiziert nach Altersintervallen bei Auftreten der Symptome	639
Tabelle 4-118: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der eingeschlossenen Patienten der Studie ENB-011-10, stratifiziert nach Zeitpunkt der Diagnose	641
Tabelle 4-119: Art der Atmungsunterstützung der in der Studie ENB-011-10 aufgenommenen Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren	642
Tabelle 4-120: Radiologische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose – Studie ENB-011-10	643
Tabelle 4-121: Überblick über Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)	644
Tabelle 4-122: Ein- und Ausschluss der Patienten der Studienpopulation – Studie ALX-HPP-501	646
Tabelle 4-123: Dauer und Dosis der Behandlung mit AA bei den mit AA behandelten globalen und europäischen Patienten – Studie ALX-HPP-501	648
Tabelle 4-124: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der globalen Patienten – Studie ALX-HPP-501	651
Tabelle 4-125: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der europäischen Patienten – Studie ALX-HPP-501	654
Tabelle 4-126: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der globalen Patienten unter und über 18 Jahren – Studie ALX-HPP-501	657
Tabelle 4-127: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der europäischen Patienten unter und über 18 Jahren – Studie ALX-HPP-501	664
Tabelle 4-128: Überblick über Studie EmPATHY	670
Tabelle 4-129: Demographische und andere Charakteristika der Patienten – Studie EmPATHY	673
Tabelle 4-130: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten – Studie EmPATHY .	674
Tabelle 4-131: Überblick über Studie ALX-HPP-502	676
Tabelle 4-132: Patientenverteilung – Studie ALX-HPP-502	681
Tabelle 4-133: Zusammenfassung der demographischen und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502	681
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502	682
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der radiologischen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502	683

Tabelle 4-136: HPP-spezifische anamnestische Befunde bei mindestens 4 (12,5 %) der insgesamt aufgenommenen Patienten, stratifiziert nach Altersgruppe – Aufgenommene Patienten der Studie ALX-HPP-502 (N = 32).....	684
Tabelle 4-137: Primäre Gründe für Hospitalisierungen in der Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie ALX-HPP-502	687
Tabelle 4-138: Überblick über Studie ALX-HPP-502s	689
Tabelle 4-139: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der Studie ALX-HPP-502s.....	691
Tabelle 4-140: Zusammenfassung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte der verschiedenen Studien nach Alter (bei Auftreten von Symptomen) und Behandlung – Alle mit AA behandelten Patienten bis 12 Jahre.....	697
Tabelle 4-141: Dosierung von AA in den klinischen Studien mit AA-Behandlung.....	698
Tabelle 4-142: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	705
Tabelle 4-143: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	706
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	707
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben – ENB-010-10 (FA-Set)	708
Tabelle 4-146: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben, Überleben ohne invasive Beatmung, Überleben ohne mechanische Unterstützung der Beatmung und Überleben ohne Unterstützung der Atmung) in der Studie ENB-011-10	712
Tabelle 4-147: Operationalisierung von Atemfunktion – weitere Untersuchungen	712
Tabelle 4-148: Veränderungen der Art der Unterstützung der Atmung im Zeitraum Baseline bis zur letzten Beurteilung der Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08	714
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum beatmungsfreien Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)	716
Tabelle 4-150: Veränderungen der Art der Unterstützung der Atmung im Zeitraum Baseline bis zur letzten Beurteilung der Patienten in der Studie ENB-010-10.....	718
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum beatmungsfreien Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung – ENB-010-10 (FA-Set).....	722
Tabelle 4-152: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben, Überleben ohne invasive Beatmung, Überleben ohne mechanische Unterstützung der Beatmung und Überleben ohne Unterstützung der Atmung) in der Studie ENB-011-10	725
Tabelle 4-153: Operationalisierung von Verbesserung des Wachstums – weitere Untersuchungen.....	726
Tabelle 4-154: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa.....	727
Tabelle 4-155: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa.....	731

Tabelle 4-156: Ergebnisse zum BMI (kg/m ²) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa.....	734
Tabelle 4-157: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa.....	737
Tabelle 4-158: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa.....	741
Tabelle 4-159: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa.....	745
Tabelle 4-160: Ergebnisse zum BMI (kg/m ²) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa.....	748
Tabelle 4-161: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa.....	751
Tabelle 4-162: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa.....	756
Tabelle 4-163: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa.....	768
Tabelle 4-164: Ergebnisse zum BMI (kg/m ²) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa.....	781
Tabelle 4-165: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa.....	795
Tabelle 4-166: Größe, Gewicht und BMI für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	800
Tabelle 4-167: Größe, Gewicht und BMI für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	805
Tabelle 4-168: Körpergröße (Z-Werte) zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – ALX-HPP-502.....	809
Tabelle 4-169: Körpergewicht (Z-Werte) zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – ALX-HPP-502.....	810
Tabelle 4-170: Operationalisierung von Verbesserung der Knochenmineralisierung – weitere Untersuchungen.....	811
Tabelle 4-171: RGI-C-Scores in Woche 24 – FA-Set (ENB-002-08) und PP-Set.....	818
Tabelle 4-172: RGI-C-Scores im Studienverlauf – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	820
Tabelle 4-173: RGI-C-Scores nach Intervallen im Studienverlauf – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	822
Tabelle 4-174: Veränderungen der Ricket Severity Scale (RSS) von Baseline zu jedem Messzeitpunkt (ENB-002-08 / ENB-003-08) – FA-Set.....	825
Tabelle 4-175: RGI-C-Scores in Woche 24 und Woche 48 – ENB-010-10.....	827
Tabelle 4-176: RGI-C-Score im Verlauf der Studie – ENB-010-10 (FA-Set).....	828
Tabelle 4-177: Anzahl der Responder anhand der RGI-C-Scores – ENB-010-10 (FA-Set).....	829

Tabelle 4-178: Baseline und Veränderung zur Baseline der RSS-Werte im Verlauf der Studie – ENB-010-10 (FA-Set).....	830
Tabelle 4-179: RGI-C-Scores in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich FA-Set und historische Kontrollen)	832
Tabelle 4-180: RGI-C-Scores in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich PP-Set und historische Kontrollen).....	833
Tabelle 4-181: Ergebnisse der RGI-C-Responder-Analyse in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – Vergleich FA-Set und historische Kontrollen.....	835
Tabelle 4-182: Ergebnisse der RGI-C-Responder-Analyse (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13)	836
Tabelle 4-183: RGI-C-Scores im Verlauf der Behandlung mit AA (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13).....	838
Tabelle 4-184: Rickets Severity Scale (RSS)-Scores und Veränderung zur Baseline – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich FA-Set und historische Kontrollen).....	840
Tabelle 4-185: Veränderung histomorphometrischer Parameter von Baseline zu Woche 24 – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten, N = 13).....	842
Tabelle 4-186: Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers gemessen mittels DXA und Veränderung zur Baseline (ENB-006-09/008-10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13).....	847
Tabelle 4-187: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	850
Tabelle 4-188: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	853
Tabelle 4-189: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	856
Tabelle 4-190: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	859
Tabelle 4-191: T-Werte der DXA-Messung (Knochenmineraldichte) der Lendenwirbelsäule, Gesamtfemurregion und Schenkelhals – EmPATHY	862
Tabelle 4-192: Radiographic Global Impression of Change (Hände) im Zeitverlauf – ALX-HPP-502)	865
Tabelle 4-193: RSS-Scores im Zeitverlauf – ALX-HPP-502	867
Tabelle 4-194: Operationalisierung von Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – weitere Untersuchungen.....	869

Tabelle 4-195: Skalierte (standardisierte) Werte und Altersäquivalente sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-002-08/ENB-003-08) – FA-Set.....	875
Tabelle 4-196: Gesamtskalenwerte sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-002-08/ENB-003-08) - FA-Set	888
Tabelle 4-197: Deskriptive Ergebnisse der PDMS–2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – FA-Set	893
Tabelle 4-198: Ergebnisse der PDMS–2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle Patienten.....	895
Tabelle 4-199: Ergebnisse des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle Patienten	899
Tabelle 4-200: Alter der Patienten und Angabe über die Erhebung von BSID-III, PDMS–2 und BOT–2 – ENB-010-10 (FA-Set).....	902
Tabelle 4-201: Skalierte (standardisierte) Werte und Altersäquivalente sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-010-10) – FA-Set.....	904
Tabelle 4-202: Gesamtskalenwerte sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-010-10) – FA-Set	917
Tabelle 4-203: Deskriptive Ergebnisse des stationären Subtests der PDMS–2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set.....	921
Tabelle 4-204: Deskriptive Ergebnisse des Subtests Fortbewegung der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set.....	923
Tabelle 4-205: Deskriptive Ergebnisse des Subtests Objektmanipulation der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set.....	926
Tabelle 4-206: Deskriptive Ergebnisse des grobmotorischen Quotienten der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set.....	928
Tabelle 4-207: Ergebnisse des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – alle Patienten.....	931
Tabelle 4-208: Ergebnisse des 6MWT und Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) - FA-Set.....	938
Tabelle 4-209: Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke im 6MWT zur Baseline und in Woche 336 pro Patient (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set	944
Tabelle 4-210: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der linken Hüfte im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13).....	945
Tabelle 4-211: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der rechten Hüfte im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13).....	952
Tabelle 4-212: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte (Griff) der Hände	

im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)	958
Tabelle 4-213: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Knie im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)	963
Tabelle 4-214: Ergebnisse der grobmotorischen Subtests des BOT–2 im Verlauf der Studie (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten	971
Tabelle 4-215: Ergebnisse des grobmotorischen Gesamtwertes (Kraft/Geschicklichkeit) des BOT–2 im Verlauf der Studie (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten.....	977
Tabelle 4-216: Ergebnisse der Patienten beim 6MWT und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – EmPATHY	980
Tabelle 4-217: Verwendung von Bewegungshilfen beim 6MWT im Zeitverlauf – EmPATHY (alle Patienten).....	981
Tabelle 4-218: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit und Geschwindigkeit beim 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest im Zeitverlauf – EmPATHY.....	982
Tabelle 4-219: Verwendung von Bewegungshilfen beim 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest im Zeitverlauf – EmPATHY (Patienten mit Daten zu allen Visiten)	983
Tabelle 4-220: Verwendung von Bewegungshilfen im Zeitverlauf – EmPATHY	984
Tabelle 4-221: Verwendung verschiedener Arten von Bewegungshilfen im Zeitverlauf – EmPATHY	985
Tabelle 4-222: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit beim Aufstehtest im Zeitverlauf – EmPATHY	986
Tabelle 4-223: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit für den TUG-Test im Zeitverlauf – EmPATHY	987
Tabelle 4-224: Ergebnisse der HHD-Messung der Griffkraft der dominanten und nicht dominanten Hand der Patienten im Zeitverlauf – EmPATHY	988
Tabelle 4-225: MPOMA-G Scores – einbezogene Patienten (N = 6).....	990
Tabelle 4-226: POMA-G Scores – Anzahl an begutachteten Patienten (N = 6).....	991
Tabelle 4-227: Operationalisierung von Verringerung von Schmerzen und Behinderung – weitere Untersuchungen.....	993
Tabelle 4-228: Veränderung von Schmerzen und Behinderung im CHAQ bei allen mit AA behandelten Patienten (Full Analysis Set, N = 13).....	996
Tabelle 4-229: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI bei allen mit AA behandelten Patienten (FA-Set, N = 13)	1000
Tabelle 4-230: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI bei allen mit AA behandelten Patienten (FA-Set, N = 12).....	1004

Tabelle 4-231: Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	1008
Tabelle 4-232: Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	1009
Tabelle 4-233: Index Behinderung (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	1010
Tabelle 4-234: Index Behinderung (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	1017
Tabelle 4-235: Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen (BPI-SF) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten	1023
Tabelle 4-236: Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen (BPI-SF) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	1025
Tabelle 4-237: Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten.....	1027
Tabelle 4-238: Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten	1028
Tabelle 4-239: Ergebnisse für die Verringerung von Schmerzen und Behinderung anhand der LEFS-Gesamtwerte der Patienten im Zeitverlauf – EmPATHY	1030
Tabelle 4-240: Operationalisierung von Verringerung von Plasma-PLP- und PPI-Konzentrationen – weitere Untersuchungen	1031
Tabelle 4-241: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der Plasma-PLP-Konzentration (ENB-002-08/ENB-003-08, FA-Set, N = 11).....	1034
Tabelle 4-242: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der PLP-Plasmakonzentration (ENB-010-10)	1039
Tabelle 4-243: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der PLP-Plasmakonzentration für alle mit AA behandelten Patienten (ENB-006-09/ENB-008-10)	1044
Tabelle 4-244: Ergebnisse für die Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration der Patienten – EmPATHY	1048
Tabelle 4-245: Operationalisierung von Lebensqualität – weitere Untersuchungen	1049
Tabelle 4-246: Lebensqualität anhand des PedsQL (Elternfragebogen) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten	1052

Tabelle 4-247: Lebensqualität anhand des PedsQL (Elternfragebogen) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten	1057
Tabelle 4-248: Lebensqualität anhand des SF-36 für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten	1062
Tabelle 4-249: Lebensqualität anhand des SF-36 für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten.....	1067
Tabelle 4-250: Lebensqualität der Patienten anhand des SF-36 im Zeitverlauf – EmPATHY	1073
Tabelle 4-251: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	1079
Tabelle 4-252: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1083
Tabelle 4-253: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1084
Tabelle 4-254: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Schweregrad (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1085
Tabelle 4-255: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1095
Tabelle 4-256: Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1104
Tabelle 4-257: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1108
Tabelle 4-258: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der Studie ENB-010-10 – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1110
Tabelle 4-259: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1128
Tabelle 4-260: Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1147
Tabelle 4-261: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1152
Tabelle 4-262: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1157

Tabelle 4-263: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Schweregrad (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)	1159
Tabelle 4-264: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set).....	1170
Tabelle 4-265: Häufigkeit von EOI und SUE bei globalen und europäischen, jemals mit AA behandelten Patienten unter 18 Jahren – Register ALX-HPP-501	1181
Tabelle 4-266: Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahren – Register ALX-HPP-501	1183
Tabelle 4-267: Häufigkeit von EOI und SUE bei globalen und europäischen, jemals mit AA behandelten Patienten über 18 Jahren – Register ALX-HPP-501	1185
Tabelle 4-268: Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahren – Register ALX-HPP-501.....	1186
Tabelle 4-269: Aufgetretene unerwünschte Ereignisse pro Patient mit Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation – EmPATHY	1189
Tabelle 4-270: Demographische und Baseline-Charakteristika der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10.....	1191
Tabelle 4-271: Veränderung von Körpergröße im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1193
Tabelle 4-272: Veränderung vom BMI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1202
Tabelle 4-273: Veränderung von Körpergewicht im Zeitverlauf und Veränderung zu Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1210
Tabelle 4-274: RGI-C-Skalenwerte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente bis Woche 96 (LOCF) - ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1221
Tabelle 4-275: RGI-C-Skalenwerte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente im Zeitverlauf - ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set) ..	1224
Tabelle 4-276: Ergebnisse der Responderanalyse zum RGI-C bis Woche 96 für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1230
Tabelle 4-277: Ergebnisse Responderanalyse bis Woche 336 für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente im Zeitverlauf – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1231
Tabelle 4-278: Veränderungen zur Baseline in der Ricketts Severity Scale (RSS) für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn und juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)	1235

Tabelle 4-279: Veränderungen zur Baseline in der Rickets Severity Scale (RSS) für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1237
Tabelle 4-280: Veränderung von Baseline bis Woche 24 in der transiliakalen Beckenkammibiopsie für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1237
Tabelle 4-281: Ergebnisse der DXA-Messung im Zeitverlauf und Veränderung zu Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1243
Tabelle 4-282: Ergebnisse des 6MWT im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1250
Tabelle 4-283: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung relativ zur Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) der linken und rechten Hüfte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1258
Tabelle 4-284: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung zu Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) des linken und rechten Knies der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1266
Tabelle 4-285: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung zu Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) der linken und rechten Hand der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1273
Tabelle 4-286: Ergebnisse der BOT-2-Messung: Grobmotorischer Gesamtwert (Kraft/Geschicklichkeit) im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1281
Tabelle 4-287: Veränderung des Index Behinderung und des Index Schmerzen/Unbehagen im CHAQ im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1291
Tabelle 4-288: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1300
Tabelle 4-289: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1303
Tabelle 4-290: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1306

Tabelle 4-291: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1311
Tabelle 4-292: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1314
Tabelle 4-293: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)	1317
Tabelle 4-294: Veränderung der Plasma-PPI und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1320
Tabelle 4-295: Veränderung der Plasma-PPI und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set).....	1324
Tabelle 4-296: Veränderung der Plasma-PPI und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)	1328
Tabelle 4-297: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set).....	1333
Tabelle 4-298: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set).....	1335
Tabelle 4-299: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)	1336
Tabelle 4-300: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set).....	1339
Tabelle 4-301: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)	1345
Tabelle 4-302: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)	1352
Tabelle 4-303: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)	1359
Tabelle 4-304: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set).....	1365

Tabelle 4-305: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set).....	1372
Tabelle 4-306: Gesamtüberleben der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10.....	1382
Tabelle 4-307: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose.....	1386
Tabelle 4-308: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 ...	1387
Tabelle 4-309: Gesamtüberlebensanalyse mit einem Cox-proportionales-Hazard-Modell für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose bzw. des Studieneinschlusses.....	1389
Tabelle 4-310: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit und dem geschätzten Median der Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose, basierend auf einem Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodells für die historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10	1390
Tabelle 4-311: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten.....	1392
Tabelle 4-312: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren, sowie Patienten aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebt hatten.....	1393
Tabelle 4-313: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten.....	1395
Tabelle 4-314: Häufigkeit des Vorliegens prognostischer Faktoren bei mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10.....	1396
Tabelle 4-315: Überleben ohne invasive Beatmung bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10.....	1398
Tabelle 4-316: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose.....	1399

Tabelle 4-317: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Überleben ohne invasive Beatmung mittels Cox-proportionales-Hazard-Modell bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose bzw. des Studieneinschlusses.....	1401
Tabelle 4-318: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne invasive Beatmung ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10, unter Berücksichtigung des Alters	1402
Tabelle 4-319: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne invasive Beatmung ohne AA-Behandlung, basierend auf einem Cox-proportionales-Hazard-Modell für die historischen Kontrollpatienten aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose und des Alters bei Studieneinschluss	1404
Tabelle 4-320: Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie Patienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten	1406
Tabelle 4-321: Kaplan-Meier-Analyse zum Überleben ohne invasive Beatmung für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebten	1408
Tabelle 4-322: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens ohne invasive Beatmung für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten	1410
Tabelle 4-323: Demographische Charakteristika der gepoolten Studienpopulation mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre	1412
Tabelle 4-324: Patientendisposition – Gesamtkollektiv der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre.....	1412
Tabelle 4-325: Veränderungen im Schweregrad der Rachitis – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre.....	1413
Tabelle 4-326: Veränderungen des Wachstums – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre.....	1415
Tabelle 4-327: Veränderungen des Wachstums – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 5 Jahre.....	1416
Tabelle 4-328: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT ENB-009-10 mit Asfotase alfa	1443

Tabelle 4-329: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	1444
Tabelle 4-330: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	1446
Tabelle 4-331: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	1449
Tabelle 4-332: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa	1509
Tabelle 4-333: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	1529
Tabelle 4-334: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	1535
Tabelle 4-335: Liste der eingeschlossenen Studien	1537
Tabelle 4-336 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENB-009-10.....	1565
Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-009-10	1582

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP	166
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Asfotase alfa.....	180
Abbildung 4-3: Studiendesign der RCT ENB-009-10.	183
Abbildung 4-4: Patientenverteilung in der RCT ENB-009-10.....	184
Abbildung 4-5: Mittelwerte der PPI-Konzentration im Verlauf der PTP – FA-Set.....	241
Abbildung 4-6: Mittelwert der PPI-Konzentration über die Zeit der ETP – FA-Set.	247
Abbildung 4-7: Mittelwert der PLP-Konzentration über die Zeit der PTP – FA-Set.	253
Abbildung 4-8: Mittelwert der PLP-Konzentration über die Zeit der ETP – FA-Set.....	258
Abbildung 4-9: Mittelwert (SD) der ermittelten 6MWT Strecke über die Zeit der PTP – FA-Set.	279
Abbildung 4-10: Mittelwert (SD) der ermittelten 6MWT Strecke über die Zeit der PTP und ETP – FA-Set.	280
Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	599
Abbildung 4-12: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-002-08/ENB-003-08.....	612
Abbildung 4-13: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-010-10.....	620
Abbildung 4-14: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-006-09/ENB-008-10.....	628
Abbildung 4-15: Patientenverteilung – Studie ENB-011-10	637
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08	708
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in der Studie ENB-010-10.....	709
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in der Studie ENB-011-10.....	711
Abbildung 4-19: Notwendigkeit der Unterstützung der Atmung pro Patient im Verlauf der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set).....	716
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve des beatmungsfreien Überlebens in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)	718
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve des beatmungsfreien Überlebens in der Studie ENB-010-10 (FA-Set)	723
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne invasive Beatmung in der Studie ENB-010-10 (FA-Set).....	724
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung der in Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten	725

Abbildung 4-24: Altersäquivalente der kognitiven Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA.	884
Abbildung 4-25: Altersäquivalente der feinmotorischen Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA.	885
Abbildung 4-26: Altersäquivalente der grobmotorischen Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA.	887
Abbildung 4-27: Altersäquivalente der grobmotorischen (oben), feinmotorischen (Mitte) und kognitiven (unten) Skala pro Patient im Behandlungsverlauf (FA-Set).	915
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (gestrichelte Linie)	1382
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose (gestrichelte Linien)	1385
Abbildung 4-30: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit (durchgezogene Linie) der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne AA-Behandlung (gestrichelte Linie), basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10	1387
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 (durchgezogene Linie) und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten (gestrichelte Linie)	1391
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebt hatten (gestrichelte Linie)	1393
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten (gestrichelte Linie)	1395
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn, die zur Baseline keine invasive Beatmung benötigten (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrollgruppe (gestrichelte Linie).....	1397
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose (gestrichelte Linien)	1399

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven zum tatsächlichen Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) und dem geschätzten medianen Überleben ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten (gestrichelte Linie).....	1403
Abbildung 4-37: Tatsächliche Überlebenszeit pro mit AA behandeltem Patient (□) und geschätzte mediane Überlebenszeit ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten (○). Zensierung ist mit → gekennzeichnet.....	1403
Abbildung 4-38: Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine invasive Beatmung benötigten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie).....	1407
Abbildung 4-39: Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die die zum Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 14 Tage ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie).....	1409
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die zum Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie).....	1411
Abbildung 41: Patientenfluss der Studie ENB-009-10 gemäß CONSORT.....	1580

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	<i>6-minute walk test</i> , 6-Minuten-Gehstreckentest
AA	Asfotase alfa
ALP	Alkalische Phosphatase
ANOVA	Varianzanalyse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIPAP	<i>Biphasic Positive Airway Pressure</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BOT-2	<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory (Short Form)</i>
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i> , bestmögliche supportive Behandlungsmaßnahmen
BSID-III	<i>Bayley Scales of Infant Development III</i>
Ca	Kalzium
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CHAQ	<i>Child Health Assessment Questionnaire</i>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i> , Studienbericht
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMD	<i>Muscular Dystrophy Duchenne</i> , Muskeldystrophie Typ Duchenne
DXA	<i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i> , Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung
EEI	Energieverbrauchsindex
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOI	<i>Event of Interest</i> , Ereignis von Interesse

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-3L	<i>3-level version of EQ-5D</i>
EQ-5D-Y	<i>Child-friendly EQ-5D version</i>
ETP	<i>Extension Treatment Period, Extensionsbehandlungsphase</i>
FA	Full Analysis
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire, Disability Index</i>
HEENT	Hals, Nase, Ohren, Augen und Kopf
HHD	<i>Handheld Dynamometry, Handdynamometrie</i>
HOST	<i>Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone</i>
HPP	Hypophosphatasie
IAR	<i>Injection-Associated Reaction, Injektions-assoziierte Reaktion</i>
ICC	<i>intra-class correlation coefficient, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient</i>
IEC	<i>Independent Ethics Committee, Unabhängige Ethikkommission</i>
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Institutional Review Board, Ethikkommission</i>
ISR	<i>Injection Site Reaction, Reaktion an der Injektionsstelle</i>
ITT	Intention to treat
IV, i.v.	intravenös
IVFS	<i>invasive ventilator-free survival, Überleben ohne invasive Beatmung</i>
KI	Konfidenzintervall
LEFS	<i>Lower Extremity Function Scale</i>
LFP	Lungenfunktionsprüfung
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
Max, max	Maximum
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference, minimale klinisch relevante Differenz</i>
MCS	Mentaler Komponentenwert
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

Abkürzung	Bedeutung
Min, min	Minimum
MLT	<i>mineralization lag time</i> , Verzögerung der Mineralisierung
MMT	manueller Muskeltest
MOCG	Sensitivitätsanalyse, die fehlende Werte mit dem Median der Kontrollgruppe imputiert
MPOMA-G	<i>modified Performance-Oriented Mobility Assessment-Gait</i>
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	<i>not applicable</i> , nicht zutreffend
P	Phosphat
PCS	Physischer Komponentenwert
PD	Pharmakodynamik
PDMS-2	<i>Peabody Developmental Motor Scales 2nd Edition</i>
PEA	Phosphoethanolamin
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PK	Pharmakokinetik
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PODCI	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
POMA	Performance-Oriented Mobility Assessment
POMA-G	Performance-Oriented Mobility Assessment Teilgruppe Gang
POSNA	<i>Pediatric Orthopaedic Society of North America</i>
PP	<i>Per Protocol</i>
PPi	Anorganisches Pyrophosphat
PT	<i>preferred term</i> , bevorzugte Bezeichnung
PTH	Parathormonspiegel
PTP	<i>Primary Treatment Period</i> , Primäre Behandlungsphase
QUALEFFO-41	<i>Quality of Life Questionnaires</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
REB	<i>Research Ethics Board</i> , Ethikkommission für Forschung
REML	<i>Restricted Maximum Likelihood</i>
RGI-C	<i>Radiography Global Impression of Change</i>
RSS	<i>Rickets Severity Score</i>
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SC, s.c.	Subkutan
SD	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
SEM	<i>Standard Error of Mean</i> , Standardfehler
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMO	Supramalleolarorthese
SOC	<i>system organ class</i> , Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNSALP	<i>tissue non-specific alkaline phosphatase</i> , gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TUG	<i>Timed Up and Go</i>
TVMS-R	<i>Test of Visual-Motor Skills-Revised</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i> , Vereinigtes Königreich
USA	<i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten von Amerika
VAE	Vereinigte Arabische Emirate
VAS	Visuelle Analogskala
VEPTR®	vertikal expandierbare Titan-Rippenprothese
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Asfotase alfa (AA; Strensiq®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten, bei denen die Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist (1). AA ist ein humanes, rekombinantes, gewebeunspezifisches, alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird (2-4). AA ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der HPP, einen Defekt der Aktivität der gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNASLP), zu behandeln. Dies gelingt, indem das defizitäre Enzym ersetzt wird und so Mineralisationsdefekte des Skeletts vermieden oder zurückgeführt werden können. Dadurch werden sowohl schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod der Patienten vermieden (4-12). AA wird als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg/kg/Woche (1).

HPP ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen (13-18).

Patienten, die von einer schweren HPP betroffen sind, können die folgenden Manifestationen aufweisen:

- Tod,
- Atembeschwerden/respiratorische Insuffizienz,
- Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle,
- Nephrokalzinose/Nephrolithiasis/Nierenversagen,
- Hypomineralisierung der Knochen,
- Knochendefekte,
- Vorzeitiger Verlust der Milch- oder der bleibenden Zähne,
- nicht-traumatische und/oder nicht-heilende Frakturen,
- Osteomalazie oder nicht ernährungsbedingte Rachitis,
- Hypotonie und Muskelschwäche,
- Behinderungen und/oder Verzögerungen in der Entwicklung der Grobmotorik,
- chronischer lähmender Schmerz und/oder
- Beeinträchtigung des Gangs, der Mobilität.

Patienten mit infantilen Formen benötigen häufig Atemunterstützung in Form invasiver oder nicht-invasiver Beatmung, müssen chronische Schmerzmedikamente wie bspw. Opiate einnehmen und benötigen Gehhilfen (13-15, 19-26). Eine weitere Folge der Erkrankung sind Störungen und Verzögerungen der körperlichen und damit einhergehend auch der geistigen Entwicklung. Als Folge dieser Komorbiditäten müssen sich die Patienten teilweise wiederholt

aufwendigen orthopädischen Operationen (mit interner oder externer Fixation bei Frakturen) unterziehen.

Neben der Behandlung mit AA beschränkt sich die Therapie der Patienten mit HPP auf eine Behandlung der Symptome und die Unterstützung der Körperfunktionen. Hierzu zählen u.a. Beatmung oder Atemunterstützung, das Management von Krampfanfällen, die Ernährung durch einen nasogastralen oder gastrojejunalen Zugang, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur skelettaler Deformitäten und Frakturen, neurochirurgische Interventionen bei Kraniosynostosen, zahnärztliche Eingriffe, ausgedehnte physiotherapeutische Maßnahmen, Gehhilfen zur Unterstützung der Mobilität und das Management von chronischen Schmerzen (4, 14-16, 19-23, 25, 27-39).

Derzeit existiert außer AA keine im Anwendungsgebiet zugelassene Therapie für die HPP (40). Daher wurde für das vorliegende Dossier Best Supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie bestimmt, um den Zusatznutzen von AA zu bewerten. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (41).

Datenquellen

Um das Ausmaß des Zusatznutzens der Therapie mit AA darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien sowie der Studie EmPATHY und des Patientenregisters ALX-HPP-501 dargestellt. Um für die seltene Erkrankung der HPP und die Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit AA jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte eine umfassende Recherche zum Arzneimittel in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO) und PharmaNetBund. In Ergänzung zu den Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde in Literaturdatenbanken nach weiteren randomisierten klinischen Studien und zusätzlicher Evidenz recherchiert. Es erfolgte eine Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien. Im Rahmen dieser Recherchen wurde die randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 2 ENB-009-10 identifiziert, die als pivotale Studie der Zulassung diente, sowie die weiteren Untersuchungen ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, EmPATHY und das Patientenregister ALX-HPP-501.

Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und die vollständigen Studienberichte sowie die Ergebnisse von zusätzlichen, post-hoc durchgeführten Analysen der oben genannten Studien herangezogen (42-61).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zusammen.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit AA

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	Patienten ohne gesicherte HPP-Diagnose und HPP-Patienten mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter
A2	Intervention	Subkutane Gabe von Asfotase alfa	Andere Applikationsformen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care (BSC)	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews
A6	Studiendauer	Studiendauer von 24 Wochen oder länger	Studiendauer von weniger als 24 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Keine englische oder deutsche Sprache
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Abstracts, Briefe, Editorials)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt analysiert. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisierte kontrollierte Studie ENB-009-10

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die randomisierten, ersten 24 Wochen der Studie ENB-009-10. Es wurde zunächst das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes ebenfalls als „niedrig“ eingestuft wurde,

wurde das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Weitere Untersuchungen

Die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s und EmPATHY sowie die Extensionsphase der Studie ENB-009-10 sind nicht randomisiert und nicht kontrolliert. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte, wie zum Beispiel die Einhaltung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, bewertet. Auf Endpunktebene wurden außerdem Aspekte u. a. zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) ENB-009-10 anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (62) und für die weiteren Untersuchungen (ENB-009-10 nach 24 Wochen, ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s und EmPATHY) nach dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement (63).

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten Phase 2-Studie ENB-009-10 sowie der weiteren Untersuchungen ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und EmPATHY. Gemäß der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 8. Februar 2018 liegen im Nutzendossier außerdem die Daten des Patientenregisters ALX-HPP-501 vor (41).

Tabelle 4-2: Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit AA

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche			Erwachsene		
			ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ENB-009-10	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY	ENB-009-10
Mortalität	Gesamtüberleben	Überleben bis zum Ende der Studiendauer	X ^E	X ²	–	–	–	–	–	–
		Notwendigkeit und Art einer respiratorischen Unterstützung	X	X ²	–	–	–	–	–	–
Morbidität	Atemfunktion	Überleben ohne invasive Beatmung	X ^E	X ²	–	–	–	–	–	–
		Beatmungsfreies Überleben	X	X ²	–	–	–	–	–	–
		Verbesserung des Wachstums	Körpergröße, Körpergewicht, BMI	X ²	X ²	X ²	X	X ^E	–	–
	Verbesserung der Knochenmineralisierung	RGI-C	X ^{1/2}	X ^{1/2}	X ^{1/2}	–	X	–	–	X
		RSS	X ²	X ²	X ²	–	X	–	–	X
		Transiliakale Beckenkammbiopsie	–	–	X ²	–	X ²	–	–	X ²
		DXA	–	–	X ^{2/E}	–	X	–	X ²	X ²
		Inzidenz von Frakturen	–	–	–	X	–	X	–	–
	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	6MWT	–	–	X ²	–	X ²	–	X ¹	X ²
		BSID-III	X	X ^E	–	–	–	–	–	–
		PDMS-2	X	X ^E	–	–	–	–	–	–
BOT-2		X	X ^E	X ²	–	X ^E	–	–	X ^E	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche			Erwachsene		
			ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ENB-009-10	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY	ENB-009-10
		HHD	–	–	X ²	–	X ^E	–	X ¹	X ^E
		4-Meter-Gehgeschwindigkeit	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		Aufstehetest	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		TUG	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		Verwendung von Bewegungshilfen	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
	Verringerung von Schmerzen und Behinderung	CHAQ	–	–	X ^E	X	–	–	–	–
		POSNA PODCI	–	–	X ^E	–	–	–	–	–
		LEFS	–	–	–	–	X ^E	–	X ²	X ^E
		BPI-SF	–	–	–	–	X ^E	X	–	X ^E
		HAQ-DI	–	–	–	–	–	X	–	–
	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	Plasma-PPi-Konzentration	X	X ²	X ²	–	X ¹	–	–	X ¹
		Plasma-PLP-Konzentration	X	X ²	X ²	–	X ¹	–	X	X ¹
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL	–	–	–	X	–	–	–	–
		SF-36	–	–	–	–	–	X	X ²	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	–	–	–	X	–
X ¹ : (Co-)Primärer Endpunkt		X ^E : Explorativer Endpunkt								
X ² : Sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben								

Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit AA dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA werden je nach Altersgruppe somit folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Kleinkinder

- Mortalität – Gesamtüberleben
- Morbidität – Atemfunktion
- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verbesserung des Wachstums
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Kinder und Jugendliche

- Morbidität – Verbesserung des Wachstums
- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Morbidität – Lebensqualität
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Erwachsene

- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Morbidität – Lebensqualität
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Sensitivitätsanalysen

Mithilfe der folgenden Sensitivitätsanalysen kann das mögliche Ausmaß der potenziellen Verzerrung eingeschätzt werden. Zudem kann die Robustheit der Ergebnisse gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z.B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, ausgewertet werden.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte der RGI-C-Scores zur Woche 24 wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-010-10 mit der SI-Methode Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Ebenso wurde mit den fehlenden Werten zur Woche 24 des primären Endpunkts der RCT ENB-009-10 Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentration verfahren.

Um den Einfluss der fehlenden Daten auf die Ergebnisse der Studien zu testen, wurde neben den Methoden der deskriptiven Statistik eine Analyse basierend auf der Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode durchgeführt. Für die Studie ENB-009-10 wurde die primäre Analyse zusätzlich mit einer Sensitivitätsanalyse wiederholt, bei der fehlende Werte mit dem Median der Kontrollgruppe zu der entsprechenden Visite ersetzt wurden, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (MOCG-Methode).

Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung wurden Sensitivitätsanalysen für die gepoolten Daten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich zu den Patienten der Studie ENB-011-10 vorgenommen. Dabei wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen zur Kontrolle des Einflusses des Zeitpunktes der Diagnose sowie des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen, Log-Rank-Tests und Cox-proportionales-Hazard-Modellen durchgeführt. Diese Analysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der initialen Analysen zum Gesamtüberleben und zum Überleben ohne invasive Beatmung.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Die primäre Wirksamkeitsanalyse der RCT ENB-009-10 zur Verringerung der Plasma-Pyrophosphat (PPi)- und – Pyridoxalphosphat (PLP)-Konzentration wurde für das Per Protocol-Set wiederholt. Außerdem wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse unter Ausschluss eines Patienten mit Vitamin-D-Supplementation wiederholt. Zudem wurden die ersten deskriptiven Analysen der erhobenen Radiography Global Impression of Change (RCI-G)-Daten ohne Imputation und die Responder-Analysen für das Per Protocol-Set wiederholt. Die Ergebnisse der Analysen bestätigen die Robustheit der Daten.

In den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 wurden die Analysen zur Veränderung der Rachitis-Schwere in den RGI-C-Scores ebenfalls für das Per Protocol-Set wiederholt. In der Studie ENB-010-10 wurden außerdem die Analysen zur Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentration unter Ausschluss der Patienten mit Vitamin-B6-Supplementation wiederholt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In diesem Dossier werden die a priori definierten Subgruppenanalysen für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10 und ENB-011-10 dargestellt.

In der RCT ENB-009-10 waren Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte nach Alter bei Studieneinschluss (unter 18 Jahre vs. mindestens 18 Jahre) sowie für erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn a priori geplant. Dabei wurden jeweils die für das Full Analysis Set FA-Set durchgeführten Analysen für alle Subgruppen wiederholt (43):

- Verringerung der Plasma-PPI- und -PLP-Konzentrationen,
- Verbesserung der Knochenmineralisierung,
- Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität,
- Verringerung von Schmerzen und Behinderung.

Da AA indiziert ist als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist (1), werden im vorliegenden Nutzendossier nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adoleszente Patienten (unter 18 Jahre) sowie für erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichtet.

In der RCT ENB-009-10 waren insgesamt 19 Patienten mit HPP eingeschlossen. Aufgrund der sich daraus ergebenden Fallzahl pro Subgruppe von unter 10 Patienten wurde gemäß der Empfehlung im Methodenpapier des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf weiterführende Subgruppenanalysen verzichtet (64).

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte nach Alter bei den ersten Krankheitsanzeichen der HPP (infantiler Krankheitsbeginn: unter 6 Monate, juveniler Krankheitsbeginn: mindestens 6 Monate bis unter 18 Jahre) sowie für adoleszente Patienten (Alter zwischen 13 und 17 Jahren) a priori geplant. Auch hier wurden die für das FA-Set durchgeführten Analysen für alle Subgruppen wiederholt (53). Die Ergebnisse dieser a priori geplanten Subgruppenanalysen sind ebenfalls im Nutzendossier dargestellt:

- Verbesserung des Wachstums,
- Verbesserung der Knochenmineralisierung,
- Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität,
- Verringerung von Schmerzen und Behinderung,
- Unerwünschte Ereignisse.

In der Studie ENB-006-09 wurden insgesamt 13 Patienten untersucht. 12 Patienten beendeten die Studie und wurden in die Studie ENB-008-10 eingeschlossen. Auch hier wurde aufgrund der sich aus den Patientenzahlen ergebenden Fallzahl pro Subgruppe von unter 10 Patienten auf weiterführende Subgruppenanalysen verzichtet.

AA (Strensiq®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung durch die European Medicines Agency (EMA) (1). Im Zuge von regelmäßigen Berichten an die Zulassungsbehörde wurde eine Reihe weiterer Analysen durchgeführt (65), die im hier vorliegenden Nutzendossier ebenfalls als weitere Subgruppenanalysen dargestellt sind:

- Vergleichende Analyse des Einflusses der AA-Therapie auf das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung von HPP-Patienten mit perinatalem und

infantile Beginn (gepoolte Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf),

- Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der mit AA behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der HPP aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 zur Verbesserung der Knochenmineralisierung und zur Verbesserung des Wachstums.

Meta-Analysen und indirekte Vergleiche

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AA im Hinblick auf die untersuchten Patientenpopulationen und das dadurch verursachte, heterogene Studiendesign ist eine sinnvolle Durchführung von Metaanalysen nicht möglich. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtüberleben				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>Überlebenszeit</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 11 Anzahl der Todesfälle = 1 (9,1 % der Patienten) Median = NA Min = 2 Tage Max = 2743 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,90	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Todesfälle = 9 (13,0 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,80	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Todesfälle = 35 (72,9 % der Patienten) Median = 270,5 Tage 95 %-KI = [155,0; 428,0] Min = 1 Tag Max = 7211 Tage	n = 78 Anzahl der Todesfälle = 9 (11,5 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 73 Tage Max = 3955 Tage	Log-Rank-Test: p < 0,0001	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,27 95%-KI = [0,15; 0,40]	Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,87 95%-KI = [0,77; 0,93]		
a: Für die gepoolte Analyse der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden die Patienten der historischen Verlaufsstudie ENB-011-10 als Kontrollgruppe verwendet.				

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von AA für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 bei Kleinkindern untersucht, die bei Studieneinschluss bis zu 5 Jahre alt waren. In diesen Studien verstarben bei einer Beobachtungsdauer von 408 Wochen bzw. 312 Wochen unter der Behandlung mit AA 1/11 Patienten (9,1 %) bzw. 9/69 (13,0 %) Patienten. In beiden Fällen konnte das mediane Überleben nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-3).

Außerdem wurde das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem Überleben der unbehandelten historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen (siehe Tabelle 4-3). Das mediane Überleben der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben der historischen Kontrollgruppe betrug 270,5 Tage (95 %-KI = [155,0; 428,0]). Nur 9/78 (11,5 %) der mit AA behandelten Patienten starben, während im Gegensatz hierzu in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe 35/48 (72,9 %) der Patienten während der evaluierten Periode (576 bzw. 1032 Wochen) verstarben. Damit war das Überleben unter der Behandlung mit AA signifikant länger als ohne AA-Behandlung ($p < 0,0001$). Nach 576 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate für die mit AA behandelten Patienten 0,87 (95 %-KI = [0,77; 0,93]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,27 (95 %-KI = [0,15; 0,40]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das unter AA-Behandlung signifikant längere Überleben im Vergleich zum historischen Krankheitsverlauf.

Da sich unter der Behandlung mit AA eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer zeigte, lässt sich für das Gesamtüberleben für Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit AA bis zu 5 Jahre alt sind, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA ableiten.

Ergebnisse zu Morbidität

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus RCT und weiteren Untersuchungen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Atemfunktion				
Kleinkinder				
<i>Überlebenszeit ohne invasive Beatmung^b</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 0 (0,0 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 2158 Tage; Max = 2722 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 1,00	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 5 (11,1 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 42 Tage; Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,81	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Ereignisse = 36 (75,0 % der Patienten) Median = 236,0 Tage 95 %-KI = [78,0; 300,0] Min = 1 Tag, Max = 7211 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,25	n = 62 Anzahl der Ereignisse = 11 (17,7 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 50; Max = 3823 Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,79	p < 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	95%-KI = [0,14; 0,38]	95%-KI = [0,62; 0,89]		Erheblich	
<i>Beatmungsfreie Überlebenszeit^f</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 2 (33,3 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage; Max = 2374 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 360) = 0,67	–		
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 7 (15,6 % der Patienten) Median = NA Min = 42 Tage; Max = 329 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 288) = 0,84	–		
Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>Plasma-PPI-Konzentration zur letzten Messung (µM)^d</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert SD = 3,002 (Normbereich) SD = 2,0181 Median = 2,610 Min = 0,75; Max = 6,93	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 4,452 (Normbereich) SD = 4,2586 Median = 3,530 Min = 0,75; Max = 25,19	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 7 Mittelwert = -2,606 SD = 3,9368 Median = -2,460 Min = -9,73; Max = 2,72	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = -2,476 SD = 5,3554 Median = -2,460 Min = -12,18; Max = 22,47	–		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 115,740 SD = 177,3916 Median = 46,650 Min = 10,00; Max = 605,00	–		
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = 412,54 SD = 2259,457 Median = 29,20 Min = 2,9; Max = 17800,0	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = -285,800 SD = 306,5541 Median = -266,20	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = -844,30; Max = 184,00			
ENB-010-10	–	n = 56 Mittelwert = -1904,27 SD = 4328,913 Median = -395,40 Min = -23836,0; Max = 2400,0	–		
Kinder und Jugendliche					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (µM)^f</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,870 SD = 2,0928 Median = 5,260 Min = 4,15; Max = 8,20	n = 3 Mittelwert (SD) = 3,727 (Normbereich) SD = 0,4219 Median = 3,590 Min = 3,39; Max = 4,20	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 2,923 (Normbereich) SD = 0,940 Median = 2,915 Min = 1,33; Max = 4,22	–		
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -2,043 SD = 4,1709 Median = -0,020 Min = -6,84; Max = 0,73 p = 0,8801	n = 3 Mittelwert = -1,133 SD = 0,6048 Median = -0,900 Min = -1,82; Max = -0,68 p = 0,2717	Schätzer = -0,880 95 %-KI = NA p = 0,7000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -1,966	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,011 Median = -2,125 Min = -3,41; Max = -0,16		Nicht quantifizierbar	
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 311,67 SD = 198,172 Median = 255,00 Min = 148,0; Max = 532,0	n = 3 Mittelwert = 125,43 SD = 91,374 Median = 123,00 Min = 35,3; Max = 218,0	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 24,633 (Normbereich) SD = 12,263 Median = 26,15 Min = 6,66; Max = 41,60	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -117,33 SD = 224,431 Median = -20,00 Min = -374,0; Max = 42,0 p = 0,1984	n = 3 Mittelwert = -675,90 SD = 707,023 Median = -455,00 Min = -1467,0; Max = -105,7 p = 0,0106	Schätzer = -435,00 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -187,242 SD = 136,889 Median = -173,45 Min = -520,3; Max = -42,70	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Erwachsene					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (µM)^g</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,817 (Normbereich) SD = 0,4236 Median = 5,640 Min = 5,51; Max = 6,30	n = 9 Mittelwert = 3,041 (Normbereich) SD = 1,2055 Median = 3,300 Min = 0,75; Max = 5,02	–	Gering	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -0,060 SD = 1,0193 Median = -0,340 Min = -0,91; Max = 1,07 p = 0,7836	n = 9 Mittelwert = -2,494 SD = 1,4134 Median = -2,990 Min = -4,40; Max = 0,32 p = < 0,0001	Schätzer = -2,640 95 %-KI = [-4,250; -0,110] p = 0,0364		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert (SD) = 578,00 SD = 342,240 Median = 578,00 Min = 336,0; Max = 820,0	n = 9 Mittelwert (SD) = 35,37 SD = 42,307 Median = 21,60 Min = 2,5; Max = 141,0	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Mittelwert = 22,80 (Normbereich) SD = 25,47 Median = 8,50 Min = 1,6; Max = 79,1	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10	n = 3	n = 9	Schätzer = -394,50		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24) ^h	Mittelwert = 123,60 SD = 231,037 Median = 140,0 Min = -115,2; Max = 346,0 p = 0,1802	Mittelwert = -347,09 SD = 368,857 Median = -254,50 Min = -1236,2; Max = -17,2 p = < 0,0001	95 %-KI = [-1121,00; -6,40] p-Wert = 0,0364	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0051	–	
Verbesserung der Knochenmineralisierung				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>RGI-C</i>				
RGI-C-Score zur letzten Messung ⁱ				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,30 SD = 0,429 Median = 2,00 Min = 2,00; Max = 3,00 p = 0,0020	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 1,83 SD = 1,310 Median = 2,33 Min = -2,67; Max = 3,00 p < 0,0001	–	
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala zur letzten Messung ^j				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Anteil an Respondern = 100 % (10/10 Patienten)	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-010-10	–	n = 67 Anteil an Respondern = 73,1 % (49/67 Patienten)	–	Nicht quantifizierbar
<i>RSS</i>				
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -6,05 SD = 2,266 Median = -6,25 Min = -9,0; Max = -2,5 p = 0,0020	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,07 SD = 3,619 Median = -2,50 Min = -10,0; Max = 6,0 p < 0,0001	–	
Kinder und Jugendliche				
<i>RGI-C</i>				Beträchtlich
RGI-C-Score ⁱ				
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Mittelwert = 0,18 SD = 0,907 Median = 0,00 Min = -1,0; Max = 2,0	n = 13 Mittelwert = 1,69 SD = 0,673 Median = 2,00 Min = 0,0; Max = 2,3	Schätzer = 1,67 95 %-KI = [1,00; 2,33] p = 0,0011	
ENB-006-09/ ENB-008-10:	–	n = 12 Mittelwert = 2,64	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Woche 336		SD = 0,413 Median = 2,83 Min = 2,0; Max = 3,0 p = 0,0005		Beträchtlich	
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala ^j					
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Anteil an Respondern = 6,7 % (1/15 Patienten)	n = 13 Anteil an Respondern = 69,2 % (9/13 Patienten)	Differenz: 62,6 % 95 %-KI = [25,9; 86,3] p = 0,0011		
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 336	–	n = 12 Anteil an Respondern = 100,0 % (12/12 Patienten)	–		
RSS					
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 96)	n = 15 Mittelwert = 0,07 SD = 0,904 Median = 0,00 Min = -1,5; Max = 1,5 p = 0,8262	n = 12 Mittelwert = -1,71 SD = 1,137 Median = -2,00 Min = -3,5; Max = 0,5 p = 0,0020	Schätzer = -2,00 95 %-KI = [-2,50; -1,00] p = 0,0025		
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>					
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24					
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -0,112 SD = 9,2471 Median = -4,919	n = 2 Mittelwert = 3,910 SD = 4,0369 Median = 3,910	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = -5,97; Max = 10,55	Min = 1,06; Max = 6,76		Beträchtlich
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -64,34 SD = 72,924 95 %-KI = [-110,68; -18,01] Median = -84,60 Min = -156,0; Max = 122,4 p-Wert = 0,0109	–	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24				
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,195 SD = 6,8348 Median = -2,276 Min = -5,06; Max = 7,92	n = 2 Mittelwert = 3,399 SD = 5,0998 Median = 3,399 Min = -0,21; Max = 7,01	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -165,29 SD = 239,073 95 %-KI = [-317,19; -13,39] Median = -131,90 Min = -587,1; Max = 357,7 p = 0,0355	–	
DXA: Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline				
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 4 Mittelwert = -0,30 SD = 0,283 Median = -0,30 Min = -0,5; Max = -0,1	n = 3 Mittelwert = 0,23 SD = 0,115 Median = 0,30 Min = 0,1; Max = 0,3	Schätzer = 0,50 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Gramm, Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 994,69 SD = 342,133 Median = 939,96 Min = 315,3; Max = 1613,5 p < 0,0001	–		
<i>Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung</i>					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 137 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (2,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,0	n = 80 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,8	–		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 68 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 2 (2,9 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,8	n = 16 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,1	–		
Erwachsene					
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>					
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24					
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -2,152 SD = 2,0104 Median = -1,273 Min = -4,45; Max = -0,73	n = 9 Mittelwert = -1,849 SD = 1,9285 Median = -1,437 Min = -4,91; Max = 0,84	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,206 SD = 3,1809 Median = -0,923 Min = -2,26; Max = 3,80	n = 9 Mittelwert = -2,179 SD = 2,1638 Median = -1,538 Min = -6,20; Max = 0,03	–	Kein Zusatznutzen
<i>DXA</i>				
Knochenmineralgehalt zur letzten Messung				
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 12 Mittelwert = 2,38 SD = 3,01 Median = 1,45 Min = -1,7; Max = 8,1	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region rechts	–	n = 6 Mittelwert = -0,29 SD = 1,27 Median = -0,60 Min = -1,8; Max = 1,4	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region links	–	n = 3 Mittelwert = -0,27 SD = 1,89 Median = 0,40 Min = -2,4; Max = 1,2	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals rechts	–	n = 5 Mittelwert = -0,60 SD = 1,99 Median = -1,10 Min = -2,6; Max = 2,7	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals links	–	n = 5 Mittelwert = -0,86 SD = 1,50 Median = -1,40 Min = -2,3; Max = 1,6	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline					
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,208 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,4	n = 8 Mittelwert = 0,25 SD = 0,160 Median = 0,30 Min = 0,0; Max = 0,4	Schätzer = 0,05 95 %-KI = [-0,30; 0,40] p = 0,5273		
EmPATHY (Monat 12, T- Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 9 Mittelwert = 0,54 SD = 0,19; SEM = 0,56 95 %-KI = [0,12; 0,97] p = 0,0189	–		
Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung					
ALX-HPP- 501 (Global)	n = 95 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (3,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 4,5	n = 61 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (8,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 3,1	–		
ALX-HPP- 501 (Europa)	n = 51 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (2,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	n = 9 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 0 (0,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	Patientenjahre = 2,9	Patientenjahre = 0,0			
Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>BSID-III¹: Kognitive Skala</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,1 (Normbereich) SD = 3,93 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 4,41 Median = 8,0 Min = 1; Max = 19	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 5,0 SD = 4,08 Median = 6,5 Min = -1; Max = 8	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,7 SD = 3,20 Median = 1,0 Min = -4; Max = 8	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>BSID-III¹: Feinmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,2 (Normbereich) SD = 3,12 Median = 8,0 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,2 (Normbereich) SD = 3,70 Median = 8,0 Min = 1; Max = 15	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 4,5 SD = 4,93 Median = 4,5 Min = -1; Max = 10	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 0,7 SD = 3,17 Median = 0,0 Min = -6; Max = 9	–		
<i>BSID-III¹: Grobmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Mittelwert = 3,7 SD = 2,83 Median = 3,0 Min = 1; Max = 8		Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 3,9 SD = 3,23 Median = 3,0 Min = 1; Max = 10	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 3,0 SD = 6,06 Median = 5,5 Min = -6; Max = 7	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,1 SD = 3,46 Median = 0,0 Min = -6; Max = 8	–		
<i>BSID-III^l: Sozio-emotionale Entwicklung</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 12,1 (Normbereich) SD = 5,65 Median = 11,5 Min = 3; Max = 18	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-010-10	–	n = 11 Mittelwert = 9,0 (Normbereich) SD = 3,66 Median = 10,0 Min = 1; Max = 15	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 4,4 SD = 4,98 Median = 5,0 Min = -1; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 2,4 SD = 3,81 Median = 2,0 Min = -2; Max = 10	–		
<i>BSID-II^m: Alltagsfertigkeiten</i>					
Gesamtskalenwerte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 86,8 (Normbereich) SD = 20,45 Median = 86,5 Min = 41; Max = 113	–		
ENB-010-10	–	n = 10 Mittelwert = 80,1 SD = 16,73 Median = 82,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 50; Max = 101		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der Gesamtskalenwerte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 11,0 SD = 20,26 Median = 12,0 Min = -7; Max = 43	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 3,5 SD = 17,66 Median = 2,0 Min = -17; Max = 32	–		
<i>PDMS-2: Stationär^b</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,4 (Normbereich) SD = 2,00 Median = 7 Min = 5; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 2,94 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 1,4	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,71 Median = 1,5 Min = -2; Max = 4		Nicht quantifizierbar	
<i>PDMS-2: Fortbewegungⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 2,39 Median = 7 Min = 5; Max = 12	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,0 (Normbereich) SD = 3,27 Median = 6,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 3,1 SD = 2,19 Median = 2,5 Min = 0; Max = 7	–		
<i>PDMS-2: Objektmanipulationⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 0,89 Median = 8,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 7; Max = 9			
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,8 (Normbereich) SD = 2,73 Median = 7,5 Min = 1; Max = 12	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 2,0 SD = 1,41 Median = 2,0 Min = 0; Max = 5	–		
Kinder und Jugendliche					
<i>6MWT</i>					
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = -88,0 95 %-KI = -112,0; -78,0 p = 0,500	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–		
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 75,90 SD = NA Median = 75,90 Min = 75,9; Max = 75,9	n = 3 Mittelwert = 80,83 SD = 11,288 Median = 85,90 Min = 67,9; Max = 88,7	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 87,95 (Normbereich) SD = 9,735 Median = 85,15 Min = 69,0; Max = 103,5	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = –88,0 95 %-KI = –112,0; –78,0 p = 0,500	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Schnelligkeit/Geschicklichkeit^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 11,0 (Normbereich) SD = 9,90	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 11,0 Min = 4; Max = 18		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 14,18 (Normbereich) SD = 3,868 Median = 14,0 Min = 9,0; Max = 21,0	–	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 2,0 SD = 0,00 Median = 2,0 Min = 2; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 10,09 SD = 3,590 Median = 9,0 Min = 3,0; Max = 16,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Kraft^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 12,5 (Normbereich) SD = 10,61 Median = 12,5 Min = 5; Max = 20	–	
ENB-006-09/	–	n = 11	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10 (Woche 336)		Mittelwert = 15,09 (Normbereich) SD = 4,230 Median = 16,00 Min = 7,0; Max = 22,0		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 0,5 SD = 2,12 Median = 0,5 Min = -1; Max = 2	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 9,09 SD = 5,049 Median = 8,00 Min = 0,0; Max = 18,0 p = 0,0001	–		
<i>HHD</i>					
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,05 (1,65) SD = 12,092 (12,374) Median = -4,05 (1,65) Min = -12,6 (-7,1); Max = 4,5 (10,4)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 26,87 (32,49) SD = 18,855 (19,655) Median = 24,1	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,0 (0,8); Max = 54,2 (65,4) p-Wert = 0,0015 (0,0005)		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,45 (-8,30) SD = 5,303 (21,355) Median = -4,45 (-8,30) Min = -8,2 (-23,4); Max = -0,7 (6,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 30,13 (35,20) SD = 22,307 (29,792) Median = 29,00 (30,50) Min = -2,8 (-1,7); Max = 75,6 (111,8) p-Wert = 0,0012 (0,0029)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der linken Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -15,05 (0,10) SD = 15,061 (0,990) Median = -15,05 (0,10) Min = -25,7 (-0,6); Max = -4,4 (0,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 78,26 (76,98) SD = 53,942 (47,880) Median = 61,75 (58,45) Min = 19,0 (25,3); Max = 187,1 (164,6) p-Wert = 0,0013 (0,0007)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 1 (1) Mittelwert = 6,90 (4,60) SD = NA (NA) Median = 6,90 (4,60) Min = 6,9 (4,6); Max = 6,9 (4,6)	n = 3 (3) Mittelwert = -2,53 (-0,93) SD = 7,032 (11,750) Median = -5,00 (-2,70) Min = -8,0 (-11,7); Max = 5,4 (11,6)	p-Wert = 0,5000 (1,0000)	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 8,44 (4,98) SD = 32,392 (40,260) Median = 9,7 (18,9) Min = -56,5 (-98,0); Max = 48,9 (45,2) p-Wert = 0,4079 (0,6902)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = 3,10 (12,55) SD = 11,031 (8,273) Median = 3,10 (12,55) Min = -4,7 (6,7); Max = 10,9 (18,4)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 66,19 (67,91) SD = 47,285 (46,998) Median = 75,5 (61,9) Min = -34,7 (-29,3); Max = 121,8 (123,3) p-Wert = 0,0009 (0,0007)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,70 (-2,90) SD = 1,414 (5,091)	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
dominant)		Median = -4,70 (-2,90) Min = -5,7 (-6,5); Max = -3,7 (0,7)			
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 52,39 (56,96) SD = 33,497 (31,776) Median = 56,50 (55,30) Min = -18,4 (-20,2); Max = 94,6 (102,8) p-Wert = 0,0004 (0,0001)	–		
Erwachsene					
<i>6MWT</i>					
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -19,7 SD = 26,50 Median = -20,0 Min = -46; Max = 7	n = 9 Mittelwert = 70,3 (größer als MCID) SD = 66,36 Median = 40,0 Min = -2; Max = 182	Schätzer = 65,0 95 %-KI = 12,0; 202,0 p = 0,0182	Beträchtlich	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0229	–		
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 2 Mittelwert = 79,55 SD = 12,940 Median = 79,55 Min = 70,4; Max = 88,7	n = 8 Mittelwert = 80,05 SD = 22,673 Median = 80,75 Min = 46,0; Max = 109,0	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10	n = 2	n = 8	Schätzer = 14,25		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24)	Mittelwert = -6,20 SD = 3,536 Median = -6,20 Min = -8,7; Max = -3,7	Mittelwert = 11,45 SD = 11,255 Median = 7,45 Min = 0,0; Max = 32,0	95 %-KI = 3,70; 40,70 p = 0,0444	Beträchtlich
<i>HHD</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (3) Mittelwert = -1,90 (10,30) SD = 18,526 (11,348) Median = -1,90 (9,10) Min = -15,0 (-0,4); Max = 11,2 (22,2)	n = 8 (8) Mittelwert = 11,19 (9,53) SD = 5,574 (8,948) Median = 10,40 (7,25) Min = 5,9 (-3,6); Max = 19,5 (23,4)	p = 0,4000 (0,9212)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 9,53 (13,77) SD = 6,653 (13,975) Median = 6,90 (6,00) Min = 4,6 (5,4); Max = 17,1 (29,9)	n = 7 (8) Mittelwert = 7,06 (7,48) SD = 6,834 (8,907) Median = 8,30 (8,55) Min = -4,6 (-9,1); Max = 14,6 (22,6)	p = 1,0000 (0,7758)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 3,87 (5,53) SD = 9,860 (1,644) Median = 6,70 (4,90) Min = -7,1 (4,3); Max = 12,0 (7,4)	n = 7 (7) Mittelwert = 9,81 (13,79) SD = 10,462 (10,362) Median = 12,20 (13,60) Min = -9,9 (-3,2); Max = 20,4 (30,5)	p = 0,3833 (0,1167)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant	n = 3 (3) Mittelwert = 0,17 (6,90) SD = 12,051 (0,346)	n = 9 (9) Mittelwert = 2,56 (0,49) SD = 8,934 (9,586)	p = 0,9000 (0,4591)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(nicht dominant)	Median = 0,00 (6,70) Min = -11,8 (6,7); Max = 12,3 (7,3)	Median = 0,00 (0,00) Min = -9,1 (-16,2); Max = 17,6 (14,1)		Beträchtlich
EmPATHY Veränderung der Griffkraft (kg): dominante (nicht dominante) Hand	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0464 (0,8613)	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (2) Mittelwert = 4,85 (9,15) SD = 4,738 (7,000) Median = 4,85 (9,15) Min = 1,5 (4,2); Max = 8,2 (14,1)	n = 8 (8) Mittelwert = 10,04 (6,16) SD = 16,082 (11,368) Median = 10,50 (8,80) Min = -15,3 (-15,3); Max = 31,9 (20,6)	p = 0,7111 (0,8889)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (1) Mittelwert = 22,90 (8,00) SD = 7,637 (NA) Median = 22,90 (8,00) Min = 17,5 (8,0); Max = 28,3 (8,0)	n = 8 (8) Mittelwert = 8,41 (7,86) SD = 15,254 (16,749) Median = 11,95 (5,85) Min = -22,2 (-16,7); Max = 25,9 (30,6)	p = 0,1778 (0,8889)	
<i>4-Meter-Gehgeschwindigkeit: Gehgeschwindigkeit (m/s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0069	–	
<i>Aufstehetest: Benötigte Zeit im Aufstehetest (s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>TUG: Benötigte Zeit im TUG (s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	
Verringerung von Schmerzen und Behinderung				
Kinder und Jugendliche				
<i>CHAQ: Index Behinderung^q</i>				
Index Behinderung zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 0,0729 SD = 0,17237 Median = 0,0000 Min = 0,000; Max = 0,500	–	Beträchtlich
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = 0,29 SD = 0,39 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = 0,13 SD = 0,16 Median = 0,07 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,4997	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 0,33 SD = 0,38 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,13	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,19 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,6940	
Veränderung des Index Behinderung von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = -0,8646 (größer als MCID) SD = 0,59223	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Median = -0,9375 Min = -1,750; Max = 0,000 p = 0,0004		Beträchtlich	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = -0,10 SD = 0,56 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = -0,63 (größer als MCID) SD = 0,69 Median = -0,44 Min = -2,00; Max = -0,13	p = 0,0078		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 57 Mittelwert = -0,06 SD = 0,56 Median = 0,00 Min = -2,00; Max = 1,00	n = 3 Mittelwert = -0,29 (größer als MCID) SD = 0,19 Median = -0,25 Min = -0,50; Max = -0,13	p = 0,0719		
<i>CHAQ: Index Schmerzen/Unbehagen'</i>					
Index Schmerzen/Unbehagen zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 2,67 SD = 6,387 Median = 0,00 Min = 0,0; Max = 22,0	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,23 SD = 0,41 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	n = 6 Mittelwert = 0,27 SD = 0,23 Median = 0,25 Min = 0,00; Max = 0,60	p = 0,1648		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,21	n = 3 Mittelwert = 0,17	p = 0,5794		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	SD = 0,45 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	SD = 0,21 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,40		Beträchtlich	
Veränderung des Index Schmerzen/Unbehagen von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = -19,58 SD = 26,926 Median = -16,50 Min = -72,0; Max = 22,0 p = 0,0285	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,06 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,90; Max = 1,50	n = 6 Mittelwert = -1,00 SD = 0,63 Median = -1,30 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,0031		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,07 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,40; Max = 1,50	n = 3 Mittelwert = -0,93 SD = 0,90 Median = -1,40 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,1520		
<i>POSNA PODCI – Fremdbbericht durch Eltern/Vormund: Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 50,0 (Normbereich) SD = 10,18 Median = 56,0 Min = 26; Max = 57	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 23,8 (größer als MCID) SD = 14,84 Median = 28,0 Min = -1; Max = 47 p = 0,0002	–	Beträchtlich	
<i>POSNA PODCI – Fremdbericht durch Eltern/Vormund: Glücksscore^s</i>					
Glücksscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 53,6 (Normbereich) SD = 13,45 Median = 60,0 Min = 13; Max = 60	–		
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 4,0 SD = 18,62 Median = 7,5 Min = -44; Max = 31 p = 0,4723	–		
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 52,8 (Normbereich) SD = 6,94	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 55,5 Min = 35; Max = 57		Beträchtlich
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 8,0 SD = 24,64 Median = 5,0 Min = -15; Max = 34 p = 0,6305	–	
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Glücksscore^s</i>				
Glücksscore zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 58,3 (Normbereich) SD = 2,80 Median = 60,0 Min = 52; Max = 60	–	
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 6,3 SD = 2,89 Median = 8,0 Min = 3; Max = 8 p = 0,0628	–	
<i>LEFS^t: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 25,0 (größer als MCID) SD = NA	n = 3 Mittelwert = 5,7 SD = 5,13	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 7,0 Min = 0; Max = 10		
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -7,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 4,93 Median = 3,0 Min = -5; Max = 4	p = 0,5000	
<i>BPI-SF^u: Veränderung der Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -9,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 6,00 Median = 0,0 Min = -6; Max = 6	p = 0,5000	
Erwachsene				
<i>LEFS^t: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -1,0 SD = 5,29 Median = 1,0 Min = -7; Max = 3	n = 10 Mittelwert = 10,0 (größer als MCID) SD = 18,31 Median = 5,0 Min = -15; Max = 40	p = 0,3000	Kein Zusatznutzen
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0033	–	
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10	n = 3	n = 9	p = 0,6455	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24)	Mittelwert = -3,0 SD = 6,93 Median = 1,0 Min = -11; Max = 1	Mittelwert = -5,7 SD = 6,36 Median = -3,0 Min = -17; Max = 2		Kein Zusatznutzen
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = 0,17 SD = 1,75 Median = 0,50 Min = -4,75; Max = 3,00	n = 17 Mittelwert = -0,31 SD = 1,40 Median = 0,00 Min = -3,25; Max = 2,25	p = 0,1762	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,55 SD = 1,35 Median = 0,75 Min = -3,25; Max = 2,50	–	–	
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -7,3 SD = 10,21 Median = -3,0 Min = -19; Max = 0	n = 9 Mittelwert = -18,6 SD = 16,19 Median = -10,0 Min = -46; Max = 3	p = 0,2864	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = -0,10 SD = 1,89 Median = -0,07 Min = -4,57; Max = 4,00	n = 17 Mittelwert = -1,02 SD = 2,58 Median = -1,00 Min = -5,14; Max = 3,86	p = 0,1649	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,41	–	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	SD = 1,66 Median = 0,43 Min = -2,00; Max = 4,00				
<i>HAQ-DP: Veränderung von Behinderung von Baseline zur letzten Messung</i>					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = -0,11 SD = 0,39 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 1,00	n = 16 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = -0,14 Min = -0,86; Max = 0,86	p = 0,6997		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 0,29	–	–		
Verbesserung des Wachstums					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>					
Körpergröße zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -3,09 SD = 2,578 Median = -2,77 Min = -7,8; Max = -0,2	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,9 SD = 2,30 Median = -2,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Min = -12; Max = 1		Nicht quantifizierbar
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,88 SD = 2,322 Median = -2,52 Min = -12,3; Max = 0,7	–	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,15 SD = 2,405 Median = 1,93 Min = -3,2; Max = 4,6	–	
ENB-010-10	–	n = 66 Mittelwert = 0,4 SD = 1,40 Median = 0,5 Min = -4; Max = 4	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 76 Mittelwert = 0,51 SD = 1,569 Median = 0,52 Min = -4,1; Max = 4,6 p = 0,0055	–	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -1,42	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		SD = 1,208 Median = -1,28 Min = -3,4; Max = 0,2		Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,4 SD = 2,92 Median = -2,0 Min = -20; Max = 1	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,29 SD = 2,778 Median = -1,80 Min = -19,9; Max = 1,4	–	
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,12 SD = 2,532 Median = 2,43 Min = -2,9; Max = 5,2	–	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 0,8 SD = 2,03 Median = 1,0 Min = -5; Max = 6	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte	–	n = 77 Mittelwert = 1,00 SD = 2,132	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Analyse)		Median = 1,02 Min = -5,2; Max = 6,1 p < 0,0001		Nicht quantifizierbar
<i>BMI (Z-Scores)</i>				
BMI zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,25 SD = 3,066 Median = 0,50 Min = -2,0; Max = 9,3	–	
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = 1,8 SD = 2,64 Median = 1,3 Min = -3; Max = 8	–	
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -7,99 SD = 9,273 Median = -5,77 Min = -30,0; Max = 4,4	–	
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,2 SD = 5,63 Median = -1,5 Min = -26; Max = 7	–	
Kinder und Jugendliche				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>				
Körpergröße zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -2,4 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -1,5 SD = 1,49 Median = -1,1 Min = -3; Max = -0	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -0,98 SD = 1,573 Median = -0,69 Min; Max = (-5,4; 0,4) 95 %-KI = [-1,98; 0,02]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,58 SD = 1,44 Median = -0,47 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 53 Mittelwert = -2,49 SD = 2,13 Median = -2,42 Min = -9,65; Max = 0,96	p < 0,0001	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = -0,55 SD = 1,48 Median = -0,08 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 6 Mittelwert = -1,26 SD = 2,53 Median = -0,34 Min = -4,97; Max = 0,96	p = 0,8402	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,05	p = 1,0000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 0,1 Min = -0; Max = 0		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,83 SD = 0,614 Median = 0,83 Min = -0,2; Max = 1,9 95 %-KI = [0,44; 1,22] p = 0,0007	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,08 SD = 0,64 Median = 0,05 Min = -2,56; Max = 2,71	n = 53 Mittelwert = -0,05 SD = 1,26 Median = 0,13 Min = -4,53; Max = 2,62	p = 0,8059	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = 0,13 SD = 0,34 Median = 0,12 Min = -0,83; Max = 1,00	n = 6 Mittelwert = -0,02 SD = 1,16 Median = 0,27 Min = -1,89; Max = 1,47	p = 0,6341	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,8 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,69 Median = 0,4 Min = -1; Max = 0	–	
ENB-006-09/	–	n = 12	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10		Mittelwert = -0,29 SD = 1,955 Median = -0,15 Min = -5,4; Max = 2,7 95 %-KI = [-1,53; 0,95]		Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,16 SD = 1,38 Median = -0,16 Min = -4,01; Max = 2,74	n = 60 Mittelwert = -1,89 SD = 2,05 Median = -1,59 Min = -7,81; Max = 1,71	p < 0,0001		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,41 SD = 1,41 Median = -0,49 Min = -4,01; Max = 2,73	n = 13 Mittelwert = -1,97 SD = 2,66 Median = -1,76 Min = -6,78; Max = 1,38	p = 0,0811		
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,38 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 1,41 SD = 0,964 Median = 1,14 Min = 0,3; Max = 3,4 95 %-KI = [0,80; 2,02]	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		p = 0,0004		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,04 SD = 0,49 Median = 0,01 Min = -1,70; Max = 2,36	n = 60 Mittelwert = -0,63 SD = 1,78 Median = -0,15 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,1447	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,08 SD = 0,44 Median = -0,06 Min = -1,70; Max = 0,78	n = 13 Mittelwert = -1,52 SD = 2,26 Median = -2,23 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,0465	
<i>BMI (Z-Scores)</i>				
BMI zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 0,6 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 1,22 Median = 1,0 Min = -1; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,30 SD = 1,207 Median = 0,30 Min = -1,6; Max = 2,6 95 %-KI = [-0,47; 1,07]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = 0,27 SD = 1,06	n = 54 Mittelwert = -0,14 SD = 1,49	p = 0,2175	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 0,30 Min = -2,38; Max = 2,74	Median = -0,06 Min = -3,81; Max = 2,22		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,02 SD = 1,08 Median = 0,06 Min = -2,38; Max = 2,34	n = 7 Mittelwert = -0,14 SD = 1,89 Median = 0,64 Min = -3,25; Max = 1,95	p = 0,6798	
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,43 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,70 SD = 0,762 Median = 0,70 Min = -0,4; Max = 2,2 95 %-KI = [0,22; 1,19] p = 0,0086	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = -0,04 SD = 0,67 Median = -0,05 Min = -3,00; Max = 1,52	n = 54 Mittelwert = 0,04 SD = 1,44 Median = -0,15 Min = -3,01; Max = 2,98	p = 0,4187	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,26	n = 7 Mittelwert = 0,21	p = 0,1734	

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 0,61 Median = -0,14 Min = -3,00; Max = 0,41	SD = 1,65 Median = 0,18 Min = -2,11; Max = 2,02		

Die Ergebnisse der RCT ENB-009-10 für die Altersgruppe Erwachsene zeigen stets die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn.

a: In der RCT ENB-009-10 wurde die Kontrollgruppe nach BSC behandelt. Für die gepoolten Überlebenszeitanalysen der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 dienten die Patienten der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf als Kontrollgruppe. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 bestand die Kontrollgruppe aus historischen Kontrollpatienten aus einer Datenbank zum natürlichen Verlauf der HPP aus dem Shriner's Kinderkrankenhaus in St. Louis, Missouri. Im Register ALX-HPP-501 bestand die Kontrollgruppe aus niemals mit AA, sondern ausschließlich mit BSC behandelten Patienten.

b: Die Ereignisse von Interesse waren mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie und Tod.

c: Die Ereignisse von Interesse waren CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod.

d: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kleinkindern liegt zwischen 1,33 – 5,71 µM.

e: Der Normbereich für Plasma-PLP bei Kleinkindern liegt zwischen 11,76 – 68,37 ng/mL. Der Normbereich für Kinder und Jugendliche (> 5 bis 18 Jahre) liegt zwischen 5,74 – 61,15 ng/mL. Der Normbereich für Erwachsene (> 18 Jahre) liegt zwischen 2,81 – 26,70 ng/mL.

f: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kindern liegt bei < 0,75 - 4,78 µM.

g: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Erwachsenen liegt bei 1,00 - 5,82 µM.

h: Deskriptive Werte und Behandlungseffekt basieren auf imputierten Werten mittels LOCF. p-Werte der Kontrollgruppe und der AA-Gruppe basieren auf Daten ohne Imputation.

i: Der RGI-C-Score liegt im Bereich von -3 bis +3, wobei -3 eine starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis bedeutet.

j: Als Responder wurden Patienten gewertet, die einen RGI-C-Score von mindestens 2 erreicht hatten. Die Responderanalyse wurde für das FA-Set durchgeführt.

k: Die RSS-Skala dient zur Einschätzung der Rachitisschwere an Handgelenken und Knien der Patienten. Die Skala geht von 0 bis 10, wobei 10 mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen ist.

l: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.

m: Der Mittelwert (SD) der Gesamtskalenwerte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 100 (±15) Punkte.

n: Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte der PDMS-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.

o: Die MCID des 6MWT beträgt für Kinder und Erwachsene 31 m und für Jugendliche 43 m. Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem 84 % der normalen vorhergesagten Gehstrecke als Grenze zum Normbereichs definiert.

p: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BOT-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (±5) Punkte

q: Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen. Die MCID für den Index

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Behinderung beträgt 0,13 Punkte.</p> <p>r: In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 entsprechen die Werte für den Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ den anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werten und liegen somit zwischen 0 und 100. Im Register ALX-HPP-501 wurden die anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werte transformiert und reichen von 0 bis 3. Höhere Werte zeigen jeweils stärkere Schmerzen/Unbehagen an.</p> <p>s: Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten ermittelt. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID für den Eltern- bzw. Kinderfragebogen ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte bzw. 8,2 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte bzw. 11,2 Punkte.</p> <p>t: Der Gesamtwert der LEFS reicht von 0 bis 80. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine verbesserte Funktion und ein niedriger Wert eine verschlechterte Funktion.</p> <p>u: In der Studie ENB-009-10 wurden die Punkte der einzelnen Items der jeweiligen Skala des BPI-SF addiert. Damit reichen die Werte der Skala Schmerzen von 0 bis 40 und die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen von 0 bis 70. Im Register ALX-HPP-501 wurde für die jeweilige BPI-SF-Skala der Mittelwert aus den Werten der einzelnen Items berechnet. Damit reichen hier die Werte beider Skalen von 0 bis 10. Ein geringerer Wert bedeutet jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine höhere Schmerzbelastung bzw. Behinderung.</p> <p>v: Der HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.</p>				

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von AA für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus der RCT und den weiteren Untersuchungen sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Atemfunktion

Für die Atemfunktion liegen im Nutzendossier Daten der in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkinder vor, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu 5 Jahre alt waren. Dabei wurden die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung sowie das beatmungsfreie Überleben, unter Berücksichtigung der Ereignisse CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod, und das Überleben ohne invasive Beatmung, das die Ereignisse Tod und mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie einschließt, untersucht.

Beatmungsfreies Überleben

Zur Baseline der Studie ENB-002-08 benötigten 5/11 (45,5 %) Patienten eine Unterstützung der Atmung. Ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten ohne respiratorische Unterstützung. Das mediane beatmungsfreie Überleben sowie das mediane Überleben ohne invasive Beatmung konnten nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 4-4). Zur Baseline der Studie ENB-010-10 benötigten insgesamt 24/69 (34,8 %) Patienten eine Form der respiratorischen Unterstützung. Ab Woche 72 der Behandlung mit AA war über die Hälfte (9/17 Patienten, 52,9 %) der Patienten, die zur Baseline eine respiratorische Unterstützung benötigten, unabhängig von einer respiratorischen Unterstützung. Auch bei 6/13 (46,2 %) Patienten, die zur Baseline eine *invasive* mechanische Beatmung benötigten, wurde der Bedarf an respiratorischer Unterstützung im Studienverlauf reduziert.

Überleben ohne invasive Beatmung

Aufgrund von ethischen Aspekten wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet. Um dennoch einen Vergleich der AA-Behandlung mit BSC zu ermöglichen, wurden die Daten zum Überleben ohne invasive Beatmung aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt und aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter mit den Daten der Patienten aus der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen (siehe Tabelle 4-4).

Unter der Behandlung mit AA benötigten nur 11/62 Patienten (17,7 %) eine invasive Beatmung oder verstarben, wohingegen 36/48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten im Auswertungszeitraum eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der historischen Kontrollgruppe betrug 236,0 Tage (95 %-KI = [78,0; 300,0]). Die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, war unter der Behandlung mit AA signifikant höher als bei den historischen Kontrollpatienten ($p < 0,0001$). Nach 408 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate ohne invasive Beatmung für die mit AA behandelten Patienten 0,79 (95 %-KI = [0,62; 0,89]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,25 (95 %-KI = [0,14; 0,38]). Das unter der Behandlung mit

AA signifikant längere Überleben ohne invasive Beatmung wurde durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Somit war unter der Behandlung mit AA die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, erheblich höher als ohne AA-Behandlung. Dieses Ergebnis erwies sich anhand von Sensitivitätsanalysen außerdem als robust. Zudem war unter der Behandlung mit AA eine Reduktion der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten. Dabei konnte bei der Mehrheit der mit AA behandelten Kinder eine Unabhängigkeit von respiratorischer Unterstützung und somit eine langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung von invasiver Beatmung erzielt werden. Damit lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Atemfunktion ableiten.

Verringerung von Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentrationen

Kleinkinder

Bei den Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 war unter der Therapie mit AA eine rapide, deutliche Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration zu beobachten (siehe Tabelle 4-4). Im Studienverlauf wurde schließlich eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentration erreicht. Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration. Damit erwies sich AA bei diesen Patienten als biologisch wirksam und es kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei den mit AA behandelten adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 war nach 24 Wochen Behandlung eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentrationen zu verzeichnen, während in der ausschließlich nach BSC behandelten Kontrollgruppe die Werte zum selben Zeitpunkt erhöht waren (siehe Tabelle 4-4). Der Unterschied in der Reduktion der Plasma-PPI-Konzentrationen zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 24 Wochen war statistisch nicht signifikant. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war auch die Plasma-PLP-Konzentration bereits nach 6 Wochen Behandlung signifikant reduziert ($p = 0,0072$), während in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe keine bedeutsamen Änderungen der Plasma-PLP-Konzentrationen zu beobachten waren ($p = 0,9498$). Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 24 erzielt, wobei auch hier der Unterschied in der Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zwischen den Gruppen nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte (siehe Tabelle 4-4).

Bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kindern und Jugendlichen war bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Reduktion der Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Auch hier wurde im Behandlungsverlauf eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentration erzielt (siehe Tabelle 4-4).

Diese Ergebnisse sprechen für die rapide biologische Wirksamkeit von AA und bedeuten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen.

Erwachsene

In der RCT ENB-009-10 war sowohl die Plasma-PPi- als auch die Plasma-PLP-Konzentration bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn nach 24 Wochen Behandlung mit AA signifikant stärker im Vergleich zur Baseline reduziert als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0364$) (siehe Tabelle 4-4). Dabei lagen nach 24 Wochen die Plasma-PPi-Konzentrationen beider Gruppen im Normbereich, während die Plasma-PLP-Konzentrationen beider Gruppen weiterhin oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs lagen.

Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurde die biologische Wirksamkeit von AA anhand der Plasma-PLP-Konzentration bestimmt. Dabei wurde unter der Therapie mit AA ebenfalls eine rapide, anhaltende Reduktion bis zur Normalisierung der Plasma-PLP-Konzentration beobachtet (siehe Tabelle 4-4). Somit wurde die rapide biologische Wirksamkeit von AA bei Erwachsenen bestätigt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor.

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Kleinkinder

Der Schweregrad der Rachitis wurde bei den in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkindern anhand der RGI-C-Skala sowie anhand des Rickerts Severity Score (RSS) gemessen.

Bei den Kleinkindern der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigte sich bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere anhand der RGI-C-Scores ($p = 0,0313$). Zur letzten Messung betrug der RGI-C-Score im Durchschnitt 2,30 ($SD = 0,43$, Median = 2,00) und spiegelte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wider ($p = 0,0020$) (siehe Tabelle 4-4). Ab Woche 192 der Behandlung mit AA wiesen alle Patienten (100 %) einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf, was für eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis steht, und waren damit Responder. Auch anhand der RSS-Werte wurden im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt. So hatten sich die RSS-Scores zum Zeitpunkt der letzten Messung von einem mittleren Baseline-Wert von 8,25 ($SD = 1,74$, Median = 8,25) um durchschnittlich -6,05 ($SD = 2,27$, Median = -6,25) Punkte statistisch signifikant verbessert ($p = 0,0020$). Damit war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis, häufig auch eine Normalisierung des radiologischen Befundes, zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Kindern der Studie ENB-010-10 erzielt. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag der Mittelwert der beobachteten RGI-C-Scores bei 1,83 ($SD = 1,31$, Median = 2,33) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis an ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-4). Dies entspricht einer deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung wiesen 73,1 % der Patienten einen

RGI-C-Score von mindestens 2 auf und waren damit Responder. Bei einigen Patienten wurden sogar RGI-C-Scores von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis beobachtet. Auch anhand der RSS-Werte zeigte sich eine signifikante, über die Zeit stabile Verbesserung der Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung war eine signifikante Reduktion der RSS-Werte im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich -3,07 (SD = 3,62, Median = -2,50) und damit eine signifikante Verbesserung der Rachitis zu verzeichnen ($p < 0,0001$).

Anhand des hohen Patientenanteils mit einer deutlichen Rückbildung der Rachitis bis hin zu einer kompletten Rückbildung der Rachitis unter der Therapie mit AA sowie anhand der statistisch signifikanten Verbesserungen der Rachitis im Vergleich zur Baseline zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender, die Knochen betreffender Symptome. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Kleinkinder abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Bei den in der Studie ENB-006-09/008-10 untersuchten Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde der Schweregrad der Rachitis ebenfalls anhand der RGI-C-Skala und der RSS bewertet. Außerdem wurde die Knochenmineralisierung anhand von transiliakalen Beckenkammbiopsien sowie Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) beurteilt. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde die Knochenmineralisierung anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Auch bei den adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 wurden DXA-Messungen und transiliakale Beckenkammbiopsien sowie Beurteilungen der Rachitis mittels RGI-C und RSS vorgenommen. Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch stark eingeschränkt.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 konnten signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis im gesamten Studienverlauf ab Woche 6 der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachtet werden. In Woche 336 der Behandlung mit AA war bei allen Patienten eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen. Damit waren alle Patienten (100,0 %) Responder (siehe Tabelle 4-4). Die unter der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachteten Verbesserungen waren zudem signifikant größer als im historischen Krankheitsverlauf (alle $p \leq 0,0015$). Auch der Anteil an Respondern (RGI-C-Score von mindestens 2) war in den Wochen 24 und 96 bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als bei den historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0010$ und $p = 0,0011$).

Auch zu allen Zeitpunkten, zu denen die Rachitis-Schwere mittels RSS beurteilt wurde (Woche 24, 48 und 96), wurden in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline im Mittel signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt, während in der historischen Kontrollgruppe nur kleine Veränderungen der RSS-Scores zu beobachten waren. Dabei waren die RSS-Werte der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant stärker reduziert als die RSS-Werte der historischen Kontrollen (alle $p \leq 0,0070$) (siehe Tabelle

4-4). Damit zeigte sich in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Hinblick auf die Verbesserung der Rachitis eine Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Auch anhand der transiliakalen Beckenkammbiopsien waren bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung, beispielsweise durch eine Reduktion von Osteoiddicke und Osteoidvolumen, zu beobachten ($p = 0,0109$ und $p = 0,0355$). Der mittels DXA ermittelte Knochenmineralgehalt nahm im Verlauf der Behandlung mit AA im Mittel ebenfalls fast kontinuierlich zu. Die bis zum Ende der Studie in Woche 336 durchschnittliche im Vergleich zur Baseline erreichte Verbesserung des Knochenmineralgehalts war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-4).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wies unter den mit AA behandelten Patienten ein numerisch größerer Anteil an Patienten Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dennoch traten im Nachbeobachtungszeitraum bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 1,1 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,8 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 4-4).

Anhand der deutlichen in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung, die statistisch signifikant größer waren als in der historischen Kontrollgruppe und bis zu einer vollständigen Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis reichten, zeigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der HPP, sodass für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet wird. Diese Einschätzung wird durch die geringere Anzahl an Patienten mit Frakturen und Pseudofrakturen bei den mit AA behandelten Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten unterstützt.

Erwachsene

Die Knochenmineralisierung wurde bei den erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 anhand von DXA-Messungen und transiliakalen Beckenkammbiopsien und bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Alter von mindestens 18 Jahren anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurden zur Bewertung der Knochenmineralisierung ebenfalls DXA-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der Studie ENB-009-10 anhand der Veränderungen der Osteoiddicke und des Osteoidvolumens zwar ein Trend der Verbesserung der Knochenmineralisierung unter der Therapie mit AA (siehe Tabelle 4-4). Die Unterschiede in der Verbesserung der Knochenmineralisierung im Vergleich zur Kontrollgruppe (BSC) waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die mit AA behandelten Patienten numerisch häufiger von Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte betroffen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dabei traten auch hier bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 0 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre im Nachbeobachtungszeitraum numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,9 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 4-4).

In der Studie EmPATHY zeigte sich zur Baseline bei den Patienten anhand der DXA-Messungen des linken Schenkelhalses eine Osteopenie. Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses erreicht werden. Für die Lendenwirbelsäule, die linke und rechte Gesamtfemurregion sowie den rechten Schenkelhals war die Knochenmineraldichte bereits zur Baseline im Normbereich und blieb unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie EmPATHY auch weiterhin im Normbereich (siehe Tabelle 4-4).

Trotz der unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC kein Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen abgeleitet werden.

Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Kleinkinder

Die kognitiven sowie grob- und feinmotorischen Fähigkeiten der pädiatrischen Patienten wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mittels Bayley Scales of Infant Development III (BSID-III), Peabody Developmental Motor Scales 2nd Edition (PDMS-2) und Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) beurteilt. Dabei wurde bei Patienten im Alter von bis zu 42 Monaten der BSID-III, bei Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten die PDMS-2 und ab einem Alter von 72 Monaten der BOT-2 eingesetzt. In beiden Studien zeigten die Patienten zur Baseline, d.h. vor Beginn der Behandlung mit AA anhand der skalierten und der Gesamtskalenwerte im BSID-III deutliche Beeinträchtigungen vor allem in den Bereichen kognitive Fähigkeiten, Fein- und Grobmotorik sowie Alltagsfertigkeiten.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 lagen die Werte der kognitiven Skala des BSID-III zum Zeitpunkt der letzten Messung unter der Behandlung mit AA mit einem mittleren skalierten Wert von 8,1 (SD = 3,9, Median = 8,5) im Normbereich der gesunden Normstichprobe von 10 ± 3 Punkten (siehe Tabelle 4-4). Auch im Hinblick auf die feinmotorischen Fähigkeiten war im Behandlungsverlauf mit einem durchschnittlichen skalierten Wert von 8,2 (SD = 3,1, Median = 8,0) bis zur letzten Messung eine Normalisierung der Feinmotorik zu beobachten. Auf der Skala Alltagsfertigkeiten erreichten die Patienten bis zur letzten Messung mit einem mittleren Gesamtskalenwert von 86,8 (SD = 20,5, Median = 86,5) ebenfalls den Normbereich von 100 ± 15 Punkten. Anhand der PDMS-2 wurden unter der Behandlung mit AA ebenfalls Verbesserungen der motorischen Funktionen

der Kinder, insbesondere in den Bereichen Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten) beobachtet. Mit durchschnittlichen standardisierten Werten von 7,4 (SD = 2,0, Median = 7,0), 7,5 (SD = 2,4, Median = 7,0) und 8,3 (SD = 0,9, Median = 8,5) erreichten auch hier die Patienten zur letzten Messung den Normbereich von 10 ± 3 Punkten und damit das Niveau gesunder gleichaltriger Kinder. Auch anhand des BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war ebenfalls bei einigen Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen.

Im Verlauf der AA-Behandlung in der Studie ENB-010-10 zeigten sich insbesondere Verbesserungen der Fein- und Grobmotorik der Patienten, vor allem anhand der von den Patienten erreichten Altersäquivalente der fein- und der grobmotorischen BSID-III-Skala. Anhand der PDMS-2 zeigten die Patienten bei allen drei durchgeführten Subtests (stationär, Fortbewegung, Objektmanipulation) mit mittleren standardisierten Werten von 8,3 (SD = 2,9, Median = 8,5), 7,0 (SD = 3,3, Median = 6,5) und 7,8 (SD = 2,7, Median = 7,5) zur letzten Post-Baseline-Messung motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger (10 ± 3 Punkte) (siehe Tabelle 4-4). Auch im BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war bei einigen Patienten sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Patienten bereits eine motorische Verbesserung beim vorausgegangenen BSID-III und PDMS-2 gezeigt hatten, so dass hier die Stabilisierung nach einer stattgehabten Verbesserung erfolgte.

Damit waren unter der Behandlung mit AA bei den zur Baseline deutlich beeinträchtigten Patienten ausschließlich positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu verzeichnen. Dabei erreichten in den beiden Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 einige Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA bei Kleinkindern eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome der HPP und es wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurden in den Studien ENB-009-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 mittels der im 6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) zurückgelegten Gehstrecke und mithilfe des BOT-2 (Grobmotorik) erfasst. Zur Beurteilung der Muskelkraft wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ENB-009-10 jedoch stark eingeschränkt und Vergleiche der Behandlung mit AA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC waren nicht möglich (siehe Tabelle 4-4).

Zur Baseline konnten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im 6MWT im Durchschnitt 59,1 % (SD = 15,0 %, Median = 61,0 %) der Strecke gehen, die gesunde Kinder

gleichen Alters und Geschlechts zurücklegen, und zeigten somit Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit. Zu allen Messzeitpunkten waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen sowohl der zurückgelegten Gehstrecke als auch des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke zu beobachten. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA lagen diese Verbesserungen deutlich über der für Kinder bzw. Jugendliche mit HPP definierten minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 31 m bzw. 43 m und waren somit klinisch relevant. Nach 24 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich eine Gehfähigkeit, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprach (siehe Tabelle 4-4). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Subgruppe der adoleszenten Patienten erzielt. Auch hier war bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit um mehr als die für jugendliche HPP-Patienten definierte MCID von 43 m zu verzeichnen.

Zur Baseline wiesen die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 auch bei der Durchführung des BOT-2 in den Bereichen Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft deutliche Defizite auf. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren in beiden Bereichen signifikante Verbesserungen der Fähigkeiten zu beobachten. Am Ende der Studie nach 336 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich im Durchschnitt grobmotorische Fähigkeiten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen (siehe Tabelle 4-4). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Subgruppe der adoleszenten Patienten. Auch hier wurden unter der Behandlung mit AA im Durchschnitt bis zur letzten Messung grobmotorische Fähigkeiten im Normbereich erzielt. Anhand der Altersäquivalente zeigte sich zudem, dass sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten unter der Behandlung mit AA überdurchschnittlich schnell weiterentwickeln, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden kann.

Im Hinblick auf die Muskelkraft zeigten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften sowie der Griffkraft der Hände und der Extension und Flexion der Knie. Auch hier konnten unter der Behandlung mit AA sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten signifikante Verbesserungen bis zu einer Normalisierung der Muskelkraft, insbesondere der Hüftbeuger, Hüftstrecker und Hüftabduktoren sowie der Kniebeuger und Kniestrecker, erzielt werden (siehe Tabelle 4-4).

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten Normalisierung der zur Baseline deutlich beeinträchtigten Gehfähigkeit, Grobmotorik und Muskelkraft der Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war auch bei Kindern und Jugendlichen mit HPP eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome zu verzeichnen. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

In der RCT ENB-009-10 wurden Verbesserungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität mittels 6MWT, HHD-Messungen und BOT-2 (Grobmotorik) sowie der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe beurteilt. Da der BOT-2 nur für Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren validiert ist, die erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 jedoch wesentlich älter waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse des BOT-2 dieser Patienten eingeschränkt. Bei den in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten wurde die Mobilität mithilfe des 6MWT, des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests, des Aufstehetests und des Timed Up and Go-Tests erhoben und die Verwendung von Bewegungshilfen wurde dokumentiert. Zur Beurteilung der Muskelkraft der Hände wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA eine Verbesserung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke von durchschnittlich (SD) 70,3 m (66,4 m) (siehe Tabelle 4-4). Dies entsprach einer durchschnittlichen (SD) Verbesserung des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von 11,5 % (11,3 %). Diese Verbesserung lag außerdem deutlich über der für erwachsene HPP-Patienten definierten MCID von 31 m und war damit klinisch relevant. Gleichzeitig verringerte sich die zurückgelegte Distanz in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich (SD) -19,7 m (26,50 m). Dies entsprach einer mittleren (SD) Reduktion des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von -6,2 % (3,5 %). Die Unterschiede zwischen der mit AA behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe waren sowohl für die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke als auch für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke statistisch signifikant ($p = 0,0182$ und $p = 0,0444$).

Die Muskelkraft der Hüfte (Extension, Flexion, Abduktion), der Knie (Extension, Flexion) und die Griffkraft, jeweils gemessen durch HHD, war bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline stark beeinträchtigt. Nach 24 Wochen waren sowohl unter der Behandlung mit AA als auch in der Kontrollgruppe Verbesserungen der Muskelkraft zu beobachten (siehe Tabelle 4-4).

Insgesamt 3/9 Patienten (33,3 %) aller der in der RCT ENB-009-10 mit AA behandelten Patienten, die zu Beginn auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, konnten nach 24 Wochen Behandlung auf diese verzichten. In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe hingegen benötigten alle 3/3 Patienten, die zur Baseline eine Bewegungshilfe benötigten, diese auch weiterhin. Gleichzeitig mussten bei den mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine orthopädischen Eingriffe benötigten, im Studienverlauf bei deutlich weniger Patienten orthopädische Eingriffe durchgeführt werden als bei den Patienten in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe (2/12 Patienten, 17 % vs. 3/6 Patienten, 50 %).

Im Lauf der Behandlung mit AA im Rahmen der Studie EmPATHY wurden bei den Patienten klinisch relevante Verbesserungen der im 6MWT zurückgelegten Strecke beobachtet, die ebenfalls größer waren als die für erwachsene HPP-Patienten definierte MCID von 31 m. Nach

12 Monaten Behandlung mit AA betrug die durchschnittliche zurückgelegte Strecke aller Patienten 311,5 m (SD = 177,1 m, Median = 300,5 m) und hatte sich damit im Vergleich zur Baseline signifikant verbessert ($p = 0,0229$) (siehe Tabelle 4-4). Anhand des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests war nach 12 Monaten AA-Behandlung außerdem eine signifikante Erhöhung der Gehgeschwindigkeit zu verzeichnen ($p = 0,0069$). Zudem war die im Aufstehetest und im Timed Up and Go (TUG)-Test benötigte Zeit jeweils statistisch signifikant kürzer als zur Baseline ($p = 0,0077$). Auch im Hinblick auf die Muskelkraft der Hände zeigte sich relativ zur Baseline insbesondere für die dominante Hand eine statistisch signifikante Steigerung der Griffkraft ($p = 0,0464$). Zur Baseline der Studie EmPATHY benötigten 8/13 Patienten (61,5 %) eine Bewegungshilfe, während nach 12 Monaten Behandlung mit AA nur noch bei 5/13 Patienten (38,5 %) die Verwendung einer Bewegungshilfe notwendig war. Dabei konnte einer der Patienten nach 12 Monaten Behandlung auf den Rollstuhl verzichten.

Die Kombination aus muskuloskelettaler und kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit ist für die Anforderungen im täglichen Leben der Patienten von hoher Bedeutung. Aufgrund der unter der Behandlung mit AA beobachteten, konsistenten und klinisch relevanten Verbesserungen der Gehfähigkeit erwachsener Patienten, die in der RCT ENB-009-10 zudem statistisch signifikant größer waren als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe, liegt für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor. Diese Einschätzung wird durch die weiteren in der Studie EmPATHY unter der Behandlung mit AA beobachteten statistisch signifikanten Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit und der Mobilität im Aufstehetest und TUG-Test sowie der Muskelkraft der dominanten Hand unterstützt.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Kinder und Jugendliche

Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen wurden in der RCT ENB-009-10 mithilfe des Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) erfasst. Außerdem wurde die Lower Extremity Function Scale (LEFS) eingesetzt, um die Behinderung der Patienten im Alltag zu beurteilen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten, die eine Schmerzmedikation benötigten, dokumentiert. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden Schmerzen und Behinderung mithilfe des Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) und des Pediatric Outcomes Data Collection Instrument der Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA PODCI) gemessen. Bei den unter 18-jährigen im HPP-Register eingeschlossenen Patienten wurde ebenfalls der CHAQ eingesetzt.

Bei den jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe der RCT ENB-009-10 war mit einer mittleren Veränderung (SD) in der LEFS von 5,7 (5,13) Punkten nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten (siehe Tabelle 4-4). In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe lagen nur die Daten von einem Patienten vor, bei dem in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung des LEFS-Skalenwertes um 25 Punkte beobachtet wurde. Im Hinblick auf Schmerzen sowie die Behinderung durch Schmerzen zeigten sich unter der Behandlung mit AA bis Woche 24 anhand des BPI-SF keine wesentlichen Veränderungen. Bei dem Patienten der Kontrollgruppe, von

dem in Woche 24 Daten zum BPI-SF vorlagen, zeigte sich jeweils eine Verschlechterung der Schmerzen sowie der Behinderung durch Schmerzen um 7 bzw. 9 Punkte. Da in der Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe jeweils nur die Daten von einem Patienten vorlagen, ist der statistische Vergleich der AA-Behandlung mit der nach BSC behandelten Kontrollgruppe wenig aussagekräftig.

Bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war für den Index Behinderung des CHAQ unter der Therapie mit AA eine rapide und anhaltende, signifikante Reduktion der Werte im Vergleich zur Baseline ($p = 0,0004$) und damit eine Verbesserung der Behinderung festzustellen. Die über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg beobachteten Verbesserungen des Index Behinderung lagen zu allen Messzeitpunkten deutlich über der MCID von 0,13 Punkten und zeigen somit klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung der Patienten an. Auch für den Index Schmerzen/Unbehagen war im Behandlungsverlauf eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen, die sich bis zur letzten Messung zeigen ließ ($p = 0,0285$) (siehe Tabelle 4-4). Zur Baseline zeigten die Patienten zudem eine deutliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus anhand des globalen Funktionsscores des von einem Elternteil/Vormund ausgefüllten POSNA PODCI. Unter der Behandlung mit AA verbesserte sich das Funktionsniveau der Patienten signifikant ($p = 0,0002$) und erreichte schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger. Die Subgruppenanalyse für adoleszente Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Auch im Selbstbericht der Patienten über 10 Jahren waren im Laufe der AA-Behandlung Verbesserungen der globalen Funktion zu beobachten, die zwar statistisch nicht signifikant, jedoch größer als die konservative, bei Kindern mit Zerebralparese ermittelte MCID und damit klinisch relevant waren.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten globalen und europäischen Patienten für den Index Behinderung des CHAQ im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zur Baseline eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Behinderung, die im Mittel größer war als die MCID von 0,13 Punkten (siehe Tabelle 4-4). Die von den mit AA behandelten, globalen Patienten berichtete Veränderung im Index Behinderung relativ zur Baseline war zudem statistisch signifikant größer als die von den nach BSC behandelten Patienten berichtete Veränderung der Behinderung ($p = 0,0078$). Auch bei den europäischen Patienten war die unter AA-Behandlung berichtete Veränderung im Index Behinderung größer als bei den nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0719$). Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen hatte sich zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten ebenfalls deutlich verbessert. Die bei den mit AA behandelten Patienten aus der globalen Gesamtkohorte beobachtete Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen relativ zur Baseline war zudem signifikant größer als die Veränderung bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0031$). Auch bei den europäischen Patienten zeigte sich unter AA-Behandlung eine numerisch größere Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen als bei den nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,1520$).

Insgesamt traten unter der Behandlung mit AA in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung sowie signifikante Verbesserungen der Schmerzen

ein. Außerdem war eine signifikante Verbesserung mit einer Normalisierung des Funktionsniveaus zu verzeichnen. Auch bei den jugendlichen Patienten der RCT ENB-009-10 war numerisch unter der Behandlung mit AA nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die bei den mit AA behandelten Patienten beobachteten Verbesserungen von Schmerzen und Behinderung jeweils statistisch signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachteten Veränderungen.

Damit zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen mit HPP unter der Behandlung mit AA eine bedeutsame Verringerung von Schmerzen und Behinderung. Daher wird insgesamt für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen sowie die Behinderung der Patienten im Alltag wurden in der RCT ENB-009-10 auch bei den erwachsenen Patienten mithilfe des BPI-SF sowie der LEFS erfasst. Bei den mindestens 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden von den Patienten berichtete Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen ebenfalls anhand des BPI-SF erfasst. Die von den Patienten berichtete Behinderung wurde außerdem mithilfe des Behinderungsindex des HAQ erhoben. In der Studie EmPATHY wurde die LEFS zur Erfassung der Behinderung verwendet.

Die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Mittel anhand der LEFS von einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten um 10 Punkte, die größer als die MCID von 9 Punkten und somit klinisch relevant war. In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe wurde dagegen eine leichte Verschlechterung um 1 Punkt berichtet (siehe Tabelle 4-4). Der Unterschied in der Veränderung des LEFS-Skalenwertes zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Auch im Hinblick auf Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen berichteten die mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt anhand des BPI-SF von numerisch größeren Verbesserungen als die Patienten der nach BSC behandelten Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant.

Bei den erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten relativ zur Baseline im Mittel eine leichte Verbesserung der Werte der BPI-SF-Skala Behinderung durch Schmerzen, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten keine bedeutsame Veränderung der Werte zu beobachten war (siehe Tabelle 4-4). Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine BPI-SF-Daten vor. Bei dem mittels HAQ-DI ermittelten Ausmaß an Behinderung waren die Veränderungen über die Zeit und zwischen den beiden Behandlungsgruppen gering.

In der Studie EmPATHY berichteten die Patienten zur Baseline anhand der LEFS von bedeutenden funktionellen Einschränkungen im Alltag. Im Behandlungsverlauf wurden im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Behinderung erzielt (alle $p \leq 0,0099$) (siehe Tabelle 4-4). Zudem war der mittlere LEFS-Skalenwert um mehr als die MCID von 9 Punkten gestiegen, sodass unter der Behandlung mit AA klinisch bedeutsame und anhaltende Verbesserungen des Funktionsniveaus im Alltag anhand der LEFS zu verzeichnen waren.

Unter der Behandlung mit AA waren numerisch bei erwachsenen Patienten Verbesserungen insbesondere der Behinderung zu beobachten. Aufgrund der methodischen Limitationen kann für Erwachsene für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung jedoch kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet werden.

Verbesserung des Wachstums

Das Wachstum wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 sowie bei den unter 18-jährigen Patienten der RCT ENB-009-10 anhand von Körpergröße, Gewicht und BMI gemessen. Auch für die im HPP-Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen diese Daten zum Wachstum vor.

Kleinkinder

Die Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen zur Baseline, beurteilt anhand der Z-Scores, einen deutlichen Minderwuchs sowie ein deutliches Untergewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf. Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern lagen sowohl die durchschnittliche Körpergröße als auch das durchschnittliche Körpergewicht zu Studienbeginn deutlich unter den Normwerten einer Stichprobe gesunder Gleichaltriger.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 waren unter der Behandlung mit AA deutliche Verbesserungen des Körperwachstums sowie des Körpergewichts zu beobachten. So hatte sich der Z-Score der Körpergröße bis zur letzten Messung im Durchschnitt um 1,2 (SD = 2,4, Median = 1,9) und der Z-Score des Körpergewichts um 2,1 (SD = 2,5, Median = 2,4) verbessert (siehe Tabelle 4-4). Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung hatte sich der Z-Score der Körpergröße bzw. des Körpergewichts um durchschnittlich 0,4 (SD = 1,4, Median = 0,5) bzw. 0,8 (SD = 2,0, Median = 1,0) verbessert. In einer gepoolten Analyse der Daten zum Wachstum aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zeigten sich zudem im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Z-Scores der Körpergröße und des Körpergewichts ($p = 0,0055$ und $p < 0,0001$).

Bei der HPP handelt es sich um eine progressive Erkrankung, deren natürlicher Krankheitsverlauf insbesondere bei infantiler HPP von einer rapiden Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten gekennzeichnet ist. Verbesserungen des Wachstums durch eine rein symptomatische Therapie nach BSC sind nicht zu erwarten. Daher sprechen die unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen des Wachstums für eine Verringerung

von Minderwuchs und Untergewicht durch die AA-Therapie und stellen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern dar.

Kinder und Jugendliche

Für die RCT ENB-009-10 lagen nach 24 Wochen aus der Gruppe der unter 18-Jährigen lediglich Daten von insgesamt 4 Patienten vor. Daher ist der statistische Vergleich der AA-Behandlung mit der Behandlung nach BSC wenig aussagekräftig.

Die Körpergröße der bei Studieneinschluss 5- bis 12-jährigen Kinder der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag zur Baseline fast zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Das Körpergewicht der Patienten lag zur Baseline etwa 1,5 Standardabweichungen unterhalb des durchschnittlichen normalen Körpergewichts. Bis zum Ende der Behandlung mit AA in Woche 336 verbesserte sich der Z-Score der Körpergröße relativ zur Baseline signifikant ($p = 0,0006$) auf einen mittleren Z-Score von $-0,98$ ($SD = 1,57$, Median = $-0,69$) (siehe Tabelle 4-4). Damit lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten am Ende der AA-Behandlung im Normbereich. Auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren bis zur letzten Messung unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen des Wachstums anhand der Z-Scores der Körpergröße zu beobachten. Auch das mittlere Körpergewicht aller Patienten sowie der adoleszenten Patienten hatte sich bis zum Ende der AA-Behandlung signifikant verbessert ($p = 0,0004$ und $p = 0,0015$) und lag zum Ende der Behandlung im Normbereich.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des HPP-Registers ALX-HPP-501 waren von der Baseline bis zur letzten Messung sowohl bei den mit AA behandelten Patienten als auch bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur kleine Veränderungen des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen anhand der Z-Scores für Körpergröße und -gewicht zu beobachten (siehe Tabelle 4-4).

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen signifikante Verbesserungen der Körpergröße sowie des Körpergewichts relativ zu den Normwerten gesunder Gleichaltriger. Dabei wurde bei den minderwüchsigen und untergewichtigen Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 unter der Behandlung mit AA eine Normalisierung der Wachstumsparameter erzielt. Aufgrund dieser Verringerung von Minderwuchs und Untergewicht lässt sich für den Endpunkt Verbesserung des Wachstums ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen ableiten.

Ergebnisse zur Lebensqualität

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Kinder und Jugendliche</i>				
<i>PedsQL: Gesamtwert^b</i>				Gering
Gesamtwert zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 81,04 SD = 16,54 Median = 83,13 Min = 33,59; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 74,88 SD = 13,61 Median = 75,86 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,3292	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,08 SD = 18,89 Median = 82,19 Min = 33,59; Max = 98,75	n = 3 Mittelwert = 75,42 SD = 16,61 Median = 78,44 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,5612	
Veränderung im Gesamtwert von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,61 SD = 10,58 Median = 2,50 Min = -31,72; Max = 18,28	n = 4 Mittelwert = 9,45 (größer als MCID) SD = 18,90 Median = 15,86 Min = -17,19; Max = 23,28	p = 0,1562	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,78 SD = 11,51	n = 3 Mittelwert = 9,53 (größer als MCID) SD = 23,14	p = 0,2633	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 2,5 Min = -31,72; Max = 16,31	Median = 22,50 Min = -17,19; Max = 23,28		Gering
<i>PedsQL: Physische Funktion</i>				
Physische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 81,93 SD = 19,86 Median = 90,63 Min = 21,88; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 82,03 SD = 8,22 Median = 79,69 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,5760	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 82,19 SD = 18,91 Median = 90,63 Min = 34,38; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 83,33 SD = 9,55 Median = 81,25 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,7712	
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = -0,16 SD = 13,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 34,37	n = 4 Mittelwert = 26,56 (größer als MCID) SD = 18,13 Median = 25,00 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0077	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -1,49 SD = 12,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 18,75	n = 3 Mittelwert = 28,12 (größer als MCID) SD = 21,88 Median = 28,12 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0281	
<i>PedsQL: Psychosoziale Funktion</i>				
Psychosoziale Funktion zur letzten Messung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,59 SD = 16,87 Median = 85,00 Min = 33,33; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 72,50 SD = 17,02 Median = 72,50 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,2519	Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 78,17 SD = 19,69 Median = 83,33 Min = 33,33; Max = 98,33	n = 3 Mittelwert = 72,78 SD = 20,84 Median = 73,33 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,5836	
Veränderung der psychosozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,71 SD = 11,44 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 4 Mittelwert = 3,75 SD = 20,34 Median = 9,17 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4104	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,39 SD = 12,10 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 3 Mittelwert = 3,33 SD = 24,89 Median = 13,33 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4129	
<i>PedsQL: Emotionale Funktion</i>				
Emotionale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 76,72 SD = 20,93 Median = 75,00	n = 4 Mittelwert = 78,75 SD = 21,75 Median = 82,50	p = 0,9198	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = 15,00; Max = 100,00	Min = 50,00; Max = 100,00		Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 73,10 SD = 24,29 Median = 75,00 Min = 15,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 75,00 SD = 25,00 Median = 75,00 Min = 50,00; Max = 100,00	p = 0,9742	
Veränderung der emotionalen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 1,12 SD = 16,65 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 12,50 (größer als MCID) SD = 29,01 Median = 10,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,4302	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,86 SD = 18,52 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 25,00	n = 3 Mittelwert = 15,00 (größer als MCID) SD = 35,00 Median = 15,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,3354	
<i>PedsQL: Soziale Funktion</i>				
Soziale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 84,48 SD = 18,18 Median = 90,00 Min = 30,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 68,75 SD = 22,13 Median = 70,00 Min = 45,00; Max = 90,00	p = 0,1146	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 83,62 SD = 20,31	n = 3 Mittelwert = 73,33 SD = 24,66	p = 0,3926	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 85,00 Min = 30,00; Max = 100,00	Median = 85,00 Min = 45,00; Max = 90,00		Gering
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 0,17 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 6,25 SD = 24,62 Median = 7,50 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,3963	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,34 SD = 12,39 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 20,00	n = 3 Mittelwert = 5,00 SD = 30,00 Median = 5,00 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,6968	
<i>PedsQL: Schulische Funktion</i>				
Schulische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,53 SD = 18,35 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 70,00 SD = 17,80 Median = 65,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,2484	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,51 SD = 18,52 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 70,00 SD = 21,79 Median = 60,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,4280	
Veränderung der schulischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501	n = 53	n = 4	p = 0,3172	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Global)	Mittelwert = 0,35 SD = 14,74 Median = 0,00 Min = -45,00; Max = 28,33	Mittelwert = -7,50 SD = 17,08 Median = -5,00 Min = -30,00; Max = 10,00		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 1,23 SD = 15,62 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 28,33	n = 3 Mittelwert = -10,00 SD = 20,00 Median = -10,00 Min = -30,00; Max = 10,00	p = 0,2719	
Erwachsene				
<i>SF-36^c: Physischer Komponentenwert (PCS)</i>				
PCS zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,09 SD = 12,06 Median = 47,10 Min = 19,77; Max = 70,91	n = 16 Mittelwert = 44,05 SD = 11,07 Median = 46,76 Min = 25,31; Max = 58,28	p = 0,3583	Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 45,02 SD = 12,29 Median = 4,87 Min = 19,77; Max = 61,42	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 33,83 SD = 12,29 Median = 33,32 Min = 11,84; Max = 49,48	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Veränderung des PCS von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 4,03 SD = 13,54 Median = 0,87 Min = -28,96; Max = 34,31	n = 16 Mittelwert = 7,72 SD = 14,06 Median = 8,63 Min = -18,61; Max = 34,20	p = 0,3304	Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,79 SD = 12,66 Median = -0,42 Min = -15,30; Max = 33,03	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0099	–		
<i>SF-36: Mentaler Komponentenwert (MCS)</i>					
MCS zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,25 SD = 12,26 Median = 50,41 Min = 16,75; Max = 62,31	n = 16 Mittelwert = 47,32 SD = 10,38 Median = 49,21 Min = 27,94; Max = 61,44	p = 0,8105		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,58 SD = 10,31 Median = 48,58 Min = 28,37; Max = 62,19	–	–		
EmPATHY	–	n = 13	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
(Monat 12)		Mittelwert = 52,81 SD = 10,61 Median = 57,37 Min = 33,91; Max = 64,86		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des MCS von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,44 SD = 13,01 Median = 0,36 Min = -31,99; Max = 27,09	n = 16 Mittelwert = 2,88 SD = 14,77 Median = 4,15 Min = -23,55; Max = 25,14	p = 0,4843		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,54 SD = 13,63 Median = 0,36 Min = -31,78; Max = 27,09	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 1,0000	–		
<i>SF-36: Vitalität</i>					
Vitalität zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,20 SD = 11,95 Median = 46,66 Min = 25,86; Max = 70,42	n = 17 Mittelwert = 44,91 SD = 11,22 Median = 43,69 Min = 28,83; Max = 64,48	p = 0,7351		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 44,31	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,93 Median = 40,72 Min = 25,86; Max = 70,42			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 52,31 SD = 20,27 Median = 50,00 Min = 15,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der Vitalität von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 1,83 SD = 12,73 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	n = 17 Mittelwert = 4,89 SD = 11,83 Median = 5,94 Min = -20,79; Max = 26,74	p = 0,1728	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,78 SD = 14,35 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0744	–	
<i>SF-36: Physische Funktion</i>				
Physische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,01 SD = 10,44	n = 17 Mittelwert = 45,04 SD = 11,72	p = 0,3210	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	Median = 47,97 Min = 25,01; Max = 57,54		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,13 SD = 11,99 Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,54 SD = 31,52 Median = 40,00 Min = 5,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,47 SD = 13,14 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 36,36	n = 17 Mittelwert = 6,53 SD = 11,44 Median = 1,91 Min = -9,56; Max = 32,53	p = 0,5055	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,69 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 34,45	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0064	–	
<i>SF-36: Körperliche Schmerzen</i>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Körperliche Schmerzen zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,18 SD = 12,36 Median = 46,68 Min = 21,68; Max = 62,00	n = 17 Mittelwert = 43,38 SD = 10,40 Median = 42,64 Min = 25,71; Max = 62,00	p = 0,3319	Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,00 SD = 11,71 Median = 42,64 Min = 26,52; Max = 62,00	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 51,69 SD = 23,82 Median = 51,00 Min = 12,00; Max = 100,00	–		
Veränderung der körperlichen Schmerzen von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,78 SD = 13,71 Median = 0,80 Min = -40,32; Max = 31,45	n = 17 Mittelwert = 7,68 SD = 14,26 Median = 4,84 Min = -15,73; Max = 40,32	p = 0,3942		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 4,33 SD = 12,52 Median = 0,00 Min = -20,16; Max = 31,45	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
EmPATHY (Monat 12)		n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0112		Nicht quantifizierbar
<i>SF-36: Allgemeine Gesundheit</i>				
Allgemeine Gesundheit zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,05 SD = 12,07 Median = 48,43 Min = 21,33; Max = 66,50	n = 17 Mittelwert = 45,49 SD = 11,69 Median = 48,43 Min = 18,95; Max = 65,07	p = 0,8242	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,53 SD = 12,49 Median = 43,68 Min = 23,71; Max = 66,50	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 47,38 SD = 17,68 Median = 47,00 Min = 20,00; Max = 72,00	–	
Veränderung der allgemeinen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,74 SD = 13,21 Median = 0,00 Min = -24,73; Max = 34,23	n = 17 Mittelwert = 7,44 SD = 13,18 Median = 7,13 Min = -18,07; Max = 36,61	p = 0,1751	
ALX-HPP-501	n = 19	–	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Europa)	Mittelwert = 3,18 SD = 12,31 Median = 0,00 Min = -17,59; Max = 34,23			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1062	–	
<i>SF-36: Physische Rollenfunktion</i>				
Physische Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,39 SD = 11,08 Median = 48,17 Min = 25,72; Max = 57,16	n = 16 Mittelwert = 43,26 SD = 11,31 Median = 44,81 Min = 23,47; Max = 57,16	p = 0,2606	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 43,57 SD = 11,63 Median = 43,68 Min = 25,72; Max = 57,16	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,15 SD = 48,78 Median = 25,00 Min = 0,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der physischen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,53	n = 16 Mittelwert = 5,05	p = 0,7599	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,81 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 29,20	SD = 14,03 Median = 1,12 Min = -13,47; Max = 35,93		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,35 SD = 12,93 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 26,95	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,2207	–	
<i>SF-36: Emotionale Rollenfunktion</i>				
Emotionale Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,62 SD = 12,44 Median = 56,17 Min = 14,39; Max = 56,17	n = 16 Mittelwert = 45,29 SD = 12,25 Median = 49,20 Min = 21,35; Max = 56,17	p = 0,4709	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,82 SD = 11,72 Median = 49,20 Min = 14,39; Max = 56,17	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 69,23 SD = 44,02 Median = 100,00	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,00; Max = 100,00		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der emotionalen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,63 SD = 14,51 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	n = 16 Mittelwert = 2,18 SD = 20,38 Median = 1,74 Min = -34,82; Max = 38,30	p = 0,6217		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,28 SD = 15,58 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,9153	–		
<i>SF-36: Soziale Funktion</i>					
Soziale Funktion zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,34 SD = 10,36 Median = 52,33 Min = 22,25; Max = 57,34	n = 17 Mittelwert = 46,72 SD = 11,19 Median = 47,31 Min = 27,26; Max = 57,34	p = 0,6149		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 48,10 SD = 9,49 Median = 47,31 Min = 32,27; Max = 57,34	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12)	–	Mittelwert = 79,81 SD = 22,56 Median = 87,50 Min = 37,50; Max = 100,00	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,73 SD = 11,99 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	n = 17 Mittelwert = 10,32 SD = 12,08 Median = 5,02 Min = 0,00; Max = 40,11	p = 0,0633		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 3,96 SD = 13,22 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1361	–		
<i>SF-36: Mentale Gesundheit</i>					
Mentale Gesundheit zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,58 SD = 11,76 Median = 50,87 Min = 22,09; Max = 63,95	n = 17 Mittelwert = 49,14 SD = 10,74 Median = 50,87 Min = 24,71; Max = 63,95	p = 0,7756		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,29	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 11,11 Median = 45,64 Min = 27,32; Max = 63,95			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 73,23 SD = 22,47 Median = 84,00 Min = 28,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der mentalen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,54 SD = 13,77 Median = 2,61 Min = -36,63; Max = 39,24	n = 17 Mittelwert = 3,35 SD = 11,44 Median = 2,61 Min = -15,70; Max = 26,16	p = 0,5116	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,79 SD = 14,28 Median = 0,00 Min = -23,55; Max = 39,24	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0224	–	

a: Für das Patientenregister ALX-HPP-501 wurden die niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten als Kontrolle verwendet.
 b: Die Werte des PedsQL liegen zwischen 0 und 100 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Im Register ALX-HPP-501 wurde die Version des Fremdbereichs durch die Eltern verwendet. Für den PedsQL-Gesamtwert wurde für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung eine MCID von 4,5 Punkten ermittelt. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten ermittelt. Für Kinder mit Zerebralparese wurden für die PedsQL-Skalen basierend auf einer großen Effektstärke folgende MCID ermittelt: Emotionale Funktion: 10,5 Punkte, Physische Funktion: 12,7 Punkte, Schulische Funktion: 12,3 Punkte,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Soziale Funktion: 12,8 Punkte.</p> <p>c: Die Werte des SF-36 liegen zwischen 0 und 100 Punkten, mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen.</p>				

Kinder und Jugendliche

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mithilfe des von den Eltern ausgefüllten Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) erhoben. Zur Baseline wiesen die mit AA behandelten Patienten signifikant geringere PedsQL-Gesamtwerte (globale Patienten: $p = 0,0264$, europäische Patienten: $p = 0,0772$) und damit eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten auf. Diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren vor allem auf das zur Baseline signifikant niedrigere physische Funktionsniveau der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten zurückzuführen (globale Patienten: $p = 0,0111$, europäische Patienten: $p = 0,0316$).

Im weiteren Beobachtungszeitraum stiegen die PedsQL-Gesamtwerte und damit die Lebensqualität der mit AA behandelten Patienten bis zur letzten Messung um deutlich mehr als die für gesunde Kinder und Jugendliche definierte MCID von 4,5 Punkten als auch die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,5 Punkten, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung der Lebensqualität zu beobachten war (siehe Tabelle 4-5). Damit zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserungen der Lebensqualität bei den mit AA behandelten Patienten waren insbesondere auf Verbesserungen der physischen Funktion sowie der emotionalen Funktion zurückzuführen. Im Hinblick auf die physische Funktion war bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel eine Verbesserung des Skalenwertes und damit der physischen Funktion zu beobachten, die deutlich über der bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie bzw. bei Kindern mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 6,7 Punkten bzw. 12,7 Punkten lag und somit klinisch relevant war. Bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zeigte sich dagegen nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes. Die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachtete Veränderung (europäische Patienten: $p = 0,0281$, globale Patienten: $p = 0,0077$), sodass die mit AA behandelten Patienten schließlich das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, nach BSC behandelten Patienten erreichten.

Auch im Hinblick auf die emotionale Funktion waren bei den mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt von der Baseline bis zur letzten Messung klinisch relevante Verbesserungen zu beobachten, die größer waren als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten (siehe Tabelle 4-5). Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieben die Skalenwerte dagegen nahezu konstant. Die Unterschiede in der Veränderung der Skalenwerte für die emotionale Funktion zwischen den mit AA behandelten und den nach BSC behandelten Patienten waren statistisch nicht signifikant.

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen physische Funktion und emotionale Funktion, wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten wurde sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY anhand des Short Form 36 (SF-36) erfasst.

Die erwachsenen, mit AA behandelten, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten. So lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte für den physischen Komponentenwert (PCS), körperliche Schmerzen, soziale Rollenfunktion, physische Funktion, physische Rollenfunktion und allgemeine Gesundheit bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, während die nicht mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten bereits zur Baseline Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich aufwiesen. Dabei zeigte sich die zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor allem hinsichtlich körperlicher Schmerzen ($p = 0,0187$) und sozialer Funktion ($p = 0,0206$). Bis zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten erwachsenen Patienten jedoch in allen zur Baseline beeinträchtigten Bereichen Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich und damit ein normales Funktionsniveau (siehe Tabelle 4-5). Die Unterschiede in der Veränderung der PedsQL-Skalenwerte zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine SF-36-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Auch die in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten berichteten zur Baseline von Beeinträchtigungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen Vitalität, physische Funktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit. Bereits nach 3 Monaten Behandlung mit AA verbesserte sich die Lebensqualität in diesen Bereichen auf ein mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbares Funktionsniveau. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch in einem bereits nach 3 Monaten AA-Behandlung signifikant verbesserten PCS wider ($p = 0,0284$). Zur letzten Messung nach 12 Monaten waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen des PCS ($p = 0,0099$) sowie der physischen Funktion ($p = 0,0064$), der körperlichen Schmerzen ($p = 0,0112$) und der mentalen Gesundheit ($p = 0,0224$) zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-5).

Anhand dieser unter der Behandlung mit AA beobachteten relevanten Verbesserung der Lebensqualität erwachsener Patienten mit HPP und aufgrund der methodischen Limitationen wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen abgeleitet.

Ergebnisse zur Sicherheit

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Unerwünschte Ereignisse	45	6 (100,0)	324	13 (100,0)	794	11 (100,0)	3052	69 (100,0)	626	13 (100,00)
Nicht therapieassoziiert	45	6 (100,0)	179	13 (100,0)	664	10 (90,9)	2409	69 (100,0)	348	13 (100,00)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	130	11 (100,0)	643	49 (71,0)	278	12 (92,3)
Milde UE	20	6 (100,0)	238	12 (92,3)	605	10 (90,9)	2125	68 (98,6)	533	13 (100,00)
Moderate UE	17	4 (66,7)	63	11 (84,6)	151	11 (100,0)	728	64 (92,8)	91	12 (92,3)
Schwere UE	8	3 (50,0)	23	4 (30,8)	38	8 (72,7)	199	31 (44,9)	2	2 (15,4)
UE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6	3 (27,3)	12	7 (10,1)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	78	7 (63,6)	593	43 (62,3)	260	12 (92,3)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	10	4 (36,4)	11	6 (8,7)	12	6 (46,2)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	6 (54,5)	15	14 (20,3)	12	8 (61,5)
Lipodystrophie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	9	3 (27,3)	16	5 (7,2)	8	4 (30,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	8 (72,7)	46	28 (40,6)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	22	13 (18,8)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende UE (SUE)	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	79	10 (90,9)	297	50 (72,5)	0	0 (0,0)
Nicht therapieassoziiert	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	75	10 (90,9)	286	47 (68,1)	0	0 (0,0)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	3 (27,3)	11	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	7	4 (36,4)	40	17 (24,6)	0	0 (0,0)
Moderate SUE	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)	35	10 (90,9)	125	38 (55,1)	0	0 (0,0)
Schwere SUE	4	2 (33,3)	0	0 (0,0)	37	8 (72,7)	132	28 (40,6)	0	0 (0,0)
SUE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	6	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	5	3 (4,3)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	11	7 (63,6)	24	20 (29,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	1 (9,1)	–	9 (13,0)	0	0 (0,0)

a: Für die RCT ENB-009-10 werden nur die Daten der ersten 24 Wochen (PTP) dargestellt.

Kleinkinder

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 traten bei allen Patienten (11/11 Patienten, 100 %) Unerwünschtes Ereignis (UE) auf (siehe Tabelle 4-6). Die Mehrzahl der UE war von mildem Schweregrad (605/794 Ereignissen, 76,2 %) und nicht mit der Therapie assoziiert (664/794 Ereignissen, 83,6 %). Insgesamt wurden 79 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) klassifiziert, von denen die Mehrheit der Ereignisse (75/79 SUE, 94,9 %) als nicht mit der AA-Behandlung in Verbindung stehend bewertet wurde. Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie ENB-003-08 an den Komplikationen einer Pneumonie und eines septischen Schocks. Auch in der Studie ENB-010-10 wurden bei allen Patienten (69/69 Patienten, 100 %) UE berichtet (siehe Tabelle 4-6). Dabei war die Mehrheit der UE von mildem Schweregrad (2125/3052 Ereignissen, 69,6 %) und die überwiegende Mehrzahl der UE wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft (2409/3052 Ereignissen, 78,9 %). Die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren überwiegend Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) (593/643 Ereignissen, 92,2 %). Zudem wurden bei 50/69 Patienten (72,5 %) SUE beobachtet, jedoch wurden nur 11/297 SUE (3,7 %) durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft. Insgesamt verstarben neun Patienten während der Studienphase.

Somit wurde die Behandlung mit AA bei Kleinkindern gut toleriert und es zeigte sich ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden UE ebenfalls gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer Schwere und ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation beurteilt. Alle Patienten (13/13 Patienten, 100 %) erlebten mindestens ein UE (siehe Tabelle 4-6). Auch hier wurde die Mehrzahl der UE (533/626 Ereignissen, 85,1 %) als mild klassifiziert und standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (348/626 Ereignissen, 55,6 %). Bei insgesamt 12/13 Patienten (92,3 %) traten moderate UE und bei 2/13 Patienten (15,4 %) je ein schweres UE auf. SUE, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie nicht berichtet. Mit der Therapie assoziierte Reaktionen waren vor allem ISR (260/278 Ereignissen, 93,5 %). Lediglich ein Patient entwickelte eine schwere ISR.

Im Register ALX-HPP-501 wurden UE gemäß MedDRA kodiert. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von a priori definierten Ereignissen von Interesse (EOI) dokumentiert. Bei den unter 18-jährigen Patienten wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 30,8 %, europäische Patienten: 22,2 %). SUE traten bei den globalen bzw. den

europäischen Patienten bei 20,6 % bzw. 11,1 % der Patienten auf. Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung (globale Patienten: 67/102 Ereignissen, europäische Patienten: 3/7 Ereignissen). Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 8/107 Patienten, 7,5 %; europäische Patienten: 6/27 Patienten, 22,2 %). Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 9/10 Ereignisse, europäische Patienten: 5/6 Ereignisse).

Damit zeigte sich insgesamt für die Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet werden.

Erwachsene

Unerwünschte Ereignisse wurden in der RCT ENB-009-10 bei allen Patienten dokumentiert. Es erfolgte keine Untersuchung nach Altersgruppen. Dabei traten in den ersten 24 Studienwochen sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe bei allen Patienten (13/13 bzw. 6/6 Patienten, 100 %) UE auf (siehe Tabelle 4-6). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der UE von mildem Schweregrad (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 238/324 Ereignissen, 73,5 %; BSC: 20/45 Ereignissen, 44,4 %). Mit der Therapie assoziierte UE traten unter der Behandlung mit AA ausschließlich in Form von ISR und bei insgesamt 6/13 Patienten (46,2 %) auf. In der Kontrollgruppe wurden keine mit der Behandlung nach BSC assoziierten UE dokumentiert. SUE traten unter der Behandlung mit AA bei 2/13 Patienten (15,4 %) und in der Kontrollgruppe bei 4/6 Patienten (66,7 %) auf, standen jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung. In beiden Gruppen gab es keine UEs, die zum Therapieabbruch führten, und keine Todesfälle.

Bei den über 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 24,7 %, europäische Patienten: 16,7 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen über 18-jährigen Patienten bei 11,8 % bzw. 8,3 % der Patienten auf. Dabei waren auch hier in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den meisten Patienten traten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 16/93 Patienten, 17,2 %; europäische Patienten: 3/24 Patienten, 12,5 %). Dabei waren auch hier die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 260/265 Ereignisse, europäische Patienten: 2/3 Ereignisse).

In der Studie EmPATHY wurden UE für jeden Patienten dokumentiert und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Behandlung mit AA wurde vom Prüfarzt eingeschätzt. Bei jedem Patienten (14/14 Patienten, 100 %) trat mindestens ein UE auf. Die Mehrzahl der UE (37/46 Ereignissen, 97,4 %) wurde als mild beurteilt und nur ein UE (1/46 Ereignissen, 2,6 %) wurde als moderat klassifiziert. Es wurden keine schweren und keine schwerwiegenden UE berichtet. Bei 6/46 UE (15,8 %) bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der

Studienmedikation. Insgesamt wurde die Behandlung mit AA von den Patienten gut toleriert und das gute Sicherheitsprofil von AA konnte bestätigt werden.

Insgesamt traten UE sowohl unter der Behandlung mit AA als auch während der Behandlung nach BSC auf und waren in der Mehrzahl der Fälle von mildem Schweregrad. Mit der AA-Behandlung assoziierte UE traten lediglich in Form von ISR auf. Die Behandlung von AA wurde von den erwachsenen Patienten gut toleriert. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wird für Erwachsene kein Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

HPP ist eine sehr seltene, schwerwiegende und progressiv verlaufende Erkrankung. Es wird angenommen, dass Patienten mit perinatalem/infantilem Symptombeginn am schwersten unter den Manifestationen der Krankheit mit hohen Mortalitätsraten leiden. Schwer betroffene Patienten finden sich jedoch im gesamten Spektrum der Erkrankung unabhängig vom Alter beim Auftreten der ersten Symptome und die Erkrankung geht in der Regel mit einer hohen Krankheitslast einher.

Derzeit existieren neben AA 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 und/oder die Unterstützung der Vitalfunktionen wie Beatmung sowie Ernährung und Miktion ab. Keine dieser Interventionen adressiert die zugrundeliegende Ätiologie der Erkrankung bzw. ihrer Symptome oder kann das Fortschreiten oder den Verlauf der Erkrankung wesentlich beeinflussen.

Trotz der Seltenheit der HPP und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei HPP-Patienten aller Altersgruppen nach den höchsten methodischen Standards zu untersuchen. So wurde in der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 der besten verfügbaren Evidenzstufe der Effekt von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC beurteilt. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen liefern die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10. Aufgrund von ethischen Aspekten wurde in diesen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet, was bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von AA zu berücksichtigen ist. Um dennoch einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der in den Studien mit AA behandelten Patienten mit den Ergebnissen historischer Kontrollpatienten verglichen. Außerdem ermöglicht die lange Beobachtungszeit von 6 bis 7 Jahren valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen.

Um neben der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 zusätzliche Evidenz für den Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu generieren, wurde das Patientenregister ALX-HPP-501 entwickelt, in dem sowohl von mit AA behandelten

als auch von ausschließlich nach BSC behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gesammelt werden. Auch nach Einschätzung des G-BA sollen die Registerdaten eine sichere Aussage zum Zusatznutzen von AA ermöglichen (41). Mit den Ergebnissen der Studie EmPATHY liegt außerdem direkte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei erwachsenen HPP-Patienten aus der deutschen Versorgungspraxis vor.

Aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität unter der Behandlung mit AA im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC besteht insgesamt für Kleinkinder mit HPP ein erheblicher und für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit HPP ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von AA (Strensiq®) dar.

Patientenpopulation

Strensiq® ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln (1). HPP ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen (13-18).

Patienten, die von einer schweren HPP betroffen sind, können die folgenden Manifestationen aufweisen:

- Tod,
- Atembeschwerden/respiratorische Insuffizienz,
- Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle,
- Nephrokalzinose/Nephrolithiasis/Nierenversagen,
- Hypomineralisierung der Knochen,
- Knochendefekte,

- Vorzeitiger Verlust der Milch- oder der bleibenden Zähne,
- nicht-traumatische und/oder nicht-heilende Frakturen,
- Osteomalazie oder nicht ernährungsbedingte Rachitis,
- Hypotonie und Muskelschwäche,
- Behinderungen und/oder Verzögerungen in der Entwicklung der Grobmotorik,
- chronischer lähmender Schmerz und/oder
- Beeinträchtigung des Gangs, der Mobilität.

Patienten mit infantilen Formen benötigen häufig respiratorische Unterstützung in Form von invasiver oder nicht-invasiver Beatmung, müssen chronische Schmerzmedikamente wie bspw. Opiate einnehmen und benötigen Gehhilfen (13-15, 19-26). Eine weitere Manifestation der Erkrankung sind Störungen und Verzögerungen der körperlichen und damit einhergehend auch der geistigen Entwicklung. Als Folge dieser Komorbiditäten müssen sich die Patienten teilweise wiederholt aufwendigen orthopädischen Operationen (mit interner oder externer Fixation bei Frakturen) unterziehen.

Bei HPP-Patienten im Alter von 0 bis 5 Jahren, die bereits Symptome vor dem 6. Lebensmonat zeigen, besteht zudem ein sehr hohes Mortalitätsrisiko (50-100 %) aufgrund von respiratorischen Komplikationen. Diese Kinder benötigen häufig eine mechanische Atemunterstützung (14, 15, 27). Bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren werden häufig Deformitäten des Skeletts wie bspw. Kyphose und Skoliose, Verzögerungen des Wachstums und Gebrechlichkeit aufgrund von Gedeihstörungen beobachtet (14, 15). Diese Patienten müssen sich manchmal korrektiven Operationen unterziehen, um die Deformitäten des Skeletts wie bspw. kraniale Fehlbildungen (Kraniosynostose) zu beheben. Weitere operative Maßnahmen können das Klammern der Wachstumsfuge oder die Korrektur der Kniewinkel sein, um die Stabilität und Mobilität zu unterstützen. Weiterhin kann es notwendig sein, die Skoliose inkl. der Rippendeformitäten korrigiert werden, um die Atemfunktion zu erhalten. Bei schweren Verläufen ist eine Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme mittels künstlicher Ernährung durch einen nasogastralen oder gastrojejunalen Zugang erforderlich (13-15, 20-24, 29, 39, 66).

Aufgrund der Tatsache, dass die HPP-Manifestationen teilweise altersspezifische Symptome umfassen und basierend auf den Einschlusskriterien der klinischen Studien zur Behandlung von AA bezüglich des Alters zu Studienbeginn wird die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von AA hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in für drei Altersgruppen demonstriert: Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, Erwachsene.

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit AA als langfristige Enzyersatztherapie für Patienten mit HPP. AA ist ein humanes, rekombinantes, gewebeunspezifisches, alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird (2-4). AA ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzyersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der HPP, einen Defekt der TNSALP-Aktivität, zu

behandeln. Dies gelingt, indem das defizitäre Enzym ersetzt wird und so Mineralisationsdefekte des Skeletts vermieden oder zurückgeführt werden können. Dadurch werden sowohl schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod der Patienten vermieden (4-12)

Das Arzneimittel AA besteht aus einer sterilen wässrigen Lösung mit einer Konzentration von 40 mg/ml AA oder 100 mg/ml AA, 25 mM Natriumphosphat und 150 mM Natriumchlorid bei einem pH-Wert zwischen 7,2 und 7,6. AA wird in Einmal-Durchstechflaschen aus Glas mit einem Volumen von 2 ml konfektioniert, die als Basis für die subkutane Injektion dienen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg/kg/Woche als subkutane Injektion. Dabei kann AA entweder sechs Mal pro Woche mit je 1 mg/kg Körpergewicht oder drei Mal mit je 2 mg/kg injiziert werden (1). In Tabelle 4-7 ist eine Übersicht der in den Studien verwendeten Dosierungen von AA dargestellt.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – Dosierungen von AA in den klinischen Studien

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<i>ENB-002-08/ENB-003-08</i>			
ENB-002-08 (PTP)	2 mg/kg/Woche i.v. (Infusion, einmalig) <i>Anschließend:</i> 3 – 9 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ENB-003-08 (ETP)	s.c. (Injektionen), dreimal wöchentlich mit der finalen Dosis aus ENB-002-08	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-010-10</i>			
ENB-010-10	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-006-09/ENB-008-10</i>			
ENB-006-09 (PTP)	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	9 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend
ENB-008-10 (ETP)	3 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen) <i>Anschließend:</i> 6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-009-10</i>			
ENB-009-10 (PTP)	2,1 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	3,5 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	Keine AA-Behandlung; BSC
ENB-009-10 (ETP)	3,5 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen) <i>Anschließend:</i>	3,5 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen) <i>Anschließend:</i>	3,5 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen) <i>Anschließend:</i>

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)
ENB-011-10	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-501	Nicht-interventionelle Studie		
ALX-HPP-502	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-502s	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
EmPATHY	Nicht-interventionelle Studie		

Vergleichstherapie

Neben der Behandlung mit AA beschränkt sich die Therapie der Patienten mit HPP auf eine Behandlung der Symptome und die Unterstützung der Körperfunktionen. Hierzu zählen u.a. Beatmung oder Atemunterstützung, das Management von Krampfanfällen, die Ernährung durch einen nasogastralen oder gastrojejunalen Zugang, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur skelettaler Deformitäten und Frakturen, neurochirurgische Interventionen bei Kraniosynostosen, zahnärztliche Eingriffe, ausgedehnte physiotherapeutische Maßnahmen, Gehhilfen zur Unterstützung der Mobilität und das Management von chronischen Schmerzen (4, 14-16, 19-23, 25, 27-39).

Derzeit existiert außer AA keine im Anwendungsgebiet zugelassene Therapie für die HPP (40). Daher wurde für das vorliegende Dossier BSC als Vergleichstherapie bestimmt, um den Zusatznutzen von AA zu bewerten. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (41).

Alexion hat eine Bewertung von verschiedenen Behandlungsansätzen durchgeführt und ihren Effekt auf spezifische, klinisch relevante Endpunkte, wie zum Beispiel die Mortalität, das beatmungsfreie Überleben, das Wachstum, die Verbesserung des radiologischen Erscheinungsbildes (RGI-C) und des Gangs, anhand von historischen Kontrollen, die hinsichtlich des Alters und des Schweregrads der Erkrankung gematcht wurden, nachgewiesen (4-12).

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA werden je nach Altersgruppe folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Kleinkinder

- Mortalität – Gesamtüberleben
- Morbidität – Atemfunktion
- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung

- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verbesserung des Wachstums
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Kinder und Jugendliche

- Morbidität – Verbesserung des Wachstums
- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Morbidität – Lebensqualität
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Erwachsene

- Morbidität – Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Morbidität – Lebensqualität
- Sicherheit – Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen

Studientypen

Insgesamt umfasste das klinische Programm für AA Patienten im Alter von einem Tag bis 66 Jahren bei Therapiebeginn. Aufgrund des großen medizinischen Bedarfs, der Schwere der Erkrankung und des Mortalitätsrisikos, der Gefahr irreversibler Schäden, des teilweise jungen Alters der Patienten sowie der mangelnden Verfügbarkeit von Therapiealternativen zur Behandlung der HPP wiesen die meisten Studien ein einarmiges Design auf (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-010-10). Für die primäre Behandlungsphase der RCT ENB-009-10 wurden die Effekte der Behandlung mit AA jedoch im Vergleich zu einer mit BSC behandelten Kontrollgruppe untersucht. Außerdem werden für den Vergleich der AA-Behandlung mit BSC auch Daten aus dem Patientenregister ALX-HPP-501 vorgelegt (42, 46, 48, 52, 58).

Neben den Interventionsstudien wurden zusätzlich drei historische Verlaufsstudien (ENB-011-10, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s) mit nicht mit AA behandelten HPP-Patienten, die für das Alter und den Schweregrad der Erkrankung abgeglichen wurden, herangezogen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von AA bei Erwachsenen wurden außerdem die Daten einer Beobachtungsstudie (EmPATHY) berücksichtigt (60, 61).

Zusammenfassend waren die folgenden Studientypen im klinischen Entwicklungsprogramm enthalten und liefern die Daten für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von AA:

- Die multizentrischen, nicht randomisierten, nicht vergleichenden, offenen Studien ENB-002-08 (abgeschlossen) und ihre Verlängerungsstudie ENB-003-08 (abgeschlossen) sowie Studie ENB-010-10 (abgeschlossen);
- Die multizentrische, nicht randomisierte, offene Studie mit Parallelgruppen und Verlaufskontrollen ENB-006-09 (abgeschlossen) und die Verlängerungsstudie ENB-008-10 (abgeschlossen);
- Die multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte (PTP, 24 Wochen) bzw. einarmige (ETP) Dosisfindungsstudie ENB-009-10 (abgeschlossen);
- Die retrospektive, nicht interventionelle, epidemiologische Verlaufsstudie ENB-011-10 (abgeschlossen);
- Die retrospektive, nicht interventionelle, epidemiologische Verlaufsstudie ALX-HPP-502 (abgeschlossen) und ihre Substudie ALX-HPP-502s (abgeschlossen);
- Das multizentrische, multinationale, nicht-interventionelle Patientenregister ALX-HPP-501 (laufend);
- Die beobachtende, einarmige, retrospektive (abgeschlossen) und prospektive (laufend) Längsschnittstudie EmPATHY.

Randomisierte kontrollierte Studien sind der methodische Goldstandard bei der Erbringung von Evidenz für einen Behandlungseffekt. Nichtsdestotrotz wurde der Ansatz der historischen Vergleiche bereits in anderen Orphan- und Nicht-Orphan-Anwendungsgebieten angewendet und wurde als valides Bewertungsinstrument unter unsicheren Bedingungen akzeptiert (67-70). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es unmöglich oder ethisch nicht vertretbar ist, Patienten in einem Kontrollarm zu behandeln. In den allgemeinen Methoden des IQWiG (64) ist dazu Folgendes beschrieben: „Für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen kann die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein. Nichtsdestotrotz sind auch hier zumindest adäquate Dokumentationen des Verlaufs solcher Patientinnen und Patienten einschließlich des erwarteten Verlaufs ohne die ggf. zu prüfende Intervention (z. B. anhand historischer Verläufe von Patientinnen und Patienten) möglich und bewertbar.“

Vor dem Hintergrund des großen therapeutischen Bedarfs bei HPP, der schwerwiegenden Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken, der Gefahr irreversibler Schäden, des teils sehr jungen Alters der Patienten sowie der fehlenden Verfügbarkeit geeigneter Behandlungsalternativen wurden keine Kontrollarme mit Placebo oder aktiven Komparatoren in die Studien integriert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von AA auf der Basis der von Alexion gesponserten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von AA spezifiziert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien zur Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist (1). Für den Einschluss in die Nutzenbewertung durften in den Studien keine Restriktionen hinsichtlich des Geschlechts oder der Ethnie der Patienten vorgenommen werden.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß eines Zusatznutzen dargestellt werden soll, ist die subkutane Gabe von AA.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier wurde BSC als geeignete Vergleichstherapie in dieser Indikation bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (41).

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA RCT am besten geeignet. Bei der HPP handelt es sich jedoch um eine seltene Erkrankung, von der Kinder, Jugendliche und Erwachsene betroffen sind. Um den gesamten Wissensstand zur Behandlung der HPP mit AA bei allen Altersstufen abzubilden, wurden in das vorliegende Nutzendossier auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien mussten jedoch Studien der Phasen 2 und 3 sein.

Studiendauer

Da AA als Langzeit-Enzymersatztherapie indiziert ist (1), wurde für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen definiert.

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit AA

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	Patienten ohne gesicherte HPP-Diagnose und HPP-Patienten mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter
A2	Intervention	Subkutane Gabe von AA	Andere Applikationsformen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	BSC	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews
A6	Studiendauer	Studiendauer von 24 Wochen oder länger	Studiendauer von weniger als 24 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Keine englische oder deutsche Sprache
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Abstracts, Briefe, Editorials)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit AA (Strensiq®) zur Behandlung der Kindes- und Jugendalter aufgetretenen HPP. Die Recherche erfolgte am 22. Juli 2019. Nach Maßgabe der Dossievorlage des G-BA wurde die Suche in der Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche Cochrane Library und in den Datenbanken Medline und Embase über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A aufgeführt sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Studientypen vorgenommen. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A.

Es wurden zunächst keinerlei Einschränkungen in den jeweiligen Datenbanken Medline, Embase und CENTRAL vorgenommen. Für die Datenbanken Medline und Embase wurde zusätzlich die Studiensuche auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit AA eingeschränkt. Die Studiensuche wurde zudem im Voraus auf humane/nicht-tierische sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt. Für die Suche nach RCT und nach weiteren Untersuchungen wurde jeweils dieselbe Suchstrategie angewandt. Alle Ergebnisse der Studiensuche in Embase und Medline, die nach der Einschränkung auf humane/nicht-tierische sowie englisch- und deutschsprachige Studien nicht als RCT identifiziert wurden, wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit AA durchsucht. Die Suche in den Studienregistern fand am 21. August 2019 statt.

Die Suche beschränkte sich auf Studien mit AA (Strensiq®) zur Behandlung der im Kindes- und Jugendalter aufgetretenen HPP. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D hinterlegt, die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die gesamten Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden in das Literaturarchivierungsprogramm Endnote (Version X9) exportiert und dort gespeichert. Zunächst wurden alle Duplikate gekennzeichnet und entfernt.

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) bewertet und wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screenings der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden Duplikate ausgeschlossen und die verbleibenden Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt.. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die randomisierten, ersten 24 Wochen der Studie ENB-009-10.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Aspekte

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

Weitere Untersuchungen

Die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s und EmPATHY sowie die Extensionsphase der Studie ENB-009-10 sind nicht randomisiert und nicht kontrolliert. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte, wie zum Beispiel die Einhaltung des ITT-Prinzips, bewertet. Auf Endpunktebene wurden außerdem Aspekte u. a. zur

Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die RCT ENB-009-10 anhand des CONSORT-Statements (62) und für die weiteren Untersuchungen (ENB-009-10 nach 24 Wochen, ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s und EmPATHY) nach dem TREND-Statement (63).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten Phase 2-Studie ENB-009-10 sowie der weiteren Untersuchungen ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und EmPATHY. Nach Absprache mit dem G-BA liegen im Nutzendossier außerdem die Daten des Patientenregisters ALX-HPP-501 vor (41). Die Ergebnisse dieser Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.3 bzw. 4.3.2.3.3 separat beschrieben. Für alle Studien war das Unternehmen Alexion Pharmaceutical Inc. Sponsor.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der zu untersuchenden Patientenpopulation wurden u.a. die folgenden demographischen Charakteristika der Patientenpopulationen berichtet:

- Alter bei Studienbeginn
- Alter bei Symptombeginn
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße

Außerdem wurden u.a. die Plasma-Konzentrationen von PPi und PLP als krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline berichtet. Zusätzlich wurde die HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten anhand des Vorliegens von Manifestationen der HPP in der medizinischen Krankheitsgeschichte dargestellt.

Unabhängig von den jeweiligen Endpunkten wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und EmPATHY die Körpergröße und das Körpergewicht, in den Studien ENB-009-10, ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und ALX-HPP-502 mit HPP assoziierte Laborparameter, in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 die RSS-Scores und in den Studien ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 der Beatmungsstatus aufgezeichnet. In den Studien ENB-009-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und dem Patientenregister ALX-HPP-501 wurde zudem der HPP-Phänotyp und in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-

10, ENB-011-10, ALX-HPP-502 und ALX-HPP-502s die Verfügbarkeit einer TNSALP-Genmutationsanalyse erfasst.

Patientenrelevante Endpunkte

Eine studienübergreifende Übersicht der im Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von AA ist in Tabelle 4-9 dargestellt. In den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 sind die Details zu allen ausgewerteten Endpunkten aufgeführt. Zusätzlich werden in Abschnitt 4.3.2.3.2 die Unterschiede zwischen den Studien diskutiert, inklusive der Unterschiede in den Dosierungen.

Tabelle 4-9: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit AA

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche			Erwachsene			
			ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ENB-009-10	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY	ENB-009-10	
Mortalität	Gesamtüberleben	Überleben bis zum Ende der Studiendauer	X ^E	X ²	–	–	–	–	–	–	
Morbidität	Atemfunktion	Notwendigkeit und Art einer respiratorischen Unterstützung	X	X ²	–	–	–	–	–	–	
		Überleben ohne invasive Beatmung	X ^E	X ²	–	–	–	–	–	–	
		Beatmungsfreies Überleben	X	X ²	–	–	–	–	–	–	
	Verbesserung des Wachstums	Körpergröße, Körpergewicht, BMI	X ²	X ²	X ²	X	X ^E	–	–	X ^E	
	Verbesserung der Knochenmineralisierung	RGI-C		X ^{1/2}	X ^{1/2}	X ^{1/2}	–	X	–	–	X
		RSS		X ²	X ²	X ²	–	X	–	–	X
		Transiliakale Beckenkammbiopsie		–	–	X ²	–	X ²	–	–	X ²
		DXA		–	–	X ^{2/E}	–	X	–	X ²	X
		Inzidenz von Frakturen		–	–	–	X	–	X	–	–
	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	6MWT		–	–	X ²	–	X ²	–	X ¹	X ²
		BSID-III		X	X ^E	–	–	–	–	–	–
		PDMS-2		X	X ^E	–	–	–	–	–	–
		BOT-2		X	X ^E	X ²	–	X ^E	–	–	X ^E
HHD			–	–	X ²	–	X ^E	–	X ¹	X ^E	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche			Erwachsene		
			ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ENB-009-10	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY	ENB-009-10
		4-Meter-Gehgeschwindigkeit	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		Aufstehetest	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		TUG	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
		Verwendung von Bewegungshilfen	–	–	–	–	–	–	X ¹	–
	Verringerung von Schmerzen und Behinderung	CHAQ	–	–	X ^E	X	–	–	–	–
		POSNA PODCI	–	–	X ^E	–	–	–	–	–
		LEFS	–	–	–	–	X ^E	–	X ²	X ^E
		BPI-SF	–	–	–	–	X ^E	X	–	X ^E
	Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen	HAQ-DI	–	–	–	–	–	X	–	–
		Plasma-PPI-Konzentration	X	X ²	X ²	–	X ¹	–	–	X ¹
		Plasma-PLP-Konzentration	X	X ²	X ²	–	X ¹	–	X	X ¹
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL	–	–	–	X	–	–	–
SF-36	–		–	–	–	–	X	X ²	–	
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	–	–	–	X	–
X ¹ : (Co-)Primärer Endpunkt		X ^E : Explorativer Endpunkt								
X ² : Sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben								

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei einer schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankung wie HPP angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie HPP ohne Perspektive auf Heilung. Das Gesamtüberleben wird in Studien als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird. Auch der G-BA schätzte das Gesamtüberleben als patientenrelevant für die Bewertung des Zusatznutzens von AA ein (6, 71).

Bei HPP-Patienten im Alter von null bis fünf Jahren besteht insgesamt ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko (14, 15, 27). In den am schwersten betroffenen Patienten reicht die Mortalität von 50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr (14, 27, 72). Aufgrund dieser schlechten Gesamtprognose ist das Heranziehen der Gesamtüberlebensrate im Indikationsgebiet ein äußerst verlässlicher Parameter, um die Wirksamkeit von Strensiq® zu demonstrieren.

Die Haupttodesursachen bei an HPP erkrankten Kleinkindern sind Atemstillstand oder Komplikationen der Atemwege, wie z.B. eine Pneumonie. Ein Indikator für den Schweregrad der HPP sind unter anderem Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle. Alle Kinder in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen mindestens eines dieser Charakteristika zur Baseline auf und wurden mit den ähnlichen Patienten (bzgl. Demographie, Baseline-Daten und HPP-spezifischer medizinischer Vorgeschichte) aus der Studie ENB-010-10 gepoolt und anschließend mit nicht mit AA behandelten Patienten aus der natürlichen Verlaufsstudie ENB-011-10 im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen. Sowohl die Patienten in der Kontrollgruppe als auch die Studienteilnehmer wurden von erfahrenen Spezialisten für Knochenstoffwechsel- und genetische Erkrankungen behandelt und erhielten generell, abgesehen von der Studienintervention, eine vergleichbare Therapie. Dies minimiert die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Behandlungsstandards.

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität maßgeblich (64). Entsprechend werden im Folgenden zusätzlich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die sich auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder eine Verbesserung der Lebensqualität beziehen.

Atemfunktion

Kinder mit perinataler/infantiler HPP haben das erste Krankheitssymptom *in utero* oder im Alter von bis zu sechs Monaten. Wie bereits oben ausgeführt, leiden diese Kinder unter anderem zum Teil unter hartnäckigen Erstickungsanfällen und schweren Komplikationen der Atemwege, die zu einer geschätzten Mortalität von 50 % bis 100 % innerhalb von 12 Monaten führen (13, 14, 27, 72). Eine schlechte Mineralisierung des Brustkorbs und der Wirbelsäule ist

bei vielen Säuglingen und Kleinkindern mit perinataler/infantiler HPP charakteristisch (4, 13-15, 29). Diese Kinder sind oft nicht in der Lage, eigenständig zu atmen und können nur durch die Verwendung invasiver und nicht-invasiver mechanischer Beatmungsgeräte oder Unterstützung der Atmung mittels Applikation von Sauerstoff am Leben erhalten werden (14, 29). Folglich stellt die Atemfunktion einen für diese Patienten relevanten Endpunkt dar. Auch der G-BA schätzte die Atemfunktion als patientenrelevant für die Bewertung des Zusatznutzens von AA ein (73, 74).

Notwendigkeit und Art einer respiratorischen Unterstützung

Die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung wurden zum Zeitpunkt Baseline sowie zu weiteren festgelegten Post-Baseline-Zeitpunkten für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 sowie ENB-010-10 dokumentiert. Der Anteil der Patienten, die eine respiratorische Unterstützung benötigten, wurde je nach Art der respiratorischen Unterstützung berechnet.

Überleben ohne invasive Beatmung

Das Überleben ohne invasive Beatmung (invasive ventilator-free survival (IVFS)) wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Beginn einer invasiven Beatmung aus jeglicher Ursache oder Tod operationalisiert. Invasive Beatmung wurde als mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie definiert. Wie für den Endpunkt Gesamtüberleben, wurde zusätzlich zu den separaten Analysen der Daten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 auch für das Überleben ohne invasive Beatmung eine gepoolte Analyse der Patienten dieser beiden Studien im Vergleich zu den nicht mit AA behandelten Patienten aus der natürlichen Verlaufsstudie ENB-011-10 vorgenommen.

Beatmungsfreies Überleben

Das beatmungsfreie Überleben wurde in Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Beginn einer Beatmung oder Tod operationalisiert. Als Beatmung wurden Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Beatmung, Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP)-Beatmung oder invasive Beatmung via Intubation oder Tracheostomie berücksichtigt. Zusätzlicher Sauerstoff wurde als respiratorische Unterstützung, jedoch nicht als Beatmung gezählt.

Verbesserung des Wachstums

Ein verzögertes Wachstum und Gedeihstörungen sind charakteristisch für HPP-Patienten (14). In der Folge sind Patienten sowohl bei den Aktivitäten des täglichen Lebens als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Daher ist die Verbesserung des Wachstums ein patientenrelevanter Endpunkt. Auch der G-BA schätzte eine Verbesserung des Wachstums bei HPP-Patienten als patientenrelevant ein (73, 74).

Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) zur Baseline sowie zu ausgewählten Studienvisiten in allen Studien ermittelt

und anhand der Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Wachstumsdaten in Z-Scores überführt (75).

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Wie bereits erwähnt, ist die Haupttodesursache bei HPP-Patienten ein Atemstillstand, da die Skelettstruktur des Brustkorbs nicht ausreichend gut mineralisiert ist, um die selbstständige Atmung aufrechtzuerhalten. Verbesserungen der Knochenmineralisierung gehen auch mit Verbesserungen von Skelettstruktur und -stärke einher, was wiederum zu einer verbesserten Atemfunktion und einem längeren Überleben führt. Das Verständnis des Zusammenhangs zwischen Knochenmineralisierung, Atemfunktion und Überleben verdeutlicht, warum die Erneuerung und Aufrechterhaltung einer normalen Knochenmineralisierung ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Die Knochenmineralisierung wurde anhand von Röntgenbildern mithilfe der Skalen RGI-C und RSS sowie mittels Beckenkammbiopsie und Messung der Knochenmineraldichte via DXA analysiert.

RGI-C

Die Skala Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) (radiographischer globaler Eindruck der Veränderung) ist ein eigens für HPP entwickelter und validierter Bewertungsmaßstab, welcher die Veränderungen (sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen) in den häufigsten HPP-Manifestationen im Skelett bewertet (76). Dazu zählen:

- Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,
- Sichtbare Erweiterungen der Epiphysenfugen,
- Metaphysäre Auftreibung,
- Strahlendurchlässigkeit und eine ungleichmäßige Osteosklerose,
- Verändertes Verhältnis des mittleren diaphysischen Kortex zur Knochendicke,
- Dünne und grazile Knochen,
- Fehlende Knochen,
- Knochenbrüche.

Ein Expertenpanel identifizierte die oben aufgeführten HPP-Charakteristika als die wichtigsten röntgenologischen Eigenschaften zur Beurteilung der HPP-Erkrankung und entwickelte auf dieser Basis die RGI-C-Skala. Im Gegensatz zur RSS erfasst der RGI-C auch spezielle Symptome einer HPP-Rachitis, die über diejenigen einer ernährungsbedingten Rachitis hinausgehen. Bei der RGI-C-Skala handelt es sich um eine siebenstufige Ordinalskala, die die Veränderungen der mit HPP assoziierten Rachitis auf einer Skala von -3 bis +3 misst, ohne dabei die Krankheitsschwere zu berücksichtigen:

- -3: starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis;
- -2: mittelstarke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis;
- -1: minimale Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis;
- 0: keine Veränderung;
- +1: minimale Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis;

- +2: deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis;
- +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis.

Die Beurteilung von Röntgenbildern mittels der RGI-C-Skala bei Patienten zum Zeitpunkt Baseline und unter der AA-Therapie war primärer Endpunkt der pädiatrischen Zulassungsstudien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10. Röntgenaufnahmen des Brustkorbes, der Handgelenke und der Knie (in Abhängigkeit der Studie) vor und nach Einleitung der Behandlung wurden von drei unabhängigen pädiatrischen Radiologen (durch Training und Erfahrung qualifiziert) durchgeführt. Der Mittelwert von drei Gutachtern (die Begutachtungen der Röntgenbilder erfolgte verblindet mit Ausnahme der Begutachtung zu Studienbeginn, da die Röntgenbilder zu Studienbeginn die Referenz für die Bewertung einer Verbesserung oder Verschlechterung bilden) wurde für jede Bewertung der Röntgenbilder als Gesamtergebnis berichtet. Die RGI-C-Beurteilung zeigt eine hohe Intra- und Inter-Rater-Reliabilität.

Entwicklung und Validierung der RGI-C Skala

Die Validität wurde anhand von Daten der pivotalen und der supportiven Studien beschrieben (ENB-002/ENB-003 und ENB-010, ENB-006/ENB-008) (76, 77). Sechs RGI-C-spezifisch geschulte Experten der pädiatrischen Radiologie nahmen als Bewerter an den drei Studien teil. Den Auswertern wurden von jedem Messzeitpunkt Bildpaare von jedem Patienten in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt und jedes Paar wurde durch drei Bewerter bewertet, mit neun Bewertern verteilt auf die drei Studien.

Inter-Rater-Reliabilität

Die angegebenen Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) als Maß der Inter-Rater-Reliabilität von 0,65 ($n = 227$, $p < 0,0001$) in der Patientengruppe der Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 sowie von 0,57 ($n = 136$, $p < 0,0001$) in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 weisen auf eine moderate Inter-Rater-Übereinstimmung hin. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wies statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Besuchen (signifikanter Behandlungseffekt), jedoch keine Unterschiede zwischen den Bewertern nach, was auf eine gute Reproduzierbarkeit hinweist. Zudem erwies sich die Intra-Rater-Übereinstimmung bei vier Gutachtern (44 %) als perfekt (gewichtete Kappa-Koeffizienten zwischen 0,83 und 0,93), bei vier Gutachtern (44 %) als wesentlich (gewichtete Kappa-Koeffizienten zwischen 0,72 und 0,78) und bei einem Gutachter (11 %) als moderat (gewichteter Kappa-Koeffizient von 0,58) (76).

Korrelation mit anderen Tests

Um nachzuweisen, dass die RGI-C-Skala mit anderen patientenrelevanten Endpunkten assoziiert ist, wurden Korrelationen zwischen dem RGI-C und verschiedenen Instrumenten, welche zur Operationalisierung des Wachstums und der motorischen Funktion verwendet wurden, untersucht. Dazu wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet und zum Vergleich herangezogen. Dabei wurde zwischen RGI-C und RSS eine signifikante, moderate Korrelation ($r = -0,664$; $p < 0,0001$) gezeigt. Die Scores der RGI-C-Skala waren außerdem signifikant ($p \leq 0,0065$) und gleichgerichtet mit der Veränderung zur Baseline im POSNA

PODCI ($r = 0,595$), CHAQ Index Behinderung ($r = -0,589$), vorhergesagten prozentualen 6MWT ($r = 0,284$) und Z-Wert der Körpergröße ($r = 0,261$) assoziiert (76). Auch in einer anderen Untersuchung zeigte sich bei Kindern mit HPP ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem RGI-C-Score und der Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke ($r = 0,50$, $p < 0,0001$). Somit ist eine Verbesserung der anhand der RGI-C-Skala bewerteten Schwere der Rachitis mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit assoziiert (78).

Thacher Rickets Severity Score (RSS)

Die RSS wurde ursprünglich von Thacher zur Bewertung des Schweregrads einer ernährungsbedingten Rachitis anhand des metaphysären Ausfransens und der sog. Becherung an Knien und Handgelenken (ein wichtiger Aspekt sowohl in der ernährungsbedingten als auch HPP-assoziierten Rachitis) sowie des betroffenen Anteils der Wachstumsplatte entwickelt (79). Die RSS ist als Ergänzung zur RGI-C-Skala zu sehen, da es sich um zwei unabhängige radiologische Bewertungsinstrumente handelt, die den Krankheitsverlauf über die Zeit erfassen können.

Während die 10-Punkte-RSS-Skala für die ernährungsbedingte Rachitis validiert ist, ist die RGI-C-Skala speziell für die Manifestationen der HPP entwickelt worden (79). Im Gegensatz zum RGI-C fokussiert sich die RSS einerseits nur auf das Ausfransen und die Becherung an Knien und Handgelenken und ist andererseits eine absolute Skala. Ein Wert von 10 bedeutet eine schwere Rachitis, während der Wert 0 keinen Nachweis von Rachitis aussagt. Ein unabhängiger, verblindeter Gutachter wertete die Röntgenbilder sämtlicher Patienten aus und nahm auf dieser Basis die RSS-Bewertung vor.

Reliabilität und Validität der RSS-Skala

Bei der RSS-Skala handelt es sich um eine absolute Skala, die für ernährungsbedingte Rachitis validiert ist und sich auf das Ausfransen und die Becherung am Knie und Handgelenk fokussiert. Eine Validierungsstudie mit vier geschulten Ärzten, die Röntgenbilder von 67 Kindern mit aktiver Rachitis zweifach bewerteten, zeigte für die RSS eine gute Intra-Rater-Reliabilität ($r \geq 0,89$) sowie Inter-Rater-Reliabilität ($r = 0,80$). Außerdem konnte eine moderate Korrelation ($r = 0,58$, $p < 0,0001$) zwischen RSS-Scores und alkalischer Phosphatase im Serum nachgewiesen werden (79). Anhand der Daten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurde zwischen RGI-C und RSS eine signifikante, moderate Korrelation ($r = -0,664$; $p < 0,0001$) gezeigt (76). Somit ist die RSS ein valides Instrument zur Beurteilung der Schwere der Rachitis bei HPP-Patienten. In einer anderen Untersuchung wurde zudem ein signifikanter, negativer, linearer Zusammenhang des RSS-Scores mit der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke nachgewiesen ($r = -0,78$, $p < 0,0001$). Somit ist eine Verringerung der anhand der RSS beurteilten skelettalen Manifestationen der HPP mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit assoziiert (78).

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Die histomorphometrische Untersuchung der Knochen ist eine anerkannte Methode zur Bewertung relevanter Parameter der Osteomalazie. Beckenkammbiopsien zur Quantifizierung des Anteils unmineralisierter Knochenmatrix (Osteoidvolumen und -oberfläche) und des

Mineralisierungsgrads wurden zum Zeitpunkt Screening/Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 sowie zum Zeitpunkt Screening/Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 (Kontrollen mit BSC) oder 48 (mit AA behandelte Patienten) der Studie ENB-009-10 durchgeführt. Die Ergebnisse der Knochenbiopsien zur Baseline wurden genutzt, um die Knochenstruktur und -zusammensetzung, inkl. des histologischen Ausmaßes des Mineralisierungsdefektes aufgrund von HPP, vor Therapiebeginn zu charakterisieren. Diese Ergebnisse wurden dann mit den unter der AA-Behandlung durchgeführten histologischen Untersuchungen verglichen. Wenn möglich, wurden die histomorphometrischen Werte der HPP-Patienten mit denen gesunder Menschen gleichen Alters verglichen (80, 81). Die Histomorphometrie wurde nur bei Patienten in einem Alter von ≥ 5 Jahren bei Therapiebeginn durchgeführt, da Beckenkammbiopsien bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund diverser Risiken, wie bspw. Hüftfrakturen wegen der geringen Größe unter dem Eingriff sowie gesteigerter Narkoserisiken bei Säuglingen/Kindern mit eingeschränkter Atemfunktion, als inadäquat eingestuft wurden.

Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ist eine verbreitete Methode, um in der klinischen Praxis den Mineralgehalt im Skelett zu bestimmen (Knochenmineralgehalt und -dichte) (82). In den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-009-10 wurden Knochenmineralgehalt und -dichte der Hüften, Lendenwirbelsäule und des gesamten Skeletts zum Zeitpunkt Baseline sowie zu verschiedenen Zeitpunkten während der Enzymersatztherapie mit AA mittels DXA gemessen. In der Studie EmPATHY wurden DXA-Messungen der Lendenwirbelsäule, der linken und rechten Gesamtfemurregion sowie des linken und rechten Schenkelhalses durchgeführt. Der Knochenmineralgehalt gilt als wichtiger prädiktiver Faktor für Knochenfrakturen in der Zukunft (83).

Inzidenz von Frakturen

Ein häufiges Symptom bei HPP-Patienten sind Frakturen und Pseudofrakturen, mitunter mit verzögerter Heilung (84-86). Häufig auftretende Frakturen sind ein Anzeichen einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und Funktionalität und haben zudem Einschränkungen der Mobilität und Alltagsaktivität zur Folge. Diese Formen der Einschränkung sind auch laut G-BA patientenrelevant (71), sodass es sich bei der Inzidenz von Frakturen um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Generell sind an HPP erkrankte Kinder und Jugendliche (umfasst die infantile, juvenile und kindliche Form der HPP) in ihrem täglichen Leben stark eingeschränkt, da sie aufgrund von funktionalen Einschränkungen, Schmerzen oder Hospitalisierungen nicht wie andere Kinder mit ihren Freunden spielen oder täglich die Schule besuchen können. Sie können Schwierigkeiten im Aufbau sozialer Beziehungen haben und aufgrund ihrer physischen Merkmale weniger selbstbewusst sein. Einige Kinder sind dysmorph aufgrund des frühzeitigen Zahnverlustes, der Kraniosynostosen oder der skelettalen Deformitäten. Kinder mit einer schweren Form der HPP sind aufgrund von starken Schmerzen und Schwäche auf den Rollstuhl angewiesen, was sie in regelmäßigen täglichen Aktivitäten oder dem alltäglichen Umgang mit

Gleichaltrigen einschränkt. Hiervon kann das emotionale Wohlbefinden der Kinder negativ beeinflusst werden. Einige Kinder entwickeln sogar eine Angststörung oder Depression (87).

Bei erwachsenen HPP-Patienten sind es in erster Linie Symptome wie Frakturen, verzögerte Frakturheilung, Muskelschwäche, Schmerzen, Arthralgien, vorzeitiger Zahnverlust und rasche, muskuläre Erschöpfung sowie lange Regenerationszeiten, die die Funktionalität und Mobilität einschränken. Erwachsene Patienten müssen sich teilweise ihr gesamtes Leben zahlreichen Operationen unterziehen: von Frakturirurgie bis hin zu korrektiven Operationen wie bspw. Skoliose- oder Wirbelsäulenoperationen, orthopädischen Eingriffen und Zahnoperationen. Erwachsene Patienten mit einer pädiatrischen HPP-Form können an einer eingeschränkten physischen Funktionalität leiden, die die Selbstständigkeit einschränkt, was wiederum einen großen Einfluss auf die emotionale und mentale Gesundheit hat (26, 85, 87).

Insgesamt handelt es sich deshalb bei der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität um einen patientenrelevanten Endpunkt. Auch der G-BA schätzte Einschränkungen der Mobilität und Alltagsaktivität als patientenrelevant ein (71).

Die Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität wurde in den Studien mittels der folgenden Instrumente gemessen:

- 6-Minute-Walk-Test (6MWT),
- Bayley Scales of Infant Development (BSID-III),
- Peabody Developmental Motor Scales (PDMS-2),
- Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten (BOT-2),
- Handdynamometrie (HHD),
- 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest,
- Aufstehtest,
- Timed Up and Go-Test (TUG),
- Verwendung von Bewegungshilfen,
- Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA), Teilgruppe Gang (POMA-G) und der modifizierte POMA-G (MPOMA-G).

6MWT

Eine typische Folge der HPP-Erkrankung sind Einschränkungen in der Mobilität. Viele Patienten weisen oftmals eine eingeschränkte Gehfähigkeit auf. In den Studien ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 und EmPATHY wurde der 6MWT eingesetzt, um den Effekt von AA auf die Mobilität zu evaluieren. Der 6MWT ist einfach in der Anwendung, liefert reproduzierbare Ergebnisse bei einer großen Bandbreite an Patientenpopulationen und wird allgemein gut angenommen, sogar von kleinen Kindern mit Behinderungen. Zudem wird seine Reproduzierbarkeit, diskriminative Validität und seine Sensitivität bezüglich der Veränderungen in zahlreichen Studien mit kleinen Kindern (ab einem Alter von vier Jahren) dokumentiert, darunter auch bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (DMD). Das spricht für den Einsatz des 6MWT bei Erkrankungen im Kindesalter, die durch muskuloskelettale Symptome gekennzeichnet sind, so wie HPP (78, 88-91).

Korrelationsanalysen ergaben für Kinder mit HPP einen negativen linearen Zusammenhang zwischen der im 6MWT zurückgelegten Strecke und dem Index Behinderung des CHAQ ($r = -0,67$, $p < 0,0001$). Außerdem zeigten sich positive lineare Zusammenhänge zwischen der im 6MWT zurückgelegten Strecke und den PODCI-Subskalen globale Funktion ($r = 0,74$, $p < 0,0001$), Transfer und grundlegende Mobilität ($r = 0,71$, $p < 0,0001$) und sportliche und physische Funktion ($r = 0,77$, $p < 0,0001$). Die im 6MWT zurückgelegte Strecke korrelierte zudem negativ mit dem Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ ($r = -0,39$, $p < 0,0001$) und es zeigte sich eine positive Korrelation mit der PODCI-Subskala Befinden/Schmerzen ($r = 0,45$, $p < 0,0001$). Damit ist die Verbesserung der im 6MWT getesteten Gehfähigkeit bei Kindern mit HPP mit einer Verbesserung der Behinderung, der globalen Funktion, des Transfers und der grundlegenden Mobilität, der sportlichen und physischen Funktion sowie der Schmerzen assoziiert (78).

Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP zeigte sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen der im 6MWT zurückgelegten Strecke und dem LEFS-Score (Jugendliche: $r = 0,83$, $p < 0,0001$; Erwachsene: $r = 0,60$, $p < 0,0001$). Außerdem wurde ein negativer linearer Zusammenhang mit dem BPI-SF-Skalen Schmerzen (Jugendliche: $r = -0,41$, $p = 0,239$; Erwachsene: $r = -0,36$, $p = 0,0012$) und Behinderung durch Schmerzen (Jugendliche: $r = -0,41$, $p = 0,0252$; Erwachsene: $r = -0,49$, $p < 0,0001$) nachgewiesen. Somit ist eine Verbesserung der Gehfähigkeit bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP mit einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten sowie mit einer Verringerung von Schmerzen und von Behinderung durch Schmerzen assoziiert (78). Zudem weisen HPP-Patienten mit einer besseren im 6MWT gemessenen Gehfähigkeit höhere Nutzwerte im Child-friendly EQ-5D (EQ-5D-Y) bzw. der 3-level Version des EQ-5D (EQ-5D-3L) auf, einem generischen Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (92, 93).

Für den 6MWT wurde bei HPP-Patienten außerdem eine gute Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (6 bis 12 Jahre, $r = 0,95$, $p < 0,0001$), Jugendlichen (13 bis 17 Jahre, $r = 0,81$, $p = 0,125$) und Erwachsenen (18 bis 65 Jahre, $r = 0,94$, $p = 0,0001$) gezeigt. Damit stellt der 6MWT insgesamt ein reliables und valides Messinstrument zur Beurteilung des physischen Funktionsniveaus von HPP-Patienten dar (78).

Die konservativsten Schätzungen mittels verteilungsbasierter Methoden ergaben eine MCID von 31 m für Kinder und Erwachsene mit HPP und von 43 m für Jugendliche (78). Die prozentualen vorhergesagten Werte des 6MWT wurden auf Basis publizierter normativer Werte gesunder Menschen, die nach Alter, Geschlecht und Größe angeglichen wurden, bestimmt (94). Dabei wurde für Kinder und Jugendliche ein Anteil von 84 % der Gehstrecke gesunder Personen als untere Grenze des Normbereichs ermittelt (95).

Bayley Scales of Infant Development (BSID-III)

Der BSID-III ist ein Test zur Erfassung der kognitiven, fein- und grobmotorischen und Sozio-emotionalen Entwicklung sowie der Alltagsfertigkeiten. Er wurde für Kinder zwischen 1 und 42 Monaten entwickelt. Die Reliabilität des BSID-III wurde mit 1700 Kindern normaler Entwicklungsstufe standardisiert (96). Es zeigte sich ein Reliabilitätskoeffizient von 0,91 für

die kognitive Skala, von 0,93 für die Sprachskala, von 0,86 für die feinmotorische Skala, 0,91 für die grobmotorische Skala und zwischen 0,83 und 0,94 für die sozio-emotionale Entwicklung. Damit lag für den BSID-III eine hohe Reliabilität und damit eine Zuverlässigkeit der Testwiederholung vor.

Generell sind an HPP erkrankte Patienten in ihrem täglichen Leben und ihren motorischen Fähigkeiten stark eingeschränkt. Da eine Beeinträchtigung der Sprachentwicklung nicht charakteristisch für HPP ist, wurde die Sprachskala in den Studien nicht erhoben. Der BSID-III ist ein oft genutzter und bekannter Test zur Evaluierung des Entwicklungsstandes von Säuglingen und Kleinkindern (96).

Peabody Developmental Motor Scales 2nd Edition (PDMS-2)

Die PDMS-2 ist ein Messinstrument zur Erhebung der frühkindlichen motorischen Entwicklung bei Kindern von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren. Die PDMS-2 bestehen aus sechs Subtests, deren Durchführung insgesamt mit einem großen Zeitaufwand (ca. 60 Minuten) verbunden ist. In Kollaboration mit klinischen Experten wurden die Subtests zur Erfassung von Reflexen (nur relevant für Kinder bis 12 Monate), Greifen und visuomotorischer Integration als am wenigsten relevant für HPP-Patienten eingeschätzt, sodass zum Zweck einer Reduzierung der Belastung der Patienten durch die Datenerhebung nur die Subtests Stationär, Fortbewegung und Objektmanipulation durchgeführt wurden. Wie bereits erwähnt weisen an HPP erkrankte Kinder in ihrem täglichen Leben Einschränkungen in ihren motorischen Fähigkeiten auf. Für die motorische Entwicklung im PDMS-2 liegt mit einem Reliabilitätskoeffizient von 0,98 eine sehr gute Zuverlässigkeit der Testwiederholung nach einer Woche vor (n = 18) (97). Auch die Inter-Rater Reliabilität ist mit einem Reliabilitätskoeffizienten von 0,98 sehr gut (97). Es konnte eine gute konvergente Validität des PDMS-2 mit dem BSID-III für Patienten gezeigt werden, die an einer Entwicklungsstörung litten (n = 48) (98). Bei Patienten mit infantiler Zerebralparese konnte gezeigt werden, dass der PDMS-2 ausreichend sensitiv gegenüber Veränderung ist (99).

Bruininks-Oseretsky-Test (BOT-2)

Wie oben beschrieben, weisen HPP-Patienten Einschränkungen in ihren motorischen Fähigkeiten auf. Diese wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-009-10 anhand des Bruininks-Oseretsky-Tests der motorischen Fähigkeiten (Bruininks-Oseretsky-Test of Motor Proficiency, BOT-2) evaluiert. Dieser Test ist seit 1978 ein weit verbreitetes Instrument, um die motorischen Fähigkeiten zu messen. Sowohl die ursprüngliche Fassung als auch der BOT-2 wurden in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt und waren Grundlage für zahlreiche andere Tests, welche die motorischen Fähigkeiten messen (100).

Der BOT-2 weist eine gute Konstruktvalidität auf und berücksichtigt Beeinträchtigungen der Körperstruktur sowie Mobilitätseinschränkungen, die bei HPP-Erkrankungen wichtig sind (101). Der BOT-2 wird eingesetzt, um Defizite der motorischen Fähigkeiten bei Patienten mit milden bis moderaten Problemen bei der motorischen Kontrolle zu identifizieren. Er wird in der Forschung häufig als valides und reliables Instrument zur Messung der motorischen

Fähigkeiten verwendet. Der BOT-2 beinhaltet dem Alter entsprechende anspruchsvolle, zielorientierte Aktivitäten, um eine ganze Bandbreite an motorischen Fähigkeiten bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 4 bis 21 Jahren zu messen. Dabei werden u.a. die Kraft im Rumpf sowie in den unteren und oberen Extremitäten sowie die Schnelligkeit und Geschicklichkeit gemessen. Der BOT-2 besteht aus vier Subskalen, die aus jeweils zwei Untertests aufgebaut sind. In Kollaboration mit klinischen Experten wurden für die Untersuchung der HPP-Patienten die grobmotorischen Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft als die relevantesten Tests eingeschätzt. Für Kinder bis 5 Jahre wurde außerdem der Test zum Gleichgewicht als relevant beurteilt, sodass dieser Test in den Studie ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zusätzlich durchgeführt wurde.

Die Normwerte des BOT-2 stammen von einer Stichprobe von 1.520 Individuen aus 38 Staaten. Bei dem BOT-2 geben Altersäquivalente an, in welchem Alter gesunde Kinder typischerweise den vom Patienten erzielten Rohwert auf einer definierten Skala erreichen, während die skalierten Werte die Leistung des Patienten im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Peers angeben. Der Normwert für die skalierten Werte des BOT-2 liegt bei 15 Punkten (SD = 5) (5, 101).

Die Validität des BOT-2 wurde von Bruininks und Bruininks (2005) für Individuen mit motorischen Entwicklungsstörungen, milder bis moderater mentaler Retardierung und der bestimmten Form von hochfunktionalem Autismus und Asperger-Syndrom gezeigt (101). Bei der deutschsprachigen Version des BOT-2 und seinen Untertests liegt die Test-Retest-Reliabilität bei Testwiederholung nach einer Woche bei $r = 0,82$ bis $0,98$ ($n = 24$). Im englischsprachigen Original zeigte sich nach ein bis sechs Wochen im Gesamtest eine Test-Retest-Reliabilität von $r = 0,80$ bis $0,88$, wobei die gemittelten Korrelationskoeffizienten für die Subtests zwischen $0,69$ und $0,70$ und die mittleren Composite-Korrelationskoeffizienten zwischen $0,77$ und $0,80$ liegen ($n = 134$) (102). Die Ergebnisse bezüglich Test-Retest-Reliabilität deuten darauf hin, dass für die Subskalen feinmotorische Steuerung, Handkoordination und Körperkoordination und ihre Subtests leichte Trainingseffekte auftreten ($r < 0,8$ bei 16 von 18 Korrelationen), während eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität für die in den Studien verwendete Subskala Kraft und Gewandtheit und ihre Subtests gezeigt wurde ($r > 0,8$). Die Subtests des BOT-2 weisen zudem eine sehr gute Inter-Rater-Reliabilität auf ($n = 47$, $r = 0,92$ bis $0,99$) (102, 103). Des Weiteren wurde eine gute konvergente Validität durch den Vergleich mit ähnlichen bzw. Vorläufer-Instrumenten beschrieben (BOT-2 mit PDMS-2: $r = 0,73$; BOT-2 mit Test of Visual-Motor Skills-Revised (TVMS-R): $r = 0,74$; BOT-2 mit ursprünglicher Fassung: $r = 0,80$) (102).

Handdynamometrie (HHD)

HPP-Patienten weisen oftmals eine Muskelschwäche auf (14, 20), sodass die Messung der Muskelkraft einen relevanten Endpunkt bei HPP-Patienten darstellt. Die Muskelkraft wurde in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 und EmPATHY mittels Handdynamometrie (HHD) gemessen. Hierbei handelt es sich um ein verbreitetes und validiertes Messinstrument (104). Die HHD misst die Aufbringung von Muskelkraft mittels eines Handgerätes mit einer integrierten Kraftmesszelle (105). Bilaterale Muskelgruppen

wurden getestet: Griffkraft, Beinbeuger und -strecker, Hüftbeuger und -strecker sowie Abduktor. Die Kraft wurde in Kilogramm sowie in erreichten Prozentwerten in Abhängigkeit publizierter Normwerte ausgewiesen. Die HHD wurde ausgewählt, da sie aufgrund eines hohen Bedienkomforts und der leichten Anpassung an die klinischen Gegebenheiten erhebliche Vorteile gegenüber anderen Instrumenten zur Messung der Muskelkraft bietet.

Weitere Tests zur Erfassung der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität in der Studie EmPATHY

Erwachsene HPP-Patienten weisen eine schlechtere Mobilität als die gesunde Population auf, was zu einer starken Einschränkung im Alltag führt. Zudem sind viele HPP-Patienten auf Bewegungshilfen angewiesen (106). In der Studie EmPATHY wurde die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten daher zusätzlich mit dem 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest, dem Aufstehetest und dem Timed Up and Go-Test (TUG) untersucht.

Der 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest wurde in der Studie EmPATHY zur Evaluierung der Gehgeschwindigkeit der Patienten verwendet. Der 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest ist ein einfacher und auch bei begrenztem Raum durchführbarer Test, der häufig bei älteren Erwachsenen eingesetzt wird. Die Patienten wurden angewiesen, aus dem Stand heraus in der gewohnten Gehgeschwindigkeit zu gehen und ohne zu zögern die 4-Meter-Grenze zu überschreiten. Die Zeit wurde gestoppt, wenn der erste Fuß die 4-Meter-Grenze übertrat. Der schnellste aus insgesamt drei Versuchen wurde zur Berechnung der Gehgeschwindigkeit herangezogen. Der Test weist eine hohe Test-Retest-Reliabilität von 0,96 (95 %-KI = [0,94; 0,98]) auf (107). Die im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest gemessenen Ergebnisse korrelieren positiv mit Selbstberichten zur Gesundheit und Depression. Tests der normalen Gehgeschwindigkeit sind geeignet zur Erfassung des physischen Funktionsniveaus bei chronisch Kranken (108).

Da das Setzen auf bzw. Aufstehen von einem Stuhl alltägliche Aktivitäten sind, weist der Aufstehetest zunächst eine hohe Augenscheinvalidität auf. Der Test weist zudem eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität von 0,99 und eine sehr gute Inter-Rater-Reliabilität mit einem Koeffizienten von 0,99 auf (109). Für den Aufstehetest wurde ein Stuhl mit gerader Rückenlehne und ohne Armlehnen verwendet. Die Patienten richteten sich aus dem Sitzen voll auf und setzten sich so schnell wie möglich wieder hin. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Die Zeit wurde gestoppt, wenn sich der Teilnehmer in der letzten stehenden Position befand.

Die im TUG-Test notwendigen Fertigkeiten (Setzen und Aufstehen, Gehen, Umdrehen) sind auch im Alltag wichtige körperliche Funktionen, sodass auch dieser Test eine hohe Augenscheinvalidität besitzt. Bei Patienten mit Hüftfrakturen wurde der Test bereits erfolgreich zur Beurteilung der körperlichen Funktion eingesetzt (110, 111). Des Weiteren wird der TUG-Test für die Beurteilung der körperlichen Funktion bei muskuloskelettalen Krankheiten empfohlen. Dabei wurde ebenfalls eine hohe Test-Retest-Reliabilität mit einem Reliabilitätskoeffizienten von 0,75 (95 %-KI = [0,51; 0,98]) und eine gute Inter-Rater-Reliabilität mit einem Koeffizienten von 0,87 (95 %-KI = [0,63; 0,91]) festgestellt (112).

Performance Oriented Mobility Assessment (POMA)

Das Performance Oriented Mobility Assessment (POMA) besteht aus zwei Subtests: dem POMA-G zur Messung des Gangbildes und dem POMA-B zur Messung der Balance. Bei dem POMA-G handelt es sich um einen verbreiteten und validierten Test (113-116). Der POMA-G wurde bei Patienten im Alter von fünf bis 15 Jahren eingesetzt, da er die Schrittlänge und -höhe, die Schrittsymmetrie und -kontinuität sowie die Oberkörperschwankung und -haltung misst. Als Folge der skelettalen Instabilität, der schlechten Ausrichtung sowie der Schwäche in den proximalen und unteren Extremitäten sind dies alles Merkmale, die bei HPP-Patienten nicht normgerecht ausgeprägt sein können. Der MPOMA-G enthält diverse Modifikationen, um die POMA-G-Skala an die HPP-spezifischen Einschränkungen des Gangbildes anzupassen. Der POMA-G und MPOMA-G wurden nicht prospektiv in den Studien bewertet: Es fand eine post-hoc Auswertung statt, indem gematchte Patienten aus der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 mit der Kontrollgruppe aus ALX-HPP-502s verglichen wurden.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Schmerzen und Behinderung sind häufige Manifestationen der HPP. Dabei sind chronische Schmerzen bei Kindern mitunter so stark, dass die alltäglichen Aktivitäten der Patienten stark eingeschränkt sind (14, 20, 21). Gleiches gilt für erwachsene Patienten: Knochenschmerz ist auch hier sehr präsent und bedeutet eine erhebliche Belastung (14, 21). Eine publizierte Studie über HPP berichtet, dass starker, chronischer Knochenschmerz die täglichen Aktivitäten der Patienten stark einschränkt (21). In Summe haben Schmerzen und daraus resultierende Behinderungen enorme Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und führen somit zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Daher ist die Reduktion von Schmerzen und Behinderung, auch laut Einschätzung des G-BA, ein patientenrelevanter Endpunkt (73, 74).

Dieser Endpunkt wurde in den Studien mittels der folgenden Instrumente operationalisiert:

- Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ),
- Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI),
- Lower Extremity Functional Scale (LEFS),
- Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF),
- Health Assessment Questionnaire, Disability Index (HAQ-DI).

Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ misst die Veränderungen der funktionalen Fähigkeiten und der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Komponenten: Behinderung im Alltag und Schmerzen/Unbehagen. Der CHAQ ist in klinischen sowie Forschungseinrichtungen weit verbreitet und ist eine Adaption des Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). Seine Validität, Reliabilität und Sensitivität bei der Messung des funktionalen Status bei Kindern mit Arthritis ist nachgewiesen, ebenso ist er für weitere Erkrankungen validiert (117, 118). Für pädiatrische Patienten mit juveniler Arthritis wurde für eine Verbesserung der Behinderung eine MCID von -0,13 Punkten definiert (119).

Die Behinderung bzw. Einschränkung wird anhand von 30 Fragen aus acht Bereichen gemessen, welche die Hauptaspekte des täglichen Lebens abdecken: ankleiden und Körperpflege, aufstehen (z. B. von einem niedrigen Stuhl oder dem Boden aufstehen, ins Bett hinein und aus dem Bett herauskommen), essen, gehen, Hygiene, Aktionsradius, Griff und weitere Aktivitäten. Jeder Bereich umfasst mindestens eine entwicklungsgemäß passende Frage für Kinder in Abhängigkeit ihres Alters. Die Scores für den Index Behinderung reichen von 0 bis 3, wobei ein höherer Wert eine größere Behinderung bedeutet. Der Index für die Behinderung errechnet sich dabei als der Mittelwert aus den acht Bereichen. Die Skala zur Messung von Schmerzen/Unbehagen misst das Vorliegen von Schmerzen/Unbehagen mittels einer 100 mm langen visuellen Analogskala, welche von „kein Schmerz“ bis „sehr starke Schmerzen“ reicht.

Pediatric Orthopaedic Society of North America's Pediatrics Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI)

Das POSNA PODCI besteht aus einer Reihe von Fragebögen, die zur Messung der funktionellen Gesundheit pädiatrischer Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Bewegungsapparates entwickelt wurde. Die PODCI-Skalen umfassen die Bewertung der oberen Extremitäten und der physischen Funktion, Transfer- und Mobilitätsaufgaben, sportliche/physische Funktion sowie Schmerz/Wohlbefinden. Zudem gibt es eine globale Funktionsskala, die sich aus dem Durchschnitt der durchschnittlichen Item-Werte der Einzelskalen zusammensetzt. Die standardisierten Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden Roh-, Mittel-, standardisierte und normative Werte für jede Skala berechnet. Der globale Funktionsscore ist das arithmetische Mittel der vier funktionellen Scores. Die standardisierten Werte liegen im Bereich zwischen 0 und 100, wobei 0 den schlechtesten Zustand und 100 den bestmöglichen Zustand widerspiegeln. Normative Werte wurden so berechnet, dass höhere Werte ein höheres Funktionsniveau anzeigen. Alle normativen Werte wurden in Bezug auf die allgemeine, gesunde Bevölkerung mit einem Normmittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 dargestellt.

Die Validität und Reliabilität des POSNA-PODCI wurde anhand von 470 Kindern im Alter von 2-18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen untersucht. Dabei zeigte sich sowohl für den Kinderfragebogen als auch für den Elternfragebogen eine gute Reliabilität. Die Konstruktvalidität des POSNA PODCI wurde durch einen Vergleich mit einer ärztlichen Einschätzung der globalen Funktion, der Einschränkung durch Schmerzen und des Schweregrades ausreichend beschrieben. Anhand der POSNA-Skalen war eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden und zwischen der Beteiligung der oberen oder unteren Extremitäten möglich (120, 121).

Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde mittels verteilungsbasierter Verfahren für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben (122). Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese wurden anhand eines statistischen Ansatzes die MCID für die Skalen des POSNA PODCI für einen mittleren bzw.

großen Effekt (Effektgröße von 0,5 bzw. 0,8) bestimmt. Für die globale Funktionsskala des Elternfragebogens wurde basierend auf einer mittleren Effektgröße eine MCID von 3,8 Punkten und basierend auf einem großen Effekt eine MCID von 6,0 Punkten ermittelt. Für die globale Funktionsskala des Kinderfragebogens betragen die entsprechenden MCID 5,1 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 8,2 Punkte (großer Effekt). Für den Glücksscore des Elternfragebogens wurde basierend auf einer mittleren Effektgröße eine MCID von 9,7 Punkten und basierend auf einem großen Effekt eine MCID von 15,6 Punkten ermittelt. Die MCID für den Kinderfragebogen betragen 7,0 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 11,2 Punkte (großer Effekt) (123). Die unter der Behandlung mit AA beobachteten Effekte wurden anhand der jeweils konservativsten MCID beurteilt: 6,0 Punkte für die globale Funktionsskala des Elternfragebogens, 8,2 Punkte für die globale Funktionsskala des Kinderfragebogens, 15,6 Punkte für den Glücksscore des Elternfragebogens und 11,2 Punkte für den Glücksscore des Kinderfragebogens.

Lower Extremity Functional Scale (LEFS)

Bei der LEFS handelt es sich um ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen. Die LEFS misst die Funktionalität der unteren Extremitäten inklusive Übergangsbewegungen (z. B. aus der Badewanne steigen, im Bett umdrehen usw.) und Fortbewegung (z. B. Gehen, Rennen auf unebenem Untergrund usw.), Treppensteigen und hocken. Jede der Aktivitäten wird mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala bewertet. Anhand der Einzelwerte kann ein Gesamtwert ermittelt werden. Die Gesamtwerte reichen von 0 bis 80, wobei höhere Werte eine bessere Funktionalität der unteren Extremitäten bedeuten.

Eine Studie zur Validierung des LEFS erfolgte mit 107 erwachsenen Patienten mit einer muskuloskelettalen Dysfunktion der unteren Extremitäten. Hier wurde eine gute Test-Retest Reliabilität ($r = 0,86$) und eine gute interne Konsistenz (Cronbachs alpha = 0,96) gezeigt. Zusätzlich wurde zwischen der LEFS und dem Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) die Konstruktvalidität beschrieben (Korrelationskoeffizient für den Physical Function Subtest $r = 0,80$, für den Physical Component Summary Score $r = 0,64$, für die mentale Komponente $r = 0,30$). Die MCID wurde über einen statistischen Ansatz mit ± 9 Punkten und anhand einer Befragung von Ärzten mit ± 10 Punkten ermittelt (124). Damit stellt eine Verbesserung von mindestens 9 Punkten eine klinisch bedeutsame Verbesserung dar. Zudem besitzt die LEFS eine gute psychometrische Qualität und kann gut zwischen Schmerz und Funktionsfähigkeit unterscheiden, sodass sie als Instrument der Wahl für die Selbsteinschätzung der physischen Funktionsfähigkeit bei Individuen mit Hüft- oder Knie-Osteoarthritis empfohlen wird (125).

Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)

Beim BPI-SF handelt es sich ebenfalls um ein Instrument zur Selbsteinschätzung, um das Ausmaß des Schmerzes sowie dessen Auswirkungen auf die Ausübung von Tätigkeiten des täglichen Lebens zu bewerten (126). Der BPI-SF besteht aus elf Items, die sich einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10 Punkten bedienen, um das Ausmaß des Schmerzes (4 Items) und die Beeinträchtigung durch den Schmerz (7 Items) innerhalb der letzten 24 Stunden

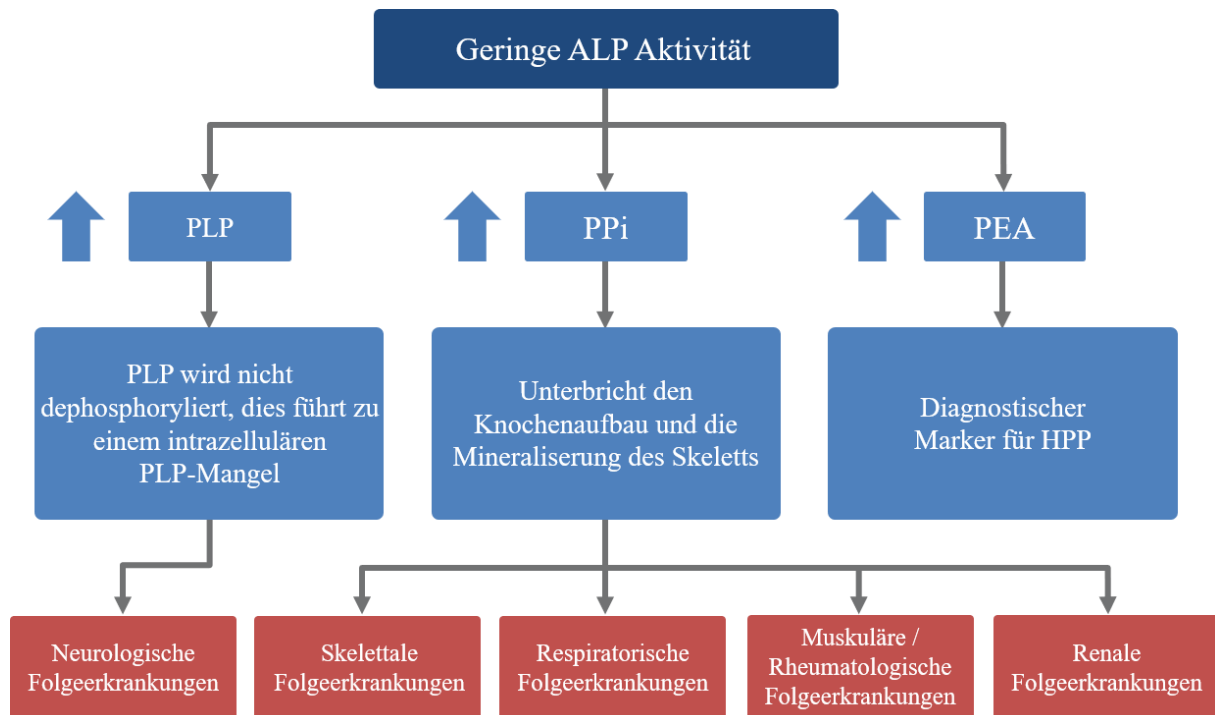
vor Ausfüllen des Fragebogens zu bewerten. Die Punkte der Items werden für die beiden BPI-SF-Skalen Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen addiert, sodass für die Skala Schmerzen Skalenwerte von 0 bis 40 und für die Skala Behinderung durch Schmerzen Skalenwerte von 0 bis 70 möglich sind. Ein niedrigerer Wert wird mit weniger Schmerz assoziiert. Der BPI-SF ist ein ausführliches Instrument zur Bewertung von Schmerzen und wurde bereits in vielen Sprachen, unter anderem Deutschland, Spanien, Frankreich, USA, etc., validiert (127, 128). Der BPI wurde unter anderem bei Patienten mit Schmerzen aufgrund von chronischen Erkrankungen, Krebs oder Osteoarthritis sowie bei Patienten mit unteren Rückenschmerzen oder Schmerzen durch akute Umstände, wie postoperative Schmerzen, evaluiert (127, 128). Die Reliabilität (Cronbachs alpha) liegt bei 0,77 bis 0,91.

Health Assessment Questionnaire, Disability Index (HAQ-DI)

Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus und die Behinderung durch rheumatoide Arthritis. Er besteht aus den 8 Funktionsbereichen des alltäglichen Lebens: Anziehen/Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten. Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung). Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Functional Disability Index berechnet, der die Werte 0 bis 3 annehmen kann (129). Der HAQ-DI ist ein reliables und valides Messinstrument zur Erfassung des physischen Funktionsniveaus verschiedener Patientenpopulationen (130, 131).

Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

Patienten mit HPP weisen Mutationen der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase-Gens (TNSALP) auf, die zu einem Funktionsverlust und damit zu einer mangelnden enzymatischen TNSALP-Aktivität führt. Dies führt zu einer Akkumulation seiner bekannten Substrate: PPi, PLP und Phosphoethanolamin (PEA). Dies hat eine mangelhafte Knochenmineralisierung und ein Ungleichgewicht des Kalzium- (Ca) und Phosphat- (P) Stoffwechsels zur Folge (13, 14, 23, 24, 132, 133). Hohe extrazelluläre Konzentrationen von PPi binden an Hydroxylapatit-Kristalle, wodurch die Knochenmineralisierung gehemmt und damit die Knochenhomöostase gestört wird. Bei Säuglingen und Kindern wird damit Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen eine Osteomalazie ausgelöst. Eine Dysregulation von PLP, der Hauptform des zirkulierenden Vitamins B₆, wurde mit Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen bei den am stärksten betroffenen Patienten in Verbindung gebracht (13-15, 25, 27, 32). Abbildung 4-1 bietet eine Übersicht über die Auswirkungen von TNSALP. In den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-009-10 wurden sowohl die Plasma-PPi- als auch die Plasma-PLP-Konzentrationen und in der EmPATHY Studie die Plasma-PLP-Konzentration analysiert und mit altersangepassten Normwerten verglichen.



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

Abbildung 4-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen (134). Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität anhand des ausreichend validierten Instruments PedsQL 4.0 Generic Core Scales wurde bereits in der Vergangenheit vom G-BA als patientenrelevant bewertet (135).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde die Lebensqualität anhand des Fragebogens PedsQL 4.0 gemäß Testmanual gemessen (136). Dazu wurden die Patienten in verschiedene Altersgruppen eingeteilt:

- Alter 2-4: Der Fragebogen wurde von einem Elternteil/Vormund ausgefüllt und bestand aus 21 Items aus 4 Bereichen:
 - Physische Funktion (8 Items)
 - Emotionale Funktion (5 Items)
 - Soziale Funktion (5 Items)

- Schulische Funktion (3 Items)

Jedes Item bestand aus einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer). Höhere Werte indizierten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

- Alter 5-7, 8-12 und 13-18: Der Fragebogen wurde von dem Patienten und einem Elternteil/Vormund ausgefüllt und bestand aus 23 Items aus 4 Bereichen:
 - Physische Funktion (8 Items)
 - Emotionale Funktion (5 Items)
 - Soziale Funktion (5 Items)
 - Schulische Funktion (5 Items)

Für Patienten mit einem Alter von 8-12 und 13-18 Jahren wurde jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) und für Patienten mit einem Alter von 5-7 Jahren auf einer 3-Punkte-Likert-Skala mit 0 (überhaupt nicht), 2 (manchmal) und 4 (sehr viel) bewertet.

Die Rohwerte wurden für die Auswertung umgekehrt und in eine Skala von 0-100 transformiert. Höhere Werte zeigen somit eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an. Skalenwerte wurden jeweils als die Summe der entsprechenden Items berechnet. Wenn mehr als 50 % der Items fehlten, wurde der jeweilige Skalenwert nicht berechnet. Wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden, wurde für fehlende Items der Mittelwert aller beantworteten Items der jeweiligen Skala imputiert.

Außerdem wurden die folgenden zusammenfassenden Scores ermittelt:

- Psychosoziale Funktion: Mittelwert der Skalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion
- Gesamtwert: Mittelwert aller Items

Für den PedsQL wurde eine gute interne Konsistenz sowie Konstruktvalidität gezeigt. Für die Version des Selbstberichts der Kinder wurde anhand einer gesunden Stichprobe eine Veränderung im Gesamtwert um 4,4 Punkte als MCID ermittelt. Für den Bericht der Eltern wurde als MCID eine Veränderung im Gesamtwert von 4,5 Punkten berichtet (137). Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde mittels verteilungsbasierter Verfahren für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten beschrieben (122). Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese wurden anhand eines statistischen Ansatzes die MCID für die Skalen des PedsQL für einen mittleren bzw. großen Effekt (Effektgröße von 0,5 bzw. 0,8) bestimmt (123). Für die Skalen des Elternfragebogens wurden dabei folgende MCID ermittelt:

- Emotionale Funktion: 6,5 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 10,5 Punkte (großer Effekt);
- Physische Funktion: 7,9 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 12,7 Punkte (großer Effekt);
- Schulische Funktion: 7,7 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 12,3 Punkte (großer Effekt);
- Soziale Funktion: 8,0 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 12,8 Punkte (großer Effekt).

Für die Skalen des Kinderfragebogens ergaben sich folgende MCID:

- Emotionale Funktion: 12,1 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 19,3 Punkte (großer Effekt);
- Physische Funktion: 8,8 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 14,1 Punkte (großer Effekt);
- Schulische Funktion: 11,4 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 18,3 Punkte (großer Effekt);
- Soziale Funktion: 10,5 Punkte (mittlerer Effekt) bzw. 16,8 Punkte (großer Effekt).

Auch hier wurden im Nutzendossier die unter der Behandlung mit AA beobachteten Effekte anhand der jeweils konservativsten verfügbaren MCID beurteilt.

Short Form 36 (SF-36)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten wurde sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY anhand des SF-36 (v2) erfasst. Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 12. August 2015 die Verwendung des SF-36 empfohlen (71).

Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält 36 Fragen aus 8 Bereichen: allgemeine Gesundheit, physische Funktion, physische Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktion, körperliche Schmerzen, Vitalität und mentale Gesundheit. Jeder der 8 Skalenwerte ist die Summe der insgesamt 36 Itemwerte. Manche Items müssen für die Berechnung der Skalenwerte rekodiert werden, sodass höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Die Skalenwerte wurden nur berechnet, wenn mindestens die Hälfte der entsprechenden Items beantwortet wurden. Bei fehlenden Items wurde nach der Rekodierung der Items der Mittelwert aller beantworteten Items der jeweiligen Domäne imputiert. Wenn mehr als die Hälfte der Items einer Skala nicht beantwortet wurden, wurde keine Imputation vorgenommen und der Skalenwert wurde nicht berechnet.

Nach der Rekodierung und Imputation wurden alle Skalenwerte in eine Skala von 0-100 transformiert und anschließend wurde jeder Skalenwert zunächst mittels z-Transformation standardisiert und schließlich in einer Norm-basierten Wert mittels T-Transformation transformiert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Die Skalenwerte der 8 Bereiche ergeben ein Profil der funktionellen Gesundheit und des Wohlbefindens des Patienten. Nach der z-Transformation der Skalenwerte wurden diese als gewichtete Summe aller Skalenwerte zu folgenden zusammenfassenden Komponentenwerten aggregiert: mentaler Komponentenwert (MCS), physischer Komponentenwert (PCS). Die Komponentenwerte wurden nur berechnet, wenn alle 8 SF-36-Skalenwerte verfügbar waren. Auch die Komponentenwerte wurden in Norm-basierte Werte transformiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AA im Hinblick auf die untersuchten Patientenpopulationen und das darin begründete, heterogene Studiendesign ist eine sinnvolle Durchführung von Metaanalysen nicht möglich.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von AA basiert auf den Daten der RCT ENB-009-10 der besten verfügbaren Evidenzstufe. Da für eine Verblindung in der Kontrollgruppe eine Reihe von Placebo-Injektionen pro Studienwoche nötig gewesen wären, wurde aus ethischen Gründen auf eine Verblindung verzichtet. Damit ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ENB-009-10 als hoch einzuschätzen. Die Studie beinhaltete dadurch jedoch eine Kontrollgruppe, die ausschließlich eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erhielt.

Bei den weiteren Untersuchungen ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ALX-HPP-501 (Patientenregister), EmPATHY, die ebenfalls bei der Bewertung des Zusatznutzens von AA berücksichtigt wurden, handelt es sich um nicht randomisierte, einarmige, offene Studien, in denen zum Teil historische Kontrollgruppen für einen Vergleich der AA-Behandlung mit einer rein symptomatischen Therapie herangezogen wurden. Aufgrund des Studiendesigns ist bei diesen Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Mithilfe der folgenden Sensitivitätsanalysen kann das mögliche Ausmaß der potenziellen Verzerrung eingeschätzt werden. Zudem kann die Robustheit der Ergebnisse gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z.B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, ausgewertet werden.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte der RGI-C-Scores zur Woche 24 wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-010-10 mit der SI-Methode LOCF (Last Observation Carried Forward) ersetzt. Ebenso wurde mit den fehlenden Werten zur Woche 24 des primären Endpunkts der RCT ENB-009-10 Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentration verfahren.

Um den Einfluss der fehlenden Daten auf die Ergebnisse der Studien zu testen, wurde neben den Methoden der deskriptiven Statistik eine Analyse basierend auf der Restricted Maximum

Likelihood (REML)-Methode durchgeführt. Für die Studie ENB-009-10 wurde die primäre Analyse zusätzlich mit der MOCG-Methode wiederholt, bei der fehlende Werte mit dem Median der Kontrollgruppe zu der entsprechenden Visite ersetzt wurden, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit.

Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung wurden Sensitivitätsanalysen für die gepoolten Daten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich zu den Patienten der Studie ENB-011-10 vorgenommen. Dabei wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen zur Kontrolle des Einflusses des Zeitpunktes der Diagnose sowie des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen, Log-Rank-Tests und Cox-proportionales-Hazard-Modellen durchgeführt. Diese Analysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der initialen Analysen zum Gesamtüberleben und zum Überleben ohne invasive Beatmung.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Die primäre Wirksamkeitsanalyse der RCT ENB-009-10 zur Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentration wurde für das Per Protocol-Set wiederholt. Außerdem wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse unter Ausschluss eines Patienten mit Vitamin-D-Supplementation wiederholt. Zudem wurden die ersten deskriptiven Analysen der erhobenen RCI-G-Daten ohne Imputation und die Responder-Analysen für das PP-Set wiederholt. Die Ergebnisse der Analysen bestätigen die Robustheit der Daten.

In den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 wurden die Analysen zur Veränderung der Rachitis-Schwere in den RGI-C-Scores ebenfalls für das PP-Set wiederholt. In der Studie ENB-010-10 wurden außerdem die Analysen zur Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentration unter Ausschluss der Patienten mit Vitamin-B6-Supplementation wiederholt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens neben den Faktoren Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere/-stadium sowie den Zentrums- und Ländereffekten, a priori, d.h. im Studienprotokoll festgelegte, präspezifizierte Subgruppenanalysen, zu berichten. In diesem Dossier werden daher die a priori definierten Subgruppenanalysen für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10 und ENB-011-10 dargestellt.

In der RCT ENB-009-10 waren Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte nach Alter bei Studieneinschluss (unter 18 Jahre vs. mindestens 18 Jahre) sowie für erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn a priori geplant. Dabei wurden jeweils die für das Full Analysis Set durchgeführten Analysen für alle Subgruppen wiederholt (43):

- Verringerung der Plasma-PPi- und -PLP-Konzentrationen,
- Verbesserung der Knochenmineralisierung,
- Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität,
- Verringerung von Schmerzen und Behinderung.

Da AA indiziert ist als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist (1), werden im vorliegenden Nutzendossier nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für adoleszente Patienten (unter 18

Jahre) sowie für erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichtet.

In der RCT ENB-009-10 waren insgesamt 19 Patienten mit HPP eingeschlossen. Aufgrund der sich daraus ergebenden Fallzahl pro Subgruppe von unter 10 Patienten wurde gemäß der Empfehlung im Methodenpapier des IQWiG auf weiterführende Subgruppenanalysen verzichtet (64).

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte nach Alter bei den ersten Krankheitsanzeichen der HPP (infantiler Krankheitsbeginn: unter 6 Monate, juveniler Krankheitsbeginn: mindestens 6 Monate bis unter 18 Jahre) sowie für adoleszente Patienten (Alter zwischen 13 und 17 Jahren) a priori geplant. Auch hier wurden die für das FA-Set durchgeführten Analysen für alle Subgruppen wiederholt (53). Die Ergebnisse dieser a priori geplanten Subgruppenanalysen sind ebenfalls im Nutzendossier dargestellt:

- Verbesserung des Wachstums,
- Verbesserung der Knochenmineralisierung,
- Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität,
- Verringerung von Schmerzen und Behinderung,
- Unerwünschte Ereignisse.

In der Studie ENB-006-09 wurden insgesamt 13 Patienten untersucht. 12 Patienten beendeten die Studie und wurden in die Studie ENB-008-10 eingeschlossen. Auch hier wurde aufgrund der sich aus den Patientenzahlen ergebenden Fallzahl pro Subgruppe von unter 10 Patienten auf weiterführende Subgruppenanalysen verzichtet.

AA (Strensiq®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung durch die European Medicines Agency (EMA) (1). Im Zuge von regelmäßigen Berichten an die Zulassungsbehörde wurde eine Reihe weiterer Analysen durchgeführt (65), die im hier vorliegenden Nutzendossier ebenfalls als weitere Subgruppenanalysen dargestellt sind:

- Vergleichende Analyse des Einflusses der AA-Therapie auf das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung von HPP-Patienten mit perinatalem und infantilem Beginn (gepoolte Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf),
- Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der mit AA behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der HPP aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 zur Verbesserung der Knochenmineralisierung und zur Verbesserung des Wachstums.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Asfotase alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ENB-009-10	Ja	Ja	abgeschlossen	288 Wochen	<p><u>Kohorte 1^a:</u> Tägliche subkutane Injektion von 0,3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche)</p> <p><u>Kohorte 2^a:</u> Tägliche subkutane Injektion von 0,5 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche)</p> <p><u>Kohorte 3^a:</u> Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung</p> <p>Ab Woche 24: <u>Alle Patienten:</u> Injektion von 0,5 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche)</p> <p>Ab Woche 48 – 72: <u>Alle Patienten:</u> Injektion von 1 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 6 mg/kg/Woche)</p>
AA-HPP-208	Nein	Ja	abgeschlossen	9 Wochen	<p><u>Kohorte 1:</u> Woche 1: Initiale Dosis von AA Woche 3-9: 0,5 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche (insgesamt 1,5 mg/kg/Woche)</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Woche 1: Initiale Dosis von AA Woche 3-9: 2,0 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Woche 1: Initiale Dosis von AA Woche 3-9: 3,0 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche (insgesamt 9,0 mg/kg/Woche)</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					mg/kg/Woche)
a: Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlungsphase wurde allen Patienten zur Weiterbehandlung die Studienteilnahme in der offenen ETP ermöglicht. In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (3,5 mg/kg/Woche) für weitere 24 Wochen. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6 mg/kg/Woche) für mindestens weitere 48 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments erhöht					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 21.08.2019 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Asfotase alfa

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AA-HPP-208	A6: Die Studie dauerte nur 9 Wochen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

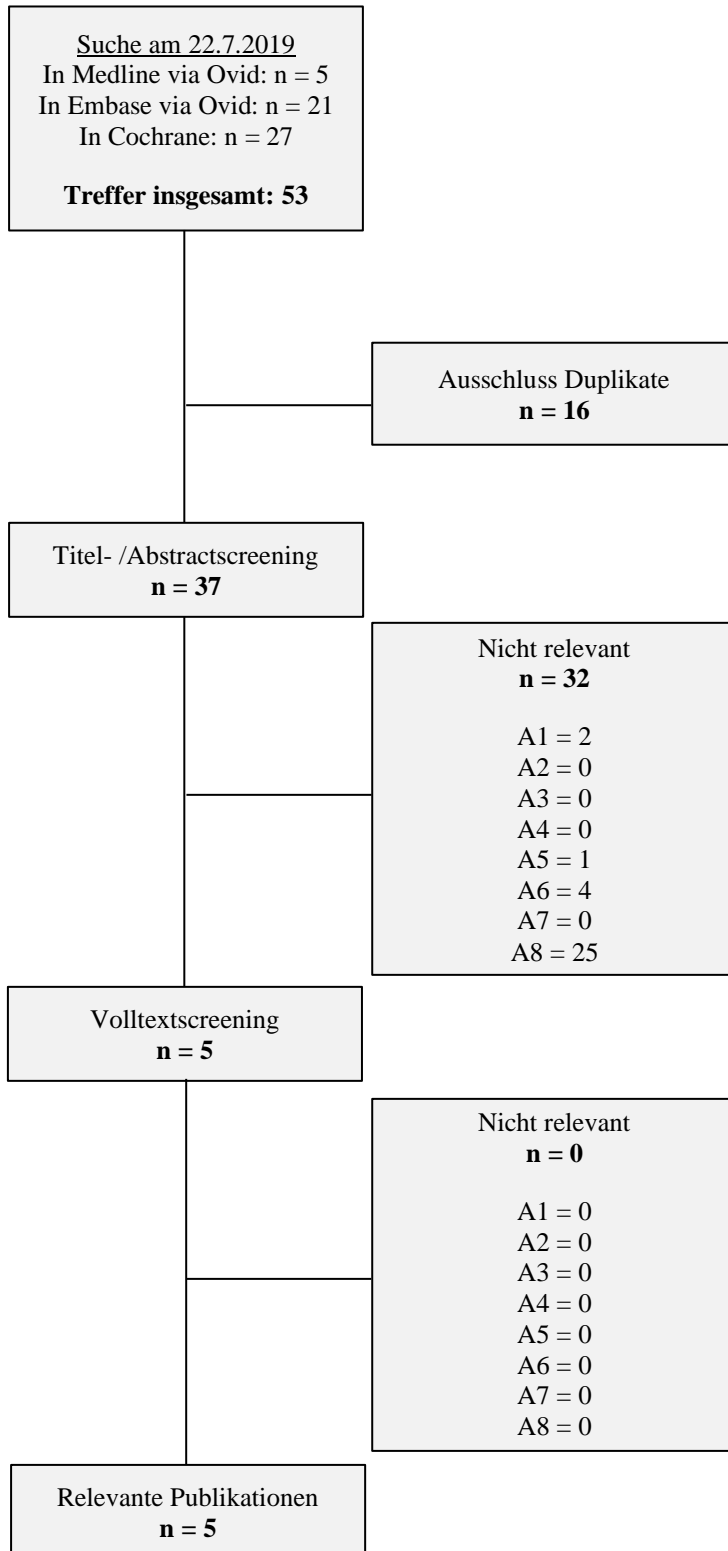


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Asfotase alfa

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 22. Juli 2019 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und CENTRAL ergab insgesamt 53 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurden 5 relevante Publikationen zu Asfotase alfa im Anwendungsgebiet HPP identifiziert (76, 78, 138, 139, 140)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Asfotase alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ENB-009-10	https://clinicaltrials.gov/ (141) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (142)	Ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 21.08.2019 letztmalig aktualisiert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit Asfotase alfa

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Randomisierte Kontrollstudie^d (Best Supportive Care)						
ENB-009-10	Ja	Ja	nein	Ja (43)	Ja (141) (142)	Ja (78, 139, 140, 143)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlungsphase wurde allen Patienten zur Weiterbehandlung die Studienteilnahme in der offenen ETP ermöglicht. In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (3,5 mg/kg/Woche) für weitere 24 Wochen. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6 mg/kg/Woche) für mindestens weitere 48 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments erhöht</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Studie ENB-009-10 war eine 24-wöchige internationale, multizentrische, randomisierte, offene (open-label) kontrollierte Studie mit anschließendem einarmigen Studiendesign im Extensionszeitraum (Extension Treatment Period, ETP). Untersucht wurden die Sicherheit, Effizienz und Pharmakokinetik von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Alter von 13 bis 65 Jahren. Die Angaben zur RCT ENB-009-10 in diesem Nutzendossier zur Bewertung des Zusatznutzens von AA wurden dem Studienprotokoll sowie dem finalen klinischen Studienbericht und den Ergebnissen von zusätzlichen, post-hoc durchgeführten Analysen entnommen (42-45).

Allgemeines Studiendesign

Für die Studie ENB-009-10 wurden insgesamt 19 jugendliche und erwachsene Patienten für den randomisierten, kontrollierten Erstbehandlungszeitraum von 24 Wochen (Primary Treatment Period, PTP) rekrutiert. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten zwischen 13 und 65 Jahre alt sein und eine gesicherte HPP-Diagnose aufweisen. Diese galt als gesichert, wenn die ALP vermindert (unterhalb der Altersnorm) und PLP erhöht (mindestens zweifach oberhalb des Normbereichs) waren. Außerdem musste eine Osteomalazie vorliegen (Verzögerung der Mineralisierung, *mineralization lag time*, MLT, z-Score von $\geq +2$). Es wurden keine Ausschlüsse vorgenommen hinsichtlich des Ausmaßes der Behinderung bei Studienbeginn, Frakturen, des vorangegangenen Einsatzes von Metallteilen zur Osteosynthese (z. B. Schrauben, Stangen, Platten oder künstliche Gelenke) oder des Grades der Gelenkdysfunktion (nicht existente vs. schwere Arthritis, Beugekontrakturen oder versteifte Gelenke). Die Patienten wurden randomisiert einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Gruppe 1: eine tägliche subkutane Dosis von 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/Woche) AA;
- Gruppe 2: eine tägliche subkutane Dosis von 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) AA;
- Gruppe 3: keine AA-Behandlung (im Folgenden bezeichnet als Kontrollgruppe).

Primary Treatment Period (PTP)	Extension Treatment Period (ETP)		
Behandlungsgruppen	Alle Patienten	Alle Patienten (Dosiserhöhung zwischen Woche 48 und Woche 72)	Alle Patienten
Kontrolle (keine AA-Behandlung)	Asfotase alfa 0,5 mg/kg/Tag (3,5 mg/kg/Woche)	Asfotase alfa 1 mg/kg/Tag (6 mg/kg/Woche)	Asfotase alfa 1 mg/kg/Tag (6 mg/kg/Woche)
Asfotase alfa 0,3 mg/kg/Tag (2,1 mg/kg/Woche)			
Asfotase alfa 0,5 mg/kg/Tag (3,5 mg/kg/Woche)			

Baseline
Woche 24
Woche 48
Woche 72
Woche 288

Abbildung 4-3: Studiendesign der RCT ENB-009-10.

Abbildung nach (139). Dosiserhöhung erfolgte nach Studienprotokoll bei allen Patienten. Während der ETP erhielten alle Patienten zunächst eine tägliche Dosis von 0,5 mg/kg/Tag für ca. 24 Wochen bis 48 Wochen, dann eine erhöhte Dosis von 6 mg/kg/Woche.

Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlungsphase wurde allen Patienten zur Weiterbehandlung die Studienteilnahme in der offenen ETP ermöglicht. In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (3,5 mg/kg/Woche) für weitere 24 bis 48 Wochen. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6 mg/kg/Woche) AA für bis zu 288 Wochen AA-Behandlung erhöht (siehe Abbildung 4-3). Weitere Details zu Studiendesign und Studienendpunkten werden in Abbildung 4-4 dargelegt.

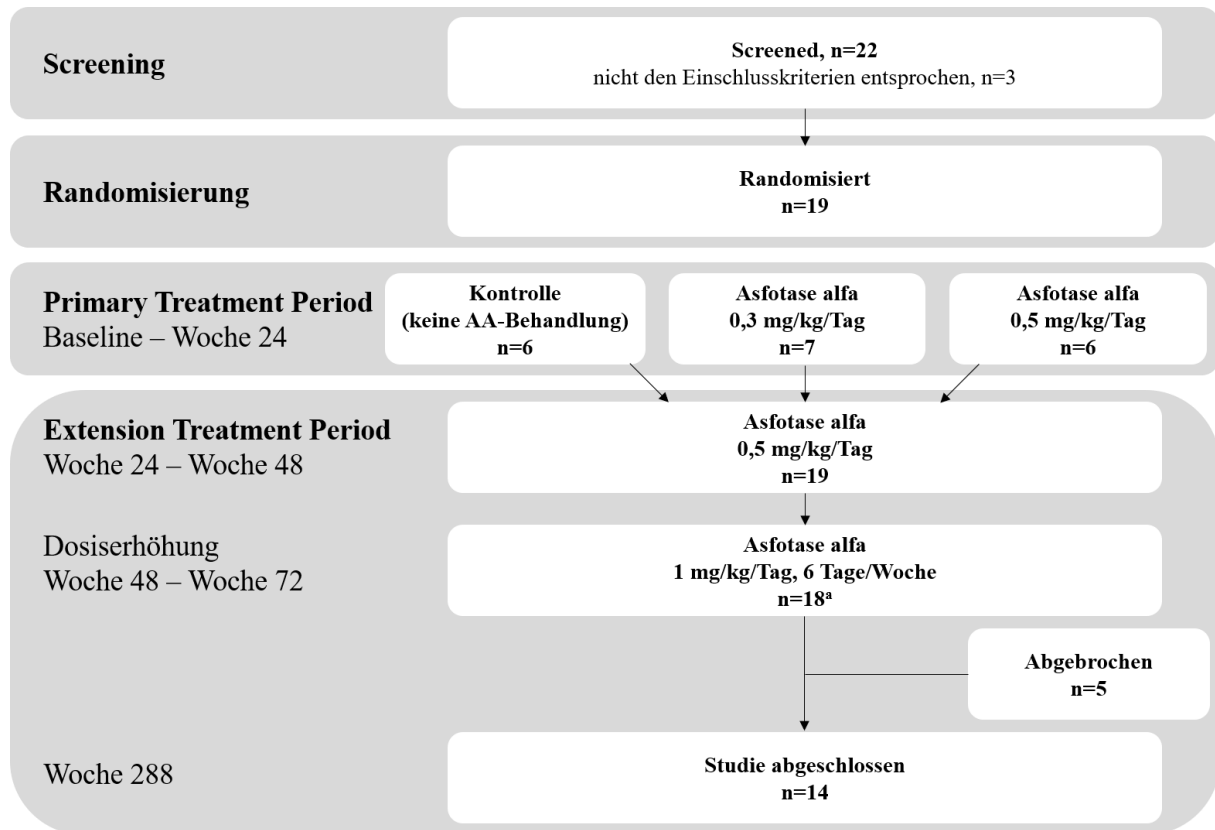


Abbildung 4-4: Patientenverteilung in der RCT ENB-009-10 (nach (139)).

a: Die AA-Dosis wurde in einem Patienten nicht auf 1 mg/kg/Tag erhöht, da der Patient mehrere Reaktionen an der Injektionsstelle hatte.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Stichprobengröße vornehmlich auf Basis der Verfügbarkeit von Studienteilnehmern festgelegt und weniger nach statistischen Überlegungen. Abbildung 4-4 fasst die Verteilung der Patienten während der Studie zusammen. Alle 19 in die Studie eingeschlossenen Patienten beendeten die 24-wöchige PTP und 14 Patienten schlossen erfolgreich die ETP ab. 5 Patienten brachen die Studie (ETP) vorzeitig ab: 3 Patienten beendeten die Studienteilnahme freiwillig, ein Patient brach die Studie aufgrund von mangelnder Compliance ab und ein Patient brach die Studie aufgrund von 2 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ab.

Eine Zusammenfassung des Versuchsdesigns und der Methodik ist in der nachfolgenden Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-14: Zusammenfassung von Studiendesign und Methodik (ENB-009-10)

Studie	ENB-009-10
Titel	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP)

Studie	ENB-009-10
Versuchsdesign	<p>Studie ENB-009-10 war eine 24-wöchige internationale, multizentrische, randomisierte, offene (open-label) kontrollierte Studie mit anschließendem einarmigen Studiendesign im Extensionszeitraum (Extension Treatment Period, ETP). Untersucht wurden die Sicherheit, Effizienz und Pharmakokinetik von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Alter von 13 bis 65 Jahren.</p> <p>Innerhalb der Studie ENB-009-10 wurden jugendliche und adulte Patienten von 13 bis 65 Jahren rekrutiert. 19 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und auf 1 von 3 Behandlungsgruppen randomisiert (siehe unten). Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlungsphase wurde allen Patienten zur Weiterbehandlung die Studienteilnahme in der offenen ETP ermöglicht. In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (3,5 mg/kg/Woche) für weitere 24 bis 48 Wochen. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6 mg/kg/Woche) für mindestens 72 Monate oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments erhöht.</p>
Dauer der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite des ersten Patienten: 29. Juni 2010 • Letzte Visite des letzten Patienten: 17. Oktober 2016 • Nach Beendigung der 24 Wochen (PTP) wechselte die nicht mit AA behandelte Kontrollgruppe im Rahmen der ETP in die AA-Behandlungsgruppe. Die Studie lief mit einem offenen, nicht kontrollierten Design weiter. • Der Follow-Up-Zeitraum umfasst: PTP = 24 Wochen; ETP = 96 bis 288 Wochen • Interimsanalyse und finale Analyse (Cut-off und Veröffentlichung) <ul style="list-style-type: none"> - 29. Januar 2013, Veröffentlichung des Berichts am 27. März 2014 - 05. November 2014, Veröffentlichung des Berichts am 25. März 2015 - 28. Juni 2016, Veröffentlichung des Berichts am 14. März 2017
Patientenanzahl	<p>22 adoleszente und adulte Patienten mit HPP wurden für die Studie registriert, davon erfüllten 19 Patienten die angeforderten Kriterien und wurden somit in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden randomisiert auf eine der drei Behandlungszentren aufgeteilt. Alle 19 Patienten (100,0 %) wurden in das Full Analysis Set (FA) und die Sicherheitspopulation (Safety Set) aufgenommen. 17 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) aufgenommen. Alle Patienten schlossen die primäre Phase ab. Alle Patienten, die ursprünglich während der PTP mit AA (n=13) behandelt wurden, haben während der ETP mindestens 96 Wochen eine Behandlung mit AA erhalten, 12 davon wurden mindestens 192 Wochen behandelt, 11 mindestens 240 Wochen und drei mindestens 288 Wochen. Von den 6 Patienten, die in der PTP der Kontrollgruppe zugeteilt waren, wurden alle während der ETP mindestens 96 Wochen mit AA behandelt, fünf mindestens 192 Wochen und vier mindestens 240 Wochen. In die Studie wurden vier Patienten aufgenommen, die zuvor an der Phase-1-Studie ENB-001-08 teilgenommen und diese abgeschlossen hatten.</p>
Dosierung	<p>Die Patienten wurden für die PTP auf eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: eine tägliche subkutane Dosis von 0,3 mg/kg AA (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche), • Gruppe 2: eine tägliche subkutane Dosis von 0,5 mg/kg AA (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) oder • Gruppe 3: keine AA-Behandlung (Kontrollgruppe). <p>In der nicht randomisierten ETP erhielten alle Patienten im Anschluss an die primäre Behandlungsphase 24 bis 48 Wochen lang 0,5 mg/kg/Tag AA (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche). Danach wurde die Dosis für weitere 72 Monate oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments auf 1 mg/kg 6 Mal pro Woche erhöht, vorausgesetzt, die Patienten hatten keine unterdrückten PPI-Spiegel. Laut Protokoll konnten basierend auf Gewichtsveränderungen alle 3 Monate Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die wöchentliche Zieldosis aufrechtzuerhalten. Die tägliche</p>

Studie	ENB-009-10
	Dosis AA durfte in der PTP und in der ETP 80 mg nicht überschreiten, sofern dies vom Prüfarzt und medizinischen Monitor nicht anders festgelegt wurde.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Studie mussten die Patienten oder deren gesetzliche Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorgelegt haben. • Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten mindestens 13 Jahre jedoch nicht älter als 65 Jahre alt sein. • Gebärfähige Patientinnen und geschlechtsreife Patienten mussten der Verwendung einer medizinisch akzeptablen Verhütungsmethode zugestimmt haben. Dabei wurden Patientinnen als „nicht gebärfähig“ eingestuft, sofern sie chirurgisch sterilisiert waren (d. h. sich einer totalen Hysterektomie, bilateraler Salpingoophorektomie oder einer Tubenligatur unterzogen hatten) oder die Menopause bereits hinter sich hatten (ein Umstand, der mit einem vollständigen Ausbleiben der Regelblutung für einen Mindestzeitraum von einem Jahr nach vollendetem 45. Lebensjahr definiert wurde). • Die Patienten mussten über eine feststehende HPP-Diagnose verfügen, mit folgenden Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> - ALP-Serumlevel sollten unter dem altersangepassten Normalniveau liegen. - PLP-Plasma-Konzentrationen mussten mindestens zweimal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts sein (mindestens eine Woche vor Bestimmung keine Verabreichung von Vitamin B6). - Evidenz von Osteopenie oder Osteomalazie auf skelettalen Röntgenbildern musste vorliegen. • Bei den Patienten musste mithilfe von Knochenbiopsie eine Osteomalazie mit einem MLT-Z-Wert von + 2 oder mehr nachgewiesen worden sein (sofern zutreffend wurden Ergebnisse aus Studie ENB-001-08 verwendet). • Die Patienten mussten bereit sein, die Studienverfahren und den Studienplan zu befolgen.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen, • Anamnestisch Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin, • Kalzium- oder Phosphatserumspiegel unter Normalniveau, • Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/mL, • Serumkreatinin- oder Parathormonspiegel (PTH) über Normalniveau, • Erkrankungen, schwere interkurrente Erkrankungen oder sonstige berücksichtigungswürdige Umstände, die potentiell die Studien-Compliance laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört hätten. • Vorbehandlung mit Bisphosphonaten (von beliebiger Dauer) im Zeitraum von 2 Jahren vor dem Studieneintritt oder von einer mehr als zweijährigen Dauer zu einem beliebigen Zeitpunkt; bei Patienten mit zulässiger früherer Behandlung mit Bisphosphonaten mussten die Knochenresorptionsmarker C-Telopeptid im Serum sowie N-Telopeptid oder Dexoxypyridinolin im Urin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen, • Chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 12 Monaten, die die Fähigkeit, die funktionellen Tests durchführen zu können, einschränken könnten. • Behandlung mit PTH innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der AA-Gabe, • Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studieneintritt,

Studie	ENB-009-10
	Hinweis: Patienten, die das Screening aufgrund eines niedrigen 25(OH)-Vitamin-D-Spiegels nicht erfolgreich absolviert hatten, hatten die Möglichkeit, die Screening-Untersuchung im Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme von Vitamin D zu wiederholen.
Ziel	Gesamtstudienziele waren die Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von AA bei adoleszenten und erwachsenen Patienten mit HPP.
Primäre Studienziele	Die primären Ziele der Studie waren: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Wirksamkeit von AA auf die Reduktion der PPI- und PLP-Plasmaspiegel, • Bewertung der Verträglichkeit täglicher subkutaner Injektionen von AA.
Sekundäre Studienziele	Die sekundären Ziele der Studie war die Evaluierung der Effekte von AA auf: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der HPP-bezogenen Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie, • Veränderung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) • Änderung der Gehfähigkeit, gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (<i>6-minute walk test</i>; 6MWT).
Explorative Ziele	Die explorativen Ziele der Studie war die Evaluierung der Effekte von AA auf: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der HPP-bezogenen Skelettanomalien, erfasst mit skelettalen Röntgenbildern, • Veränderung der Muskelkraft, gemessen mittels Handdynamometer (<i>hand-held dynamometer</i>; HHD), • Veränderung der motorischen Gesamtfunktion gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Bruininks-Oseretsky-Tests der motorischen Fähigkeiten II (BOT-2), • Veränderung der funktionalen Behinderung gemäß Selbsteinschätzung, gemessen anhand der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS), • Veränderung der Schmerzintensität gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Fragebogens zur Schmerzintensität (BPI-SF), • Veränderung der Lungenfunktion, gemessen durch forcierte Vitalkapazität (FVC), unter Verwendung einer Lungenfunktionsprüfung (LFP) mithilfe standardmäßiger Spirometrie, • Anzahl der Zähne (Zahnverlust und neu durchgebrochene Zähne), • Wachstum (gemessen an Körpergröße, Armspannweite und Körpergewicht) bei adoleszenten Patienten, Body Mass Index (BMI) bei Patienten >18 Jahre, • Krankheitslast, gemessen mit der Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone (HOST)-Umfrage, • Unterschiede zwischen den beiden AA-Dosen im Hinblick auf Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD).
Statistische Methoden	Die Analysepopulationen für die Analysen wurden wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis (FA) – schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden; die Daten der Patienten wurden entsprechend der Behandlung, der sie randomisiert zugeteilt wurden, analysiert, • Per Protocol (PP) – schließt alle Patienten ein, die mit AA behandelt wurden, nachbeobachtet wurden und keine bedeutsamen Protokollabweichungen aufwiesen, die den Behandlungseffekt potentiell beeinflusst hätten, • Sicherheitspopulation (Safety Set) – schließt alle Patienten ein, die mit AA behandelt wurden, unabhängig davon, ob sie für die Nachbeobachtung zur

Studie	ENB-009-10
	<p>Verfügung standen (lost to follow-up) oder aus der Studie ausgeschieden sind. Für die Sicherheitsanalysen wurde keine Imputation vorgenommen. Die Patientendaten wurden anhand der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse: Die primäre Wirksamkeitsanalyse untersuchte den pharmakodynamischen Effekt von AA auf Gewebe-unspezifische alkalische Phosphase (<i>tissue non-specific alkaline phosphatase</i>; TNSALP). Die Substratparameter PPI und PLP waren ko-primäre Endpunkte. Die primären Analysen waren die Veränderung von Plasma-PPI von Baseline zur Woche 24 und die Veränderung von Plasma-PLP von Baseline zur Woche 24 in der PTP, in der alle Patienten, die zu einer der Dosierungen AA randomisiert wurden, mit der Kontrollgruppe verglichen wurden. Bei jedem der Endpunkte wurde die gemeinsame AA-Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit einem zweiseitigem alpha von 0,05 für jeden Parameter verglichen. Waren die p-Werte kleiner als 0,05 und der Hodges-Lehman-Sen Schätzer favorisierte AA, wurde die Überlegenheit über die Kontrolle angenommen. Die primäre Analyse wurde in jeder AA-Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe wiederholt.</p> <p>Safety Analyse: Alle Safety Untersuchungen wurden mit der Sicherheitspopulation (Safety Set) durchgeführt. Safety wurde anhand des Auftretens von UE und Veränderungen in klinischen Laborparametern (inklusive Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalzeichen, EKG Parametern, körperlichen Untersuchungen, funduskopische Untersuchungen, Ultraschall der Nieren und anti-Medikament Antikörper Messungen untersucht. Safety Ergebnisse wurden zusammengefasst und in Listen dargestellt.</p> <p>Stichprobengröße: Die Stichprobengröße der Studie wurde auf der Basis potentieller Verfügbarkeit von Studienteilnehmern festgelegt und weniger nach statistischen Überlegungen. Dreizehn Patienten wurden randomisiert um AA zu erhalten (7 randomisiert um 0,3 mg/kg und 6 randomisiert um 0,5 mg/kg zu erhalten) und 6 Patienten wurden zur Kontrollgruppe randomisiert. Die Studie hat > 95 % bzw. 70 % Power für PPI und PLP um Unterschiede in Veränderungen in Substratleveln zu erkennen beim Vergleich der kombinierten AA-Behandlungsgruppe gegenüber der 6 Kontrollpatienten.</p>

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ENB-009-10	RCT, offen, parallel mit zwei verschiedenen Dosierungen und einer nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe (PTP), mit anschließender nicht-randomisierter, nicht-kontrollierter Extensionsphase (ETP):	Adoleszente und Erwachsene ≥ 13 und ≤ 65 Jahre mit Hypophosphatasie	1: 2,1 mg/kg/Woche (n=7) 2: 3,5 mg/kg/Woche (n=6) 3: keine AA-Behandlung (n=6), in der ETP erhielten alle Patienten 24 bis 48 Wochen lang 3,5 mg/kg/Woche, danach 6 mg/kg/Woche (n=19)	Primäre Behandlungsphase (PTP): 24 Wochen, mit anschließender nicht-randomisierter, nicht-kontrollierter Extensionsphase (ETP): ≥ 96 Wochen bis ≤ 288 Wochen	Kanada (Manitoba) 6/2010 – 6/2016 USA (Missouri, North Carolina) 6/2010 – 6/2016	<u>Primäre Endpunkte:</u> - Reduktion der Plasmakonzentration von anorganischem Pyrophosphat (PPi) und Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) - Verträglichkeit der täglichen subkutanen (s.c.) Injektionen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Veränderung von Knochenmineralgehalt und Knochenmineraldichte (DXA) - Veränderung der Gehfähigkeit (6MWT) - Veränderungen der HPP-bedingten Osteomalazie (transiliakale Beckenkammbiopsie) <u>Explorative Endpunkte:</u> - Veränderung HPP-bedingter skelettaler Anomalien (Auswertung radiographischer Aufnahmen) - Veränderung der Muskelkraft (HHD) - Veränderung der grobmotorischen Funktionen (BOT-2) - Veränderungen der funktionalen Behinderung (Selbstreport – LEFS) - Veränderung der Schmerzen (Selbstreport – BPI-SF)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> - Veränderungen der Lungenfunktion (FVC) (Lungenfunktionstest) - Anzahl der Zähne - Wachstum (Größe, Gewicht) bei Adoleszenten, BMI bei Patienten > 18 Jahre - Krankheitsbelastung (telefonische HPP-Umfrage (HOST-Umfrage)) - Auswirkungen der Dosierungen auf Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Asfotase alfa	Asfotase alfa	Keine AA-Behandlung
ENB-009-10 ^a PTP	Tägliche s.c. Injektion von AA 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/Woche)	Tägliche s.c. Injektion von AA 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche)	Kontrollgruppe.
ENB-009-10 ^b Start ETP	Tägliche s.c. Injektion von AA 0,5 mg/kg an sieben Tagen pro Woche (3,5 mg/kg/Woche) für mindestens 24 und maximal 48 Wochen nach Beginn der ETP		
ENB-009-10 ^c Fortsetzung ETP	Tägliche s.c. Injektion von AA 1 mg/kg an sechs Tagen pro Woche (6 mg/kg/Woche) für den restlichen Verlauf der Studie		
^a Intervention während der ersten 24 Wochen (PTP) ^b Intervention für 24 Wochen bis 48 Wochen anschließend an PTP (Start ETP) ^c Intervention nach Start der ETP bis zum Ende der Studie, für bis zu 288 Wochen (Fortsetzung ETP)			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ENB-009-10: Charakterisierung der Studienpopulation						
Gruppe	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
Allgemeine Charakteristika						
Alter bei Einschluss in die Studie (in Jahren)	n	6	7	6	13	19
	Mittelwert (SD)	30,2 (20,58)	43,7 (21,36)	48,5 (16,47)	45,9 (18,63)	40,9 (20,14)
	Median	21,0	45,0	55,0	55,0	53,0
	Min; Max	13, 58	14, 66	15, 57	14, 66	13, 66
Altersgruppe, n (%)	Adoleszente (12 - 18 Jahre)	3 (50,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	6 (31,6)
	Erwachsene (≥ 18 Jahre)	3 (50,0)	5 (71,4)	5 (83,3)	10 (76,9)	13 (68,4)
Alter (in Jahren) bei Symptombeginn	n	6	7	6	13	19
	Mittelwert (SD)	1,57 (1,55)	8,11 (13,08)	1,68 (1,35)	5,14 (9,87)	4,01 (8,28)
	Median	0,88	2,0	2,0	2,0	2,0
	Min; Max	0,2; 4,0	0,2; 36	0; 3	0; 36	0; 36
Alter (in Monaten) bei Symptombeginn	n	6	7	6	13	19
	Mittelwert (SD)	18,8 (18,64)	97,3 (156,95)	20,2 (16,15)	61,7 (118,43)	48,2 (99,33)

ENB-009-10: Charakterisierung der Studienpopulation						
Gruppe	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
	Median	10,5	24,0	24,0	24,0	24,0
	Min; Max	2; 48	2; 432	0; 36	0; 432	0; 432
HPP Phänotyp nach Alter bei Symptom- beginn, n (%)	Infantil (< 6 Monate)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	4 (21,1)
	Juvenil (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre)	5 (83,3)	5 (71,4)	4 (66,7)	9 (69,2)	14 (73,7)
	Adult (≥ 18 Jahre)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (5,3)
Geschlecht; w/m, n (%)		2/4 (33,3/66,7)	6/1 (85,7/14,3)	4/2 (66,7/33,3)	10/3 (76,9/23,1)	12/7 (63,2/36,8)
Ethnizität, nicht hispanisch oder latein- amerikanisch, n (%)		6 (100,0)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	19 (100,0)
Rasse weiß, n (%)		5 (83,3)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	18 (94,7)
Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika						
Tanner Stadien, n (%)	Stadium 1	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Stadium 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Stadium 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

ENB-009-10: Charakterisierung der Studienpopulation						
Gruppe	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
	Stadium 4	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,4)	2 (15,4)	3 (15,8)
	Stadium 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nicht zutreffend (≥ 18 Jahre)	3 (50,0)	5 (71,4)	5 (83,3)	10 (76,9)	13 (68,4)
	unbekannt	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (10,5)
Baseline ALP (U/l) ^{a,c}	n	6	7	6	13	19
	MW (SD)	28,0 (10,70)	19,4 (3,36)	20,8 (6,94)	20,1 (5,12)	22,6 (7,97)
Baseline PPI (µmol) ^{a,d}	n	6	7	6	13	19
	MW (SD)	6,895 (2,7868)	5,516 (1,5093)	4,975 (1,8455)	5,266 (1,6238)	5,781 (2,1261)
Baseline PLP (ng/ml) ^{a,e}	n	6	7	6	13	19
	MW (SD)	359,33 (295,184)	323,50 (254,057)	602,68 (660,123)	452,35 (484,587)	422,98 (427,466)
Zurückgelegte Gehstrecke zu Baseline Prozent vorhergesagt – erreicht, n (%) ^{a,f}	≥ 25 % bis ≤ 75 %	1 (16,7)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	7 (36,8)
	> 75 %	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (66,7)	6 (46,2)	8 (42,1)

ENB-009-10: Charakterisierung der Studienpopulation						
Gruppe	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
Fähigkeit, zur Baseline 6 Minuten zu gehen (ja; n)	n	3	7	6	13	16
<p>a: Baseline wird definiert als der letzte Wert an oder vor dem Datum der ersten Vorstellung für die Kontrollgruppe oder dem Datum der Einnahme der ersten Dosis des Studienmedikaments für beiden Asfotase alfa Gruppen.</p> <p>b: Alle mit AA behandelte Patienten (kombiniert beide AA-Gruppen).</p> <p>c: Referenzwerte ALP nach Alter und Geschlecht: männlich 10 bis < 15 Jahre (95 - 385 U/L), 15 bis < 18 Jahre (50 - 250 U/L), 18 bis < 50 Jahre (31-129 UL), 50 bis < 60 Jahre (35 - 131 U/L), and 60 bis < 70 Jahre (35 - 125 U/L); weiblich 10 bis < 15 Jahre (51 - 300 U/L), 15 bis < 18 Jahre (31 - 110 U/L), 18 bis < 50 Jahre (31 - 106 U/L), und 50 bis < 70 Jahre (35 - 123 U/L).</p> <p>d: Referenzwerte PPI nach Alterskategorie: 13 bis 18 Jahre (< 0,75 – 4,78 µM) und > 18 Jahre (1,00 – 5,82 µM)</p> <p>e: Referenzwerte PLP nach Alterskategorie: 5 bis 18 Jahre (5,74 – 61,15 ng/mL) und > 18 Jahre (2,81 – 26,70 ng/mL)</p> <p>f: Nur berechnet, wenn der Patient die gesamten sechs Minuten gegangen ist.</p>						

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-17 fasst die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika aller Studienteilnehmer zusammen. Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 13 und 66 Jahren. Das Alter bei Studieneinschluss betrug zum Zeitpunkt der Baseline im Mittel 40,9 Jahre (SD = 20,14, Median = 53). Zwischen den Patienten der Kontrollgruppe und den mit AA behandelten Patienten gab es ein Ungleichgewicht bezüglich des Alters. Der Median der Kontrollgruppe (21 Jahre; Spannweite 13 bis 58 Jahre) und das mittlere Alter (SD) (30,2 (20,58) Jahre) waren niedriger als bei der kombinierten AA-Gruppe (55 Jahre; Spannweite 14 bis 66 Jahre; mittleres Alter (SD) 45,9 (18,63) Jahre).

Die Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt der Baseline mindestens 18 Jahre alt (n = 13, 68,4 %). Das mittlere Alter der 6 jugendlichen Patienten lag bei Studienbeginn bei 14,5 Jahren (13 bis 16 Jahre) und für die 13 erwachsenen Patienten bei 55,0 Jahren (26 bis 66 Jahre). Zudem waren die meisten Patienten weiß (94,7 %) und weiblich (n = 12, 63,2 %). In der AA-Behandlungsgruppe waren ausschließlich weiße Patienten eingeschlossen und 10 der insgesamt 13 Patienten waren weiblich (76,9 %). Der Studieneinschluss war nicht auf ein bestimmtes Alter bei Auftreten der HPP-Symptome beschränkt (HPP-Phänotyp). Nur bei einem Patienten traten die ersten Symptome der HPP im Erwachsenenalter auf. Dementsprechend liegt die Spanne für das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome zwischen 0 und 36 Jahren, der Mittelwert lag bei 4,0 Jahren. Bei der Mehrheit der Patienten (14/19 Patienten, 73,7 %) begann die HPP in der Jugend und bei 4 Patienten (21,1 %) in der frühen Kindheit.

Die mittleren (SD) Baseline-PPi- und PLP-Spiegel betragen 5,781 (2,1261) μM und 422,98 (427,466) ng/mL. Im Vergleich dazu betragen die Normwerte für PPi in Abhängigkeit vom Alter: 13 bis 18 Jahre $< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$, > 18 Jahre $1,00 - 5,82 \mu\text{M}$ und die Normwerte für PLP: 5 bis 18 Jahre $5,74 - 61,15 \text{ ng/ml}$ und > 18 Jahre $2,81 - 26,70 \text{ ng/ml}$. Die mittlere (SD) Baseline-ALP-Aktivität betrug 22,6 (7,97) U/L. Die Normwerte für die ALP-Aktivität nach Alter und Geschlecht betragen für männliche Patienten: 10 bis < 15 Jahre (95 - 385 U/L), 15 bis < 18 Jahre (50 - 250 U/L), 18 bis < 50 Jahre (31 - 129 U/L), 50 bis < 60 Jahre (35 - 31 U/L) und 60 bis < 70 Jahre (35 - 125 U/L) und für weibliche Patienten: 10 bis < 15 Jahre (51 - 300 U/L), 15 bis < 18 Jahre (31 - 110 U/L) 18 bis < 50 Jahre (31 - 106 U/L), 50 bis < 70 Jahre (35 - 123 U/L). Der Prozentsatz der normalen prognostizierten Gehstrecke im Rahmen des 6-Minuten-Gehstreckentests (6MWT) zum Zeitpunkt der Baseline unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen deutlich. Während 16,7 % der Patienten der Kontrollgruppe zwischen 25 % und 75 % der prognostizierten Distanz zurücklegten, waren es bei den Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit AA zugewiesen worden waren, 46,2 %. Der Prozentwert der prognostizierten Gehstrecke konnte jedoch für 3 von 6 Patienten im Kontrollarm nicht berechnet werden, da diese zum Zeitpunkt der Baseline nicht in der Lage waren, den 6MWT über die volle Länge zu absolvieren. Von den 6 in die Studie eingeschlossenen adolescenten Patienten wies ein Patient zum Zeitpunkt der Baseline ein Tanner-Stadium von 1 auf und 3 Patienten waren im Stadium 4. Bei den 2 weiteren Patienten war das Stadium unbekannt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: HPP-spezifische medizinische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie ENB-009-10 (FA-Set)

Kategorie	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
HPP-spezifische Krankheitsgeschichte						
Alter zu Symptombeginn (Monate)	n	6	7	6	13	19
	Mittelwert (SD)	18,8 (18,64)	97,3 (156,95)	20,2 (16,15)	61,7 (118,43)	48,2 (99,33)
	Median	10,5	24,0	24,0	24,0	24,0
	Min; Max	2; 48	2; 432	0; 36	0; 432	0; 432
Anzahl der Verwandten mit diagnostizierter HPP	n	2	2	5	7	9
	Mittelwert (SD)	1,5 (0,71)	1,5 (0,71)	2,8 (1,48)	2,4 (1,40)	2,2 (1,30)
	Median	1,5	1,5	3,0	2,0	2,0
	Min; Max	1; 2	1; 2	1; 5	1; 5	1; 5
Knochen						
Abnormal geformte Brust	n (%)	2 (33,3)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)	5 (26,3)
Abnormal geformter Kopf	n (%)	3 (50,0)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	8 (42,1)
Knochenschmerzen von ausreichender Schwere, um die Aktivität einzuschränken	n (%)	5 (83,3)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	18 (94,7)
Knochenschmerzen von ausreichender Schwere, um die Behandlung mit Schmerzmitteln notwendig zu machen	n (%)	5 (83,3)	5 (71,4)	6 (100,0)	11 (84,6)	16 (84,2)
Deformierte Arme	n (%)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (10,5)
Deformierte Beine	n (%)	4 (66,7)	2 (28,6)	2 (33,3)	4 (30,8)	8 (42,1)
Klumpfuß	n (%)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (10,5)
Frakturen, die nicht abheilen	n (%)	1 (16,7)	3 (42,9)	2 (33,3)	5 (38,5)	6 (31,6)
X-Beine	n (%)	4 (66,7)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	9 (47,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
Pseudofrakturen	n (%)	5 (83,3)	4 (57,1)	3 (50,0)	7 (53,8)	12 (63,2)
Ungewöhnlicher Gang oder Art zu gehen/rennen	n (%)	4 (66,7)	5 (71,4)	6 (100,0)	11 (84,6)	15 (78,9)
Wirbelfrakturen	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	2 (10,5)
Dental/oral						
Schwierigkeiten beim Essen/Schlucken	n (%)	3 (50,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	6 (31,6)
Übermäßige Karies	n (%)	4 (66,7)	4 (57,1)	3 (50,0)	7 (53,8)	11 (57,9)
Verlust der bleibenden Zähne	n (%)	1 (16,7)	4 (57,1)	3 (50,0)	7 (53,8)	8 (42,1)
Vorzeitiger Zahnverlust	n (%)	5 (83,3)	5 (71,4)	6 (100,0)	11 (84,6)	16 (84,2)
Zahnabszess	n (%)	1 (16,7)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	7 (36,8)
Anzahl der verbleibenden bleibenden Zähne	n	4	6	4	10	14
	Mittelwert (SD)	19,8 (13,38)	19,5 (11,86)	16,0 (11,17)	18,1 (11,09)	18,6 (11,27)
	Median	25,5	24,5	17,0	22,5	23,5
	Min; Max	0; 28	0; 30	2; 28	0; 30	0; 30
Entwicklung						
Verzögertes Sprechen	n (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	3 (15,8)
Verzögertes Laufen	n (%)	3 (50,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	5 (26,3)
Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme	n (%)	3 (50,0)	3 (42,9)	3 (50,0)	6 (46,2)	9 (47,4)
Krampfanfälle	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl an Frakturen	n	6	6	6	12	18
	Mittelwert (SD)	4,7 (2,50)	13,7 (10,31)	9,0 (8,51)	11,3 (9,34)	9,1 (8,29)
	Median	5,0	13,5	7,0	9,5	6,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
	Min; Max	1; 8	1; 30	1; 25	1; 30	1; 30
Gelenke						
Extrem flexible Gelenke	n (%)	2 (33,3)	3 (42,9)	2 (33,3)	5 (38,5)	7 (36,8)
Gelenkschmerzen	n (%)	5 (83,3)	6 (85,7)	6 (100,0)	12 (92,3)	17 (89,5)
Gelenkschwellung	n (%)	2 (33,3)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	7 (36,8)
Muskeln						
Muskelschmerzen	n (%)	4 (66,7)	4 (57,1)	6 (100,0)	10 (76,9)	14 (73,7)
Muskelschwäche	n (%)	5 (83,3)	6 (85,7)	6 (100,0)	12 (92,3)	17 (89,5)
Ungewöhnlicher Gang oder Art zu gehen/rennen	n (%)	5 (83,3)	5 (71,4)	4 (66,7)	9 (69,2)	14 (73,7)
Sonstiges						
Gicht	n (%)	2 (33,3)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	5 (26,3)
Hohe Kalziumspiegel im Blut	n (%)	3 (50,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	6 (31,6)
Hohe Phosphatspiegel im Blut	n (%)	2 (33,3)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	6 (31,6)
Pulmonal						
Schwierigkeiten beim Atmen	n (%)	3 (50,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	4 (21,10)
Pneumonie	n (%)	2 (33,3)	3 (42,9)	3 (50,0)	6 (46,2)	8 (42,10)
Renal						
Nierensteine	n (%)	2 (33,3)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	4 (21,1)
Nephrokalzinose	n (%)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	3 (15,8)
Operationen						
Knochenbiopsie	n (%)	3 (50,0)	3 (42,9)	2 (33,3)	5 (38,5)	8 (42,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Statistik	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) N = 6	AA 2,1 mg/kg/Woche N = 7	AA 3,5 mg/kg/Woche N = 6	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe N = 13	Alle Patienten N = 19
Operative Korrektur des Klumpfußes	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Frakturenfixierung mit Platten und Schrauben	n (%)	3 (50,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	6 (31,6)
Frakturenfixierung mit Stahl- oder Titanstäben	n (%)	4 (66,7)	4 (57,1)	3 (50,0)	7 (53,8)	11 (57,9)
Gelenkersatz	n (%)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (10,5)
Muskelbiopsie	n (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Osteotomie	n (%)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
Rippenersatz	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Operation des Wurzelkanals	n (%)	1 (16,7)	4 (57,1)	5 (83,3)	9 (69,2)	10 (52,6)
Schädeloperation	n (%)	2 (33,3)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	5 (26,3)
Klammern der Wachstumsfugen	n (%)	2 (33,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	3 (15,8)
Die prozentualen Anteile der Patienten beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl an Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.						

Tabelle 4-18 fasst die HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie ENB-009-10 zusammen. Bei Studienbeginn wiesen 18 der 19 Patienten (94,7 %) Frakturen, einschließlich Pseudofrakturen, in der Anamnese auf. Achtzehn Patienten (94,7 %) hatten Knochenschmerzen, die schwer genug waren, um die Aktivität einzuschränken, und 16 Patienten (84,2 %) benötigten eine Schmerzmedikation. Die häufigsten Anomalien, die bei über 40 % der Patienten auftraten, waren ein auffälliges Gangbild (beim Gehen/Laufen, 78,9 %), Pseudofrakturen (63,2 %), X-Beine (47,4 %) sowie O-Beine (42,1 %) oder ein deformierter Schädel (42,1 %). Die Mehrheit der Patienten benötigte eine Frakturfixierung mit Stahl- oder Titanstäben (57,9 %) und/oder Platten und Schrauben (31,6 %).

Relevante anamnestische medizinische und chirurgische Befunde umfassten gastrointestinale Refluxkrankheit (42,1 %), endodontische Behandlungen (36,8 %), Frakturversorgung (31,6 %), Osteoarthritis (26,3 %) und Fußdeformitäten und Osteopenie (jeweils 15,3 %). Weiterhin wiesen die meisten Patienten einen vorzeitigen Zahnverlust (84,2 %), Wurzelkanalbehandlung (52,6 %) und/oder übermäßige Kariesbildung (57,9 %) auf, was für diese Krankheitspopulation nicht ungewöhnlich ist.

Tabelle 4-19: Begleittherapie während der Studie ENB-009-10 pro Patient

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
01-01	12.08.2010	Gehstock	1999	laufend	Unterstützung beim Gehen - Osteoarthritis und abnormale Gangart
		Bilaterale Fußorthese	2000	laufend	Fußschmerzen
		Rollator	09.2003	laufend	Unterstützung bei wandernder Osteoarthritis und einer abnormalen Gangart
		Zahnimplantationsoperation	13.10.2010	13.10.2010	Zahnverlust durch HPP, in Anamnese eingetragen
		Eiskompresse	14.10.2010	16.10.2010	Schwellung im Gesicht
		Thermolyse	22.02.2011	22.02.2011	Eingewachsenes Haar am Kinn
		Platzierung der Implantatkappe	11.04.2011	11.04.2011	Zweiter Schritt nach Zahnimplantationsoperation
		Physiotherapie	04.2011	22.11.2012	Kribbeln am hinteren Teil des linken Oberarms
		Zahnimplantationsoperation – 3 Unterkieferimplantate	06.06.2011	06.06.2011	Zähne einsetzen
		Bilateraler Knieüberzug	07.2011	01.2012	Knieunterstützung, Historie von Knieschmerzen
		Oberer linker Prämolare gezogen	23.09.2011	23.09.2011	Zahn war zerbrochen
		3 heilende Abutments auf die Implantate gesetzt	13.10.2011	13.10.2011	Zahnimplantat-Prozedur
		1 Dentalimplantat	28.11.2011	28.11.2011	Zahn zum Essen hinzugefügt
		Knochen transplantation	28.11.2011	28.11.2011	Für das Dentalimplantat
		Zahn gezogen	28.11.2011	28.11.2011	Lockerer Zahn
		Renale Ultraschalluntersuchung	18.01.2012	18.01.2012	Hämaturie
		Röntgen der Lendengegend	06.02.2012	06.02.2012	Schmerzen im unteren Rücken
Rechter oberer Zahn entnommen	07.02.2012	07.02.2012	Lockerer Zahn		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Arthroskopie des linken Knies	13.02.2012	13.02.2012	Schmerzen im Knie
		Arthroskopie des rechten Knies	13.02.2012	13.02.2012	Schmerzen im Knie
		Entfernen von 7 Zähnen des Unterkiefers	12.03.2012	12.03.2012	Lockere Zähne
		Einheilkappe auf Dentalimplantat angebracht	30.05.2012	30.05.2012	Vorbereitung auf einen neuen Zahn
		Brücke auf Dentalimplantaten im Unterkiefer platziert	28.06.2012	28.06.2012	Finaler Schritt der Zahnimplantationsoperation
		Röntgen des rechten Fußes	17.08.2012	17.08.2012	Schmerz im rechten Fuß
		Röntgen der rechten Schulter	01.10.2012	01.10.2012	Schmerz in der rechten Schulter
		Entfernen von 6 Zähnen im Oberkiefer	15.10.2012	15.10.2012	Lockere Zähne
		6 Dentalimplantate im Oberkiefer platziert	28.01.2013	28.01.2013	Zahnverlust durch Krankheit
		Arthroskopie des linken Knöchels	26.06.2013	26.06.2013	Arthritis im linken Knöchel
		Aircast® am linken Knöchel	26.06.2013	08.08.2013	Unterstützung des linken Knöchels nach der Arthroskopie
		Röntgen des linken Knöchels	10.07.2013	10.07.2013	Nachuntersuchung der Arthroskopie
		Physiotherapie	02.10.2013	laufend	Schmerzen in der rechten Schulter
		Entnahme des hinteren rechten Zahnimplantates im Oberkiefer	03.10.2013	03.10.2013	Lockeres Implantat
		Abutment eingesetzt	05.11.2013	05.11.2013	Dentalimplantat einsetzen
		Röntgen des rechten Fußes	13.11.2013	13.11.2013	Wiederkehrende Schmerzen seit 5 Jahren
		Elektromyografie	22.01.2014	22.01.2014	Verlust des Gleichgewichts
		Koloskopie	06.02.2014	06.02.2014	Exploratorisch, 1 cm Polyp im Dickdarm
		Koloskopie	06.02.2014	06.02.2014	Nachuntersuchung
		MRT	06.03.2014	06.03.2014	Verlust des Gleichgewichts

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Implantat des oberen linken Schneidezahnes gezogen	08.05.2014	08.05.2014	Lockeres Implantat
		Spannmuskelverband am linken Knöchel	05.2014	laufend	Verstärkte Schmerzen im linken Knöchel
		Röntgen des linken Knöchels	05.09.2014	05.09.2014	Verstärkte Schmerzen im linken Knöchel
		Bandage am linken Knöchel	12.11.2014	05.12.2014	Osteoarthritis
		Abdominelle Ultraschalluntersuchung	30.12.2014	30.12.2014	Knoten im linken oberen abdominalen Bereich
		Koloskopie	11.02.2015	11.02.2015	Entfernen des Polypen
		Entfernen des Polypen während der Koloskopie	11.02.2015	11.02.2015	Entfernen des Polypen
		Dentaloperation – Implantat #15 entfernt	23.02.2015	23.02.2015	Zahnschmerzen
		Gingivoplastik im linken oberen Mundbereich	27.02.2015	27.02.2015	Zahnfleischüberwuchs im Mund
		Ultraschall der vorderen Bauchdecke	30.03.2015	30.03.2015	Veränderung des abdominalen Knotens
		Akupunktur	28.07.2015	13.10.2015	Kribbeln in der rechten Schulter
		Arthroskopie des linken Knies	16.11.2015	16.11.2015	Verstärkte Schmerzen im linken Knie
		Physiotherapie	02.02.2016	laufend	Trochanter-Bursitis und Piriformis-Syndrom an der linken Hüfte
01-03	14.10.2010	Gehstock	10.2004	laufend	Unterstützung beim Gehen – Schmerzen beim Gehen
		Eisbeutel	21.11.2010	24.11.2010	Schmerzen in der linken Hand/Handgelenk
		Heizbeutel	16.12.2010	17.12.2010	Nackenschmerzen auf der linken Seite
		Heizbeutel	02.01.2011	laufend	Wunder Nacken und Schmerzen bis zum oberen Rücken und in beiden Armen aufgrund eines Sturzes (Prophylaxe)
		Massagetherapie	14.10.2013	laufend	Nackenschmerzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Operation	14.01.2014	14.01.2014	Entfernung der linken Skrotalmasse (Spermatozele)
		Knochenscan	16.04.2015	16.04.2015	Schwere Rückenschmerzen
01-04	14.04.2011	Physiotherapie	31.07.2012	12.08.2012	Schmerzen in der rechten Rotatorenmanschette
		Rechter oberer Molar gezogen	04.06.2014	04.06.2012	Kavität
		Röntgen des rechten Handgelenkes	02.05.2015	02.05.2015	Schmerzen im unteren Bereich des rechten Unterarmes
		Schlafstudie	23.10.2015	23.10.2015	Bewertung des Schlafmusters – kein Erholungsgefühl nach einer durchgeschlafenen Nacht
01-05	06.05.2011	„Kaye-Walker“ (Gehhilfe mit Geschirr/Gurt)	2001	laufend	Kontraktur in Hüfte und Knien und Muskelschwäche
		Erhöhung des linken Schuhs	2004	laufend	Beinlängendiskrepanz, R>L
		Supramalleolarorthese (SMO)	2004	laufend	Instabilität des Knöchels
		Chirurgische Wiederbefestigung der Beckenbefestigungsvorrichtungen der VEPTR	22.11.2011	22.11.2011	Verschiebung der Beckenbefestigung
		Periphere Venenverweilkanüle	07.10.2014	08.10.2014	Blutproben
		Verklebte Wunde geschlossen	14.12.2014	14.12.2014	Durchstochene Lippe durch einen Unfall
		Ventrikulo-peritonealer Shunt	06.03.2015	06.03.2015	Verstärkter intrakranieller Druck – Verschlechterung (UE)
		Chiari-Dekompressionsoperation	02.12.2015	02.12.2015	Verstärkter intrakranieller Druck – Verschlechterung (UE) und Chiari Malformation Typ 1 – Verschlechterung (UE)
01-06	04.11.2010	CT des Abdomens	01.09.2013	01.09.2013	Schmerzen der Seite
		CT des Beckens	01.09.2013	01.09.2013	Schmerzen der Seite

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie	08.10.2013	22.10.2013	Nierensteine auf der rechten Seite
01-08	18.11.2010	Bilaterale Schuhorthese	2006	laufend	Unterstützung der Füße – ungewöhnliche Gangart
01-09	26.08.2011	Rollator	2010	laufend	Unterstützung beim Gehen – kurze Gliedmaßen
		Intramedulläre Fixierung im rechten Oberarm	24.04.2011	24.04.2011	Bruch des rechten Oberarmes
		Intramedulläre Fixierung im linken Oberschenkel	24.04.2011	24.04.2011	Bruch des linken Oberschenkels
		Operation, um den Nagel nach der Bruchfixierung zu entnehmen	09.09.2011	09.09.2011	Bruch des rechten Armes verheilt
		Rechter Vorderzahn gezogen	24.09.2012	24.09.2012	Zahn gebrochen
01-10	22.03.2011	Bilaterale Schuhorthese	09.2003	laufend	Unterstützung der Füße
		Mammographie	22.03.2012	22.03.2012	Zur Beurteilung der Kalkablagerungen in der rechten Brust
		Mammographie	24.10.2012	24.10.2012	Zur Beurteilung der Kalkablagerungen in der rechten Brust
		Physiotherapie	11.02.2013	26.02.2013	Bruch der Schulter
		Mammographie	29.04.2013	29.04.2013	Zur Beurteilung der Kalkablagerungen in der rechten Brust
		Röntgen des linken Mittelfingers	21.04.2015	21.04.2015	Schwellung und Schmerzen im linken Mittelfinger
01-11	17.03.2011	Intermittierende Nutzung von bilateralen Schuhorthesen	09.1994	laufend	Unterstützung der Füße
		Eisbeutel	04.04.2011	16.01.2013	Schwellung / Prophylaxe
		Wurzelkanalbehandlung	02.06.2011	02.06.2011	Entzündete Zahnwurzel
		Entfernung des rechten oberen Zahnes	07.02.2011	07.02.2011	Lockerer Zahn
		Röntgen der rechten Schulter	23.01.2013	23.01.2013	Nach Sturz auf der Treppe

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Physiotherapie	19.04.2013	10.05.2013	Behandlung der wunden Schulter nach dem Sturz
		MRT	30.05.2013	30.05.2013	Schmerzen in der rechten Schulter
		Akupunktur	28.06.2013	28.06.2013	Schmerzen in der rechten Schulter
		Osteopathische Therapie	28.06.2013	28.06.2013	Schmerzen in der rechten Schulter
		Akupunktur der rechten Schulter	13.07.2013	13.07.2013	Permanenter Schmerz
		MRT der rechten Schulter	19.09.2013	19.09.2013	Permanenter Schmerz in der rechten Schulter
		Physiotherapie	24.02.2014	03.04.2014	Schmerzen in der rechten Schulter
		Akupunktur	02.04.2014	07.05.2014	Permanenter Schmerz in der rechten Schulter
		Dentaloperation – Anbringen von Stützen	15.04.2014	15.04.2014	Vorbereitung für das Dentalimplantat
		Entfernen eines Zahns im rechten Oberkiefer	15.04.2014	15.04.2014	Schwache Zahnwurzel
		Dentalimplantationsoperation #1 – rechter Oberkiefer	05.06.2014	05.06.2014	Ersetzen eines fehlenden Zahnes
		Teilprothese, täglich getragen	12.06.2014	laufend	Kosmetische Erscheinung (fehlender Zahn)
		Dentalimplantat Operation #2 – rechter Oberkiefer	22.07.2014	22.07.2014	Ersetzen eines fehlenden Zahnes
		Entnahme eines Zahnes im rechten Oberkiefer	22.07.2014	22.07.2014	Schwache Zahnwurzel
		Ultraschall – rechtes Handgelenk	02.10.2014	02.10.2014	Brennender Schmerz im rechten Handgelenk
		Wurzelkanalbehandlung	25.01.2016	25.01.2016	Entzündung eines Zahnes – abgebrochener Zahn – obere linke Seite
02-01	12.01.2011	Anhebung der Ferse, links	2006	laufend	Beinlängen Diskrepanz
		Orthotik bilateral Fußgelenk	01.08.2010	26.03.2011	Schwäche in den Gelenken sekundär zur HPP

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Kühler Waschlappen	12.01.2011	12.01.2011	Benommenheit
		Weisheitszahn Entnahme (Alle 4 Zähne)	04.06.2013	04.06.2013	Prophylaxe zur Vermeidung von Verdrängung
		Eis zum Kühlen der Knie	14.01.2014	15.01.2014	Angeschwollene Knie nach Aufprall aufs Eis (UE #137)
02-02	30.06.2011	Chirurgische Entfernung von Implantaten zur Regulierung von Wachstumszonen, sog. „8-Plates“; bilateral	21.02.2011	21.02.2011	Orthopäde entschied, dass „8-Plates“ entfernt werden müssen
		Schulterstabilisator	25.03.2011	08.04.2011	Dislokation / Prophylaxe der rechten Schulter
		Schuheinlage, links	14.05.2012	20.11.2012	Beinlängen Diskrepanz
		Chirurgische Entfernung von „Blade Plate“, linker Oberschenkel	21.01.2013	21.01.2013	Knochenschmerzen im linken Oberschenkelknochen (UE #33)
		Medialer Keilabsatz, links	01.04.2014	laufend	Flexibler Flach-Fuß
		Anhebung der Ferse, rechts (1,6 cm)	01.04.2014	02.10.2014	Beinlängen Diskrepanz
		Anhebung der Ferse, rechts (1 cm)	02.10.2014	laufend	Beinlängen Diskrepanz
02-03	20.01.2011	Bilaterale Schuh Orthotik	17.09.2004	09.12.2011	Flexibler Flach-Fuß
		Nackenmassage	01.11.2010	01.11.2010	Muskelbeschwerden im Nacken (UE #2)
		Krücken	20.08.2011	17.09.2011	Linke Knöchelfraktur
		Stiefel/Schiene	21.08.2011	17.09.2011	Knöchelfraktur
		Physiotherapie, 2 Mal die Woche für 1 h pro Besuch	25.08.2011	06.10.2011	Linke Knöchelfraktur
		Zahnschiene	26.09.2013	26.09.2013	Loser mandibulärer, lateraler Schneidezahn (UE #57)
		OTC Sprunggelenksschiene	01.11.2014	14.11.2014	Verstauchter rechter Knöchel
03-01	12.01.2011	CT-Scan	21.01.2011	21.01.2011	Kortikuläres Nebennieren Adenom

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Laparoskopische Adrenaektomie, rechts	31.05.2011	31.05.2011	Kortikuläres Nebennieren Adenom
		Endoskopie	29.10.2011	29.10.2011	Schluck Schwierigkeiten
		Gehstock	01.2012	2012	Sehnenscheidenentzündung im Hüftbeuger, links; Schleimbeutelentzündung der Außenseite des Hüftgelenks, links
		Physiotherapie	25.01.2012	12.11.2012	Sehnenentzündung im linken Hüftbeuger; Schleimbeutelentzündung der Außenseite des Hüftgelenks, links
		Entfernung von Zyste im Eierstock	31.10.2012	31.10.2012	Zyste im Eierstock
		Freilegen der Sehne im rechten Ringfinger	12.11.2012	12.11.2012	Springfinger, rechts 4. Finger
		Harte Schuhunterlage	06.07.2013	14.10.2013	Gebrochener kleiner Zeh, links
		Biopsie der rechten Brust	23.10.2013	23.10.2013	Gepunktete lineare Abschwächung (Abnormales MRT)
		Eis für die rechte Gesichtshälfte	17.11.2014	17.11.2014	Post-OP Instruktion
		Plastische Chirurgie (komplette Gesicht/Nacken Anhebung & obere/untere Blepharoplastie)	17.11.2014	17.11.2014	Starke Erscheinung von Nacken und Wangen; Übermaß an Haut am oberen Augenlid, erschlaffte untere Augenlider
		Operation zur Nachbesserung einer ventralen Hernie	05.12.2014	05.12.2014	Verschlechterung der ventralen Hernie
		Heißkissen	14.02.2015	14.02.2015	Rückenschmerzen
		Kühlkissen	14.02.2015	14.02.2015	Rückenschmerzen
		CT-gesteuerte Kernbiopsie vom rechten oberen Lungenlappen	11.03.2015	11.03.2015	Mikroabszess in der Lunge
		CT-gesteuerte Knochenbiopsie vom rechten Fuß	13.03.2015	13.03.2015	Cellulitis rechter Fuß
		CT-gesteuerte Aspiration vom linken sternoclaviculären Abszess	14.03.2015	14.03.2015	Mikroabszess unterhalb des linken Schlüsselbeins

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Gerader Gehstock für die rechte Hand	04.2015	-	Gebrauch vom Gegenstand während 6MWT
03-02	12.01.2011	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck	2007	laufend	obstruktive Schlafapnoe
		Gehstock	18.05.2012	2012	Fraktur im 5. Zeh, rechts Periphere Neuropathie
		Nagel-OP	03.07.2013	03.07.2013	Paronychie großer Zehnnagel, rechts
		Salzhaltiges, feuchtigkeitspendendes Nasenspray	15.01.2014	26.02.2014	Sinusinfektion
03-03	10.11.2010	Stiefel	27.10.2010	04.2011	Fraktur Fuß, links
		Handschiene	16.11.2010	20.12.2010	Handgelenksschmerzen, rechts
		Kühlkissen	16.11.2010	20.12.2010	Handschmerzen, rechts
		Stiefel	01.10.2011	10.2011	Fußschmerzen, rechts
		Bilaterale Karbonfaser und orthopädische Einlagen	11.09.2012	laufend	HPP
		Kühlkissen	13.01.2013	03.2013	Fraktur im Fuß, links
		Stiefel	17.01.2013	laufend	Prophylaxe, Fraktur Fuß, links
		Entnahme unterer Zahn, links (#20)	16.07.2013	16.07.2013	Looser Zahn
		Entfernung von angesammeltem Ohrenschmalz	04.09.2013	04.09.2013	Angesammeltes Ohrenschmalz
		Wundausschneidung von Cholesteatom, Rechtes Ohr	16.09.2013	16.09.2013	Cholesteatom rechtes Ohr, Verschlechterung der Trommelfellperforation, hhronische Mittelohrentzündung, rechts
		Gelfoam	21.10.2013	21.10.2013	Prophylaxe/ Post-Operative Blutung
		Tympano Mastoidektomie	21.10.2013	21.10.2013	Trommelfellperforation, chronische Mittelohrentzündung, rechts
		Operation der Nebenhöhlen	07.04.2014	07.04.2014	Chronische Sinusitis
		Stiefel	02.06.2014	08.10.2014	Fraktur im Fuß, Rechts

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Entfernung von 6 Muttermalen: 2 linker oberer Arm, 1 linker Oberschenkel, 2 rechter Oberschenkel, 1 rechter Fuß	11.09.2014	11.09.2014	Entfernung von dysplastischen Nävi
03-04	29.04.2011	Senkfußeinlage	-	2011	HPP
		Wärme Kompressen	09.11.2010	09.2012	Blepharitis
		Achillessehnen-Operation	18.02.2011	18.02.2011	Reparatur der Achillessehne
		Orthopädische Schuhe	18.02.2011	01.05.2011	Erholung nach Achillessehnen-Operation
		Krücken	18.02.2011	02.05.2011	Erholung nach Achillessehnen-Operation
		Gehwagen	02.05.2011	02.05.2011	Erholung nach Achillessehnen-Operation
		Knieschiene	29.10.2011	Laufend	Osteoarthritis, bilateral Knie
		Kniefächer	05.11.2011	Laufend	HPP
		Armschlinge	28.07.2012	02.08.2016	Sehnenentzündung der Schulter, rechts
		Ösophagogastroduodenoskopie	05.12.2012	05.12.2012	Verschlechterung vom gastroösophagealen Reflux
		Silipos Achilles Heel Pad	17.05.2014	01.2016	Achillessehnenentzündung
		Biopsie von atypischen Hautläsionen	06.02.2015	06.02.2015	Atypische Hautläsionen
		Maßgefertigte inframalleolare Orthese	23.06.2015	Laufend	HPP
03-05	8.07.2011	Standardorthese	2011	2012	HPP
		Knieschiene	29.10.2011	Laufend	HPP
		Gips für den unteren Unterarm	25.05.2012	06.2012	Fraktur Radius, links
		Maßgefertigte inframalleolare Orthese	23.06.2015	23.06.2015	HPP
03-06	20.01.2011	Gehstock	03.12.2010	30.01.2011	Post-OP: Schmerzen der rechten Hüfte
		Katarakt-OP	08.02.2012	08.02.2012	Katarakt links
		Katarakt-OP	14.08.2013	14.08.2013	Katarakt rechts

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
03-07	02.03.2011	Draht Entfernung im linken Fuß	21.04.2011	21.04.2011	Schmerzen im 5. Mittelfußknochen links, durch künstlich platzierten Draht (2008)
		Zysten Entfernung im 4. Finger, links	16.05.2011	16.05.2011	Subkutane Zyste an der Basis des 4. Fingers, links
		Weiche Senkfußeinlage	15.08.2011	29.08.2011	Stressfrakturen im dritten Mittelfußknochen, links
		Bandage	08.11.2011	31.01.2012	Stressfrakturen im dritten Mittelfußknochen, links
		Physiotherapie	16.01.2012	laufend	Beanspruchung der linken Schulter
		Einsetzen eines Cochlea-Implantats, links	21.02.2012	21.02.2012	Gehörverlust
		Bandage	19.03.2012	24.07.2012	Stressfrakturen im dritten Mittelfußknochen, links
		Weiche Senkfußeinlage	19.03.2012	24.07.2012	Stressfrakturen im dritten Mittelfußknochen, links
		Funktionale endoskopische Nebenhöhlen Operation	01.02.2013	01.02.2013	Chronische Sinusitis
		Inframalleoläre Orthese	2013		HPP
		Zahnimplantationsoperation	14.10.2013	14.10.2013	Rekonstruktive dentale Arbeit
		Turbinoplastik (Nasenschmelverkleinerung)	07.01.2014	07.01.2014	Vorgespräch, Reduktion der Nasenschmelgröße
		Zahnimplantationsoperation	12.02.2014	12.02.2014	Rekonstruktive dentale Arbeit
		Cochlea-Operation, links	11.03.2014	11.03.2014	Gehörverlust
		Handgelenksstütze	14.05.2014	28.05.2014	Handgelenksschmerzen
Drehbare Neoprenstütze am linken Knie	28.01.2015	05.2015	Nutzung des Mittels während 6MWT, Lateraler Meniskusriss & medialer Meniskusriss, Knie Links durch Sturz		
Arthroskopie Operation am linken Knie	17.03.2015	17.03.2015	Lateraler Meniskusriss & medialer Meniskusriss, Knie links		

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Datum der ersten AA-Dosis	Therapie	Start der Therapie	Ende der Therapie	Grund der Therapie
		Brust CT mit Kontrastierung	14.08.2015	14.08.2015	Hypoxämie
		Ultraschall der Schilddrüse	21.08.2015	21.08.2015	Uninodularer Kropf
		Steroid-Injektion	11.09.2015	11.09.2015	Degeneratives Gelenk
		Ultraschall-gesteuerte Nackenbiopsie	28.09.2015	28.09.2015	Uninodularer Kropf
		Ersetzen des linken Knies	03.11.2015	03.11.2015	Verschlechterung des degenerativen Gelenks
		Stiefel	08.12.2015	23.12.2015	Fraktur im 4. Mittelfußknochen, rechts & Druckempfindlichkeit des distalen 4. Mittelfußknochens
		Koloskopie	12.2015	12.2015	Prophylaxe

Therapeutische Ansätze bei HPP-Patienten sind neben einer Behandlung mit AA nur unterstützender und symptomatischer Natur. Ohne eine adäquate und auf HPP ausgerichtete Therapie kann eine Verbesserung der Lebensqualität nur durch ein multimodales und interdisziplinäres Management der Krankheit angestrebt werden.

Der G-BA bestimmte in einem Beratungsgespräch am 08. Februar 2018 Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dabei wird BSC als „diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Der G-BA weist darauf hin, dass in der vorliegenden Indikation unter anderem Heilmittel (z.B. Physiotherapie), Hilfsmittel (z.B. orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) sowie operative Maßnahmen angezeigt sein können (41).

In Tabelle 4-19 sind die Begleittherapien während der Studie ENB-009-10 tabellarisch für jeden Patienten dargestellt. Alle Patienten erhielten während der Studie begleitende, therapeutische Unterstützung zur Behandlung der HPP-Symptome. Einhergehend mit der zugrundeliegenden HPP-Diagnose standen die meisten Begleittherapien bei den Patienten im Zusammenhang mit dem Auftreten von Frakturen, inklusive operativer Eingriffe zum Einsetzen und Entfernen von Fixierungsmaterial (Nägel, Schrauben, Platten), dem Gebrauch von Orthesen (z.B. Gehstock, Krücken, orthopädischen Stiefeln, Handschiene, Schulterstabilisatoren) oder mit zahnärztlichen Verfahren (z.B. Zahnimplantate, Zahnextraktion) oder Physiotherapie.

Tabelle 4-20: Begleitmedikation während der Studie ENB-009-10 in der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP in der Kontrollgruppe

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Patienten mit Begleitmedikation	6 (100,0)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	5 (83,3)
Antiinflammatorische/ antirheumatische Produkte; Nicht Steroide	4 (66,7)	5 (71,4)	6 (100,0)	11 (84,6)	3 (50,0)
Ibuprofen	2 (33,3)	4 (57,1)	4 (66,7)	8 (61,5)	2 (33,3)
Naproxen-Natrium	0 (0,0)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	0 (0,0)
Ketorolac-Trometamol	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Meloxicam	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Diclofenac	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Etodolac	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Osteo Bi-Flex	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Glucosamin-Hydrochlorid	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ketorolac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Naproxen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Analgetika und Antipyretika	2 (33,3)	4 (57,1)	5 (83,3)	9 (69,2)	1 (16,7)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (66,7)	8 (61,5)	1 (16,7)
Medinait	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Anilide	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Gabapentin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Midol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Para-Seltzer (Paracetamol, Koffein)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pregabalin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Rinutan (Paracetamol in Kombination mit Norephedrin und Phenyltoloxamin)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Singlet (Paracetamol)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Wick Formel 44M	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Emagrin forte (Paracetamol/Guaifenesin/Phenyl ephrin)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Salsalat	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin A und D, inkl. Kombinationen der beiden	4 (66,7)	4 (57,1)	4 (66,7)	8 (61,5)	0 (0,0)
Vitamin D NOS	3 (50,0)	3 (42,9)	3 (50,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
Cholecalciferol	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Antidepressiva	1 (16,7)	2 (28,6)	4 (66,7)	6 (46,2)	0 (0,0)
Citalopram	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Duloxetin-hydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Amitriptylin	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Amitriptylinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Medikamente gegen Magengeschwüre und gastroösophagealen Reflux	1 (16,7)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	0 (0,0)
Famotidin	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Dexlansoprazol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pantoprazol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Rabeprazol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Rabeprazol natrium	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ranitidin	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ranitidinhydrochlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Opioide	1 (16,7)	2 (28,6)	4 (66,7)	6 (46,2)	2 (33,3)
Panadein Co (Paracetamol mit Codeinphosphat)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	1 (16,7)
Fentanyl	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Morphin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Tramadolhydrochlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Vicodin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Oxycodon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Tramadol	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	5 (38,5)	0 (0,0)
Diphenhydraminhydrochlorid	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
Cetirizinhydrochlorid	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Cetirizin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Desloratadin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Loratadin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lipidmodifizierungsmittel, einfach	1 (16,7)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)
Simvastatin	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Ezetimib	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Fischöl	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Rosuvastatin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Rosuvastatin Calcium	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Omega-3 Triglyceride	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schilddrüsenpräparate	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Levothyroxin-Natrium	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
Levothyroxin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
ACE-Hemmer, einfach	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
Lisinopril	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Enalapril	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Benazeprilhydrochlorid	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anxiolytika	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	1 (16,7)
Alprazolam	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Clonazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lorazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Diazepam	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Calcium	2 (33,3)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	0 (0,0)
Calcium	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Calciumcarbonat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Calcium mit Vitamin D NOS	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Calciumcitrat mit Colecalciferol	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calcium Da /01483701/	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Abschwellmittel und andere nasale Präparate für die lokale Anwendung	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	0 (0,0)
Mometasonfuroat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Andere nasale Präparate	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Oxymetazolinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
„Low-Ceiling“-Diuretika, Thiazide	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
Hydrochlorothiazid	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
Multivitamine, einfach	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	0 (0,0)
Multivitamine, einfach	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	0 (0,0)
Andere Medikamente gegen blockierte Atemwege, Inhalatoren	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
Betamethason	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Fluticason	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Fluticasonpropionat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Beclometasondipropionat	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anästhetika, lokal	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	2 (33,3)
Xilonibsa (Lidocain, Epinephrin)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Xylocain-Adrenalin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lidocain	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Peristaltikhemmer	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Loperamid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Loperamidhydrochlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antithrombotika	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Acetylsalicylsäure	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
Amoxicillin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Spektramox (Amoxicillin)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Kortikosteroide, einfach	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
Amcinonid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Clobetasol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Hustenmittel und Hustenlöser, kombiniert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Tussin DM (Dextromethorphan und Guaifenesin)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Tussin Cough (Dextromethorphan)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Hustenlöser, Kombinationen mit Hustenmittel ausgeschlossen	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Buckley's Mixture Hustensaft (enthält u.a. Ammoniumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kampfer)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Husten- und Erkältungspräparate	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Guaifenesin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Abführmittel	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Bisacodyl	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Docusat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Docusat-Natrium	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere antibakterielle Mittel	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	1 (16,7)
Metronidazol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Vancomycin	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
Andere Kombinationspräparate gegen Husten	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	1 (16,7)
Halls Mentho-Lyptus (Menthol Bonbons)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Menthol	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Vitaminprodukte, Kombinationen	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Multivitamine mit Mineralien	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
Chinolon-Antibiotika	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
Besifloxacin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ciprofloxacin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Tetracycline	6 (100,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
Tetracyclin	5 (83,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
Demecocyclin	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ACE-Hemmer, Kombinationen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Salutec (Ramipril, Hydrochlorothiazid)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Benicar HCT (Olmesartan medoxomil, Hydrochlorothiazid)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Antagonisten, einfach	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Irbesartan	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Antazida	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Calciumcarbonat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antiadrenergika, zentral agierend	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Clonidin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antidiarrhö-Mikroorganismen	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
Phillips´ Colon Health® (Probiotikum mit Lactobacillus und Bifidobakterien)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lactobacillus Acidophilus	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Antiemetika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
Dimenhydrinat	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ondansetron	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
Antiepileptika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lamotrigin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antimykotika für örtliche Anwendung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Undecylensäure	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Anti-Gicht-Präparate	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Allopurinol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Colchicin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antimykotika für die systemische Anwendung	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Fluconazol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Juckreizstillende Mittel, inkl. Antihistaminika, Anästhetika usw.	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Peryl	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Buro-Sol (Aluminiumdiacetat, Benzethoniumchlorid)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Mittel gegen Schwindel	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Betahistindihydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ascorbinsäure (Vitamin C), inkl. Kombinationen	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ascorbinsäure	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Betablocker	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Metoprololsuccinat	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Labetalol	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Kortikosteroide für die systemische Anwendung, einfach	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Prednison	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Hustenmittel, exkl. Kombinationen mit Hustenlösern	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Benzonat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Procet (Hydrocodon- Acetaminophen)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abschwellende Mittel und Antiallergika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Tetryzolinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Diuretika und Kaliumsparende Mittel in Kombination	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Dyazide (Triamteren, Hydrochlorothiazid)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Dopaminerge Mittel	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pramipexol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Medikamente gegen Funktionsstörungen des Darms	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
Dicycloverin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Glycopyrroniumbromid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Mittel gegen Suchtstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Methadonhydrochlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pflege- und Schutzmittel	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pflege- und Schutzmittel	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Östrogene	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Konjugierte Östrogene	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
„High-Ceiling“-Diuretika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Furosemid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Hormonelle Verhütungsmittel zur systemischen Anwendung	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Drospirenon mit Ethinylestradiol	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Azithromycin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Muskelrelaxantien, zentral agierend	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Cyclobenzaprin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Andere systemische Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Montelukast	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Montelukast-Natrium	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Beta-Lactam Antibiotika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (33,3)
Cefuroxim	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Cefalexin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Cefazolin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Andere Nährstoffe	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Dextrine	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Aminosäuren / Kohlenhydrate / Mineralstoffe / Vitamine	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Ophtalmologika	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Ciclosporin	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Andere einfache Vitaminpräparate	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Tocopherol	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Kalium	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Kalium	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Gestagene	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Medroxyprogesteron	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Gestagene und Östrogene in Kombination	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Kliogest	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Selektive Calciumkanalblocker mit direkter kardialer Wirkung	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Diltiazemhydrochlorid	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Selektive Calciumkanalblocker mit hauptsächlich vaskulärer Wirkung	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Amlodipin besilat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Amlodipin	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatologische Präparate	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Chlorhexidindigluconat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Topische Produkte gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Menthol mit Methylsalicylat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Virale Impfstoffe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Polyvalente Influenzaimpfung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Influenzaimpfung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Vitamin B12 und Folsäure	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Cyanocobalamin-Tannin Komplex	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Jodiertes Röntgenkontrastmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Iopamidol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Alle anderen therapeutischen Mittel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alle anderen therapeutischen Mittel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anästhetika, allgemein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Fentanyl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Propofol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Kortikosteroide für die systemische Anwendung, Kombinationen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Solomet C. Bupivacain (Methylprednisolone und Bupivacain)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungswochen der ETP
	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Antituberkulotika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Rifampicin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Hypnotika und Sedativa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Hyoscin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Midazolam	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Multivitamine, Kombination	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Multivitamine für Erwachsene	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasale abschwellende Mittel zur systemischen Anwendung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pseudoephedrin	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere dermatologische Präparate	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bimatoprost	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Proteinergänzungsmittel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Proteinergänzungsmittel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sulfonamide und Trimethoprim	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bactrim (Trimethoprim und Sulfamethoxazol)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Neben einer begleitenden Therapie erhielten die Patienten der Studie Medikamente zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Begleitmedikation während der Studie ENB-009-10 ist in Tabelle 4-20 dargestellt.

Alle 13 mit AA behandelten Patienten und auch alle 6 zunächst nicht mit AA behandelten Patienten verwendeten begleitende Medikationen während der PTP der Studie. Die am häufigsten verwendete Medikation betraf nicht-steroidale antiinflammatorische/antirheumatische Arzneimittel (4/6 Patienten der Kontrollgruppe bzw. 11/13 Patienten der AA-Behandlungsgruppe) und andere Analgetika und Antipyretika gegen Schmerzen (3/6 Patienten der Kontrollgruppe und 9/13 Patienten der AA-Behandlungsgruppe). Die spezifische Medikation enthielt Ibuprofen (2 Patienten der Kontrollgruppe und 8 Patienten der AA-Behandlungsgruppe) und Paracetamol (2 Patienten der Kontrollgruppe und 8 Patienten der AA-Behandlungsgruppe). Andere begleitende Medikation, die bei 6 oder mehr Patienten eingesetzt wurde, enthielt Vitamin A und D (inklusive Kombinationen), Antidepressiva und Opioide. Die Begleitmedikation während der ETP war vergleichbar mit der während der PTP eingesetzten Begleitmedikation.

Damit wurden insgesamt alle Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts adäquat behandelt. Auch wenn die Kontrollgruppe im Studienprotokoll als „unbehandelt“ bezeichnet wird, zeigen die beiden Tabellen (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20), dass diese Patienten – wie auch die Patienten in den AA-Gruppen – eine medikamentöse und nicht-medikamentöse Begleittherapie bekamen, die exakt auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten abgestimmt war. Dies entspricht dem Grundsatz der bestmöglichen Versorgung (BSC).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie ENB-009-10 war eine 24-wöchige internationale, multizentrische, randomisierte, offene (open-label) kontrollierte Studie mit anschließendem einarmigen Studiendesign im Extensionszeitraum (Extension Treatment Period, ETP). Untersucht wurden die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Alter von 13 bis 65 Jahren.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Zudem wurden alle Patienten in Gesundheitssystemen behandelt, die mit dem deutschen Gesundheitswesen hinsichtlich Patientenpopulation, Organisation, medizintechnischem Stand und klinischer Expertise vergleichbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ENB-009-10 PTP	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^b	hoch
ENB-009-10 ETP	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^b	hoch
a: offene Studie: Patienten und Studienpersonal waren unverblindet							
b: sehr kleine Studiengröße, hohes Risiko, dass Strukturgleichheit durch Randomisierung nicht erreicht wurde.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie ENB-009-10 war eine offene (open-label), für die ersten 24 Wochen (PTP) randomisierte und kontrollierte Behandlungsstudie, bei der verschiedene Dosierungen von AA bei jugendlichen und erwachsenen HPP-Patienten im Alter zwischen 13 und 65 Jahren getestet wurden. Die Patienten wurden randomisiert einem von drei Studienarmen zugeordnet (zwei Behandlungsarme und ein simultaner Kontrollarm), um näherungsweise gleiche Patientenzahlen in jeder Kohorte zu gewährleisten. Nach Abschluss der ersten 24 Wochen (PTP) erhielten alle Patienten der Kontrollgruppe als auch der Behandlungsgruppen die gleiche AA-Behandlung. Obwohl während der PTP eine ausbalancierte Randomisierung angewandt wurde und ein Kontrollarm Teil des Studiendesigns war, um die Verzerrung zu minimieren, ist die Verzerrung aus folgenden Gründen als „hoch“ einzustufen: die geringe Studienteilnehmerzahl, die limitierte Zahl von Zentren mit potentiellen Studienteilnehmern und damit die geringe ethnische/regionale Bandbreite sowie die Heterogenität der Studienpopulation bezüglich Alter und Morbidität. Darüber hinaus ist die Änderung des primären Endpunkts während der Studie zu erwähnen. Die Veränderung der HPP-bezogenen Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie, wurde als sekundärer Endpunkt deklariert, da nach Einschätzung von Experten Veränderungen der Knochen bei Erwachsenen langsamer ablaufen als bei jüngeren Patienten. Daher ist die Detektion von Behandlungseffekten anhand einer Knochenbiopsie innerhalb der ersten 12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsmonate unwahrscheinlich. Aus diesem Grund wurde stattdessen die Verringerung von Plasma-PPi- und -PLP-Konzentrationen als primärer Endpunkt untersucht.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	Verbesserung der Knochenmineralisierung	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	Verringerung von Schmerzen und Behinderung (LEFS, BPI-SF)	Verbesserung des Wachstums (Größe, Gewicht, BMI)	Unerwünschte Ereignisse
ENB-009-10	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja ^a	ja
a: Wurde nur bei adoleszenten Patienten erhoben.								

4.3.1.3.1 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentration – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Einer der co-primären Endpunkte der Studie ENB-009-10 war die Verringerung von Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentrationen.</p> <hr/> <p><u>PPi-Konzentration</u></p> <p>Den Patienten wurden Blutproben in nüchternem Zustand (mindestens 4 h Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme) vor Administration der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten entnommen: Behandlungsbeginn (Baseline) sowie zu den geforderten Post-Baseline-Zeitpunkten in den Wochen 6, 12 und 24. In der ETP erfolgten die Messungen zu Woche 36, 38 und dann alle 6 Monate.</p> <p>Alle Proben wurden in einem zentralen Labor (Charles River Laboratories) untersucht.</p> <hr/> <p><u>PLP-Konzentration</u></p> <p>Den Patienten wurden Blutproben in nüchternem Zustand (mindestens 4 h Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme) vor Administration der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten entnommen: zu Behandlungsbeginn (Baseline) sowie zu den geforderten Post-Baseline-Zeitpunkten in den Wochen 6, 12 und 24. In der ETP erfolgten die Messungen zu Woche 36, 38 und dann alle 6 Monate.</p> <p>Alle Proben wurden in einem zentralen Labor (Biotrial) untersucht.</p> <hr/> <p><u>Statistische Analyse</u></p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen dieses co-primären Endpunkts wurden mit den Daten des Full Analysis</p>

(FA)-Set durchgeführt, welches aus allen 19 Patienten (100,0 %) bestand. Wenn es vermerkt ist, wurden diese Analysen mit dem Per Protocol (PP)-Set wiederholt, welches aus 17 (89,5 %) Patienten bestand. Zusätzliche Wirksamkeitsstudien zu den co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set durchgeführt, aus dem ein Patient 009-01-09 ausgeschlossen wurde, der eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte (Kontrollgruppe, n=5). Dieser Patient hatte erhöhte Baseline PPI-Werte nach der Einnahme von Vitamin D.

Die Analyse der TNSALP-Substrate PPI und PLP wurde mit einem Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test), unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,05, durchgeführt, bezogen auf die Veränderung zum Baselinewert der Woche 24.

Zusätzlich zur Primäranalyse der Endpunkte PPI und PLP wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, einschließlich Imputations- und Permutationstests (LOCF- und MOCG-Tests). Patienten ohne Wert bei Woche 24 wurden imputiert mittels LOCF- und MOCG-Methode. Für die Erhebung der PPI-Konzentration gab es keine fehlenden Werte, daher werden keine imputierten Daten dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPI- und PLP-Konzentration in RCT mit Asfotase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP	hoch	unklar	ja	ja	nein	gering
ENB-009-10 ETP	hoch	unklar	ja	ja	nein	gering

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-24 aufgeführten Faktoren sowie den Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial in Anhang 4-F wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPI- und -PLP-Konzentration in der Studie ENB-009-10 trotz der generell geringen Stichprobengröße und des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene als gering eingestuft. Es handelt sich dabei um einen objektiven Endpunkt mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können. Die Wirksamkeit des Medikaments auf die Substrate PPI und PLP ist relativ schnell erkennbar, somit ist ein Vergleich zwischen den Kontrollgruppen und den zwei Behandlungsarmen möglich. Es wurden alle a priori-definierten Analysen durchgeführt und berichtet, daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Alle Patienten des FA-Sets

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

wurden in die Analysen eingeschlossen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Plasma-PPI-Konzentration

Veränderung der Plasma-PPI-Konzentration von Baseline bis Woche 24 (PTP)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPI-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μ M)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
FA-Set				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	6,895 (2,7868)	5,516 (1,5093)	4,975 (1,8455)	5,266 (1,6238)
95 %-KI ^a	3,970; 9,820	4,120; 6,912	3,038; 6,912	4,285; 6,247
Median	6,200	5,100	5,095	5,100
Min; Max	4,17; 12,10	4,06; 8,20	2,15; 7,40	2,15; 8,2
Woche 6				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,758 (1,5336)	2,547 (0,9972)	1,802 (1,0419)	2,203 (1,0484)
95 %-KI ^a	4,149; 7,368	1,625; 3,469	0,708; 2,895	1,570; 2,837
Median	5,395	2,620	1,605	1,800
Min; Max	4,26; 8,62	1,61; 4,43	0,75; 3,77	0,75; 4,43
Veränderung von Baseline bis Woche 6				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	-1,137 (2,9532)	-2,969 (1,5147)	-3,173 (1,5415)	-3,063 (1,4658)
95 %-KI ^a	-4,236; 1,963	-4,369; -1,568	-4,791; -1,556	-3,949; -2,177
Median	-0,140	-2,660	-3,480	-3,060
Min; Max	-7,01; 1,15	-5,47; -0,67	-5,04; -0,35	-5,47; -0,35
p-Wert ^b	--	--	--	0,0462
Schätzer ^a	--	--	--	-3,396
95 %-KI ^a	--	--	--	-4,028; -2,764
Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,203 (0,9529)	2,816 (0,6983)	2,023 (0,6547)	2,450 (0,7691)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
95 %-KI ^a	3,686; 6,719	2,170; 3,462	1,336; 2,710	1,985; 2,915
Median	5,345	2,530	2,070	2,430
Min; Max	3,97; 6,15	1,84; 3,71	1,06; 2,77	1,06; 3,71
Veränderung von Baseline bis Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	-0,247 (0,4666)	-2,700 (1,6271)	-2,952 (1,3754)	-2,816 (1,4591)
95 %-KI ^a	-0,990; 0,495	-4,205; -1,195	-4,395; -1,508	-3,698; -1,934
Median	-0,225	-2,430	-3,025	-2,900
Min; Max	-0,84; 0,30	-5,67; -0,89	-4,80; -0,58	-5,67; -0,58
p-Wert ^b	--	--	--	0,0017
Schätzer ^a	--	--	--	-3,151
95 %-KI ^a	--	--	--	-3,783; -2,519
Woche 24				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,843 (1,3507)	3,489 (0,4918)	2,790 (1,4385)	3,166 (1,0557)
95 %-KI ^a	4,426; 7,261	3,034; 3,943	1,280; 4,300	2,528; 3,804
Median	5,575	3,580	2,795	3,340
Min; Max	4,15; 8,20	2,61; 4,20	0,75; 5,02	0,75; 5,02
Veränderung von Baseline bis Woche 24				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	-1,052 (2,9248)	-2,027 (1,4381)	-2,185 (1,3304)	-2,100 (1,3335)
Median	-0,180	-1,450	-2,685	-2,190
Min; Max	-6,84; 1,07	-4,40; -0,68	-3,18; 0,32	-4,40; 0,32
P-Wert ^b	--	--	--	0,0715
Schätzer ^a	--	--	--	-1,825
95 %-KI ^a	--	--	--	-3,210; 0,230
FA-Set exklusive Patient 009-01-09^c				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,854 (1,2571)	5,516 (1,5093)	4,975 (1,8455)	5,266 (1,6238)
95 %-KI ^a	4,293; 7,415	4,120; 6,912	3,038; 6,912	4,285; 6,247
Median	5,850	5,100	5,095	5,100
Min; Max	4,17; 7,47	4,06; 8,20	2,15; 7,40	2,15; 8,20
Woche 6				
n	5	7	6	13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
Mittelwert (SD)	5,892 (1,6751)	2,547 (0,9972)	1,802 (1,0419)	2,203 (1,0484)
95 %-KI ^a	3,812; 7,972	1,625; 3,469	0,708; 2,895	1,570; 2,837
Median	5,700	2,620	1,605	1,800
Min; Max	4,26; 8,62	1,61; 4,43	0,75; 3,77	0,75; 4,43
Veränderung von Baseline bis Woche 6				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	0,038 (0,7436)	-2,969 (1,5147)	-3,173 (1,5415)	-3,063 (1,4658)
95 %-KI ^a	-0,885; 0,961	-4,369; -1,568	-4,791; -1,556	-3,949; -2,177
Median	0,090	-2,660	-3,480	-3,060
Min; Max	-0,85; 1,15	-5,47; -0,67	-5,04; -0,35	-5,47; -0,35
P-Wert ^b	--	--	--	0,0016
Schätzer ^a	--	--	--	-3,158
95 %-KI ^a	--	--	--	-3,710; -2,606
Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,203 (0,9529)	2,816 (0,6983)	2,023 (0,6547)	2,450 (0,7691)
95 %-KI ^a	3,686; 6,719	2,170; 3,462	1,336; 2,710	1,985; 2,915
Median	5,345	2,530	2,070	2,430
Min; Max	3,97; 6,15	1,84; 3,71	1,06; 2,77	1,06; 3,71
Veränderung von Baseline bis Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	-0,247 (0,4666)	-2,700 (1,6271)	-2,952 (1,3754)	-2,816 (1,4591)
95 %-KI ^a	-0,990; 0,495	-4,205; -1,195	-4,395; -1,508	-3,698; -1,934
Median	-0,225	-2,430	-3,025	-2,900
Min; Max	-0,84; 0,30	-5,67; -0,89	-4,80; -0,58	-5,67; -0,58
p-Wert ^b	--	--	--	0,0017
Schätzer ^a	--	--	--	-2,913
95 %-KI ^a	--	--	--	-3,465; -2,361
Woche 24				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,960 (1,4760)	3,489 (0,4918)	2,790 (1,4385)	3,166 (1,0557)
95 %-KI ^a	4,127; 7,793	3,034; 3,943	1,280; 4,300	2,528; 3,804
Median	5,640	3,580	2,795	3,340
Min; Max	4,15; 8,20	2,61; 4,20	0,75; 5,02	0,75; 5,02
Veränderung von Baseline bis Woche 24				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	0,106 (0,8009)	-2,027 (1,4381)	-2,185 (1,3304)	-2,100 (1,3335)
Median	-0,020	-1,450	-2,685	-2,190
Min; Max	-0,91; 1,07	-4,40; -0,68	-3,18; 0,32	-4,40; 0,32
P-Wert ^b	–	--	--	0,0044
Schätzer ^a	–	--	--	-2,170
95 %-KI ^a	–	--	--	-3,530; -0,750

Baseline ist definiert als letzter aufgenommener Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.

Die Normwerte für PPI (μM) bei 13- bis 18-Jährigen liegen bei $< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$ und bei über 18-Jährigen bei $1,00 - 5,82 \mu\text{M}$.

a: Schätzer und Konfidenzintervall wurden mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.

b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.

c: Patient 009-01-09 wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte, und aufgrund dessen zu Baseline eine erhöhte PPI-Konzentration aufwies.

In Tabelle 4-25 ist die PPI-Konzentration und die Veränderung der PPI-Konzentration im Verlauf der PTP dargestellt. Bereits in Woche 6 (PTP) verringerte sich die durchschnittliche Plasma-PPI-Konzentration in den einzelnen Behandlungsgruppen (2,1 mg/kg/Woche bzw. 3,5 mg/kg/Woche AA) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe deutlich. Die Veränderungen zur Baseline betragen $-2,969 \mu\text{M}$ (SD = $1,5147 \mu\text{M}$, Median = $-2,660 \mu\text{M}$) in der 2,1 mg/kg/Woche AA-Behandlungsgruppe, $-3,173 \mu\text{M}$ (SD = $1,5415 \mu\text{M}$, Median = $-3,480 \mu\text{M}$) in der 3,5 mg/kg/Woche AA-Behandlungsgruppe und $-3,063 \mu\text{M}$ (SD = $1,4658$, Median = $-3,060 \mu\text{M}$) in der kombinierten Behandlungsgruppe. Dadurch erreichten alle mit AA-behandelten Patientengruppen im Mittel den Normalbereich für PPI-Konzentrationen (die Normwerte für PPI (μM) bei 13- bis 18-Jährigen liegen bei $< 0,75$ bis $4,78 \mu\text{M}$ und bei über 18-Jährigen bei $1,00$ bis $5,82 \mu\text{M}$). Die nicht mit AA behandelte Kontrollgruppe hingegen wies eine Verringerung der PPI-Konzentration von durchschnittlich $-1,137 \mu\text{M}$ (SD = $2,9532 \mu\text{M}$, Median = $-0,140 \mu\text{M}$) auf und hatte damit weiterhin deutlich über dem Normwert liegende Werte (siehe Tabelle 4-25). Dieser Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der kombinierten Behandlungsgruppe war statistisch signifikant ($p = 0,0462$).

Auch in Woche 12 und Woche 24 unterschied sich die nicht mit AA behandelte Kontrollgruppe von der AA-Behandlungsgruppe deutlich. Die mit AA behandelten Patienten zeigten weiterhin PPI-Konzentrationen im Normalbereich. Von Baseline bis Woche 12 bzw. 24 (PTP) ging die Plasma-PPI-Konzentration in der Kontrollgruppe um durchschnittlich $-0,247 \mu\text{M}$ (SD = $0,4666 \mu\text{M}$, Median = $-0,225 \mu\text{M}$) bzw. $-1,052 \mu\text{M}$ (SD = $2,9248 \mu\text{M}$, Median = $-0,180 \mu\text{M}$) zurück, während die Werte der kombinierten Behandlungsgruppe um

durchschnittlich $-2,816 \mu\text{M}$ (SD = $1,4591 \mu\text{M}$, Median = $-2,900 \mu\text{M}$) bzw. $-2,100 \mu\text{M}$ (SD = $1,3335 \mu\text{M}$, Median = $-2,190 \mu\text{M}$) zurückgingen (siehe Tabelle 4-25). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war in Woche 12 ebenfalls signifikant ($p = 0,0017$). Für die Woche 24 zeigte sich der Unterschied im Vergleich zwischen allen mit AA behandelten Patienten und der Kontrollgruppe in einem statistischen Trend (Schätzer = $-1,825$, 95 %-KI = $[-3,210, 0,230]$, $p = 0,0715$). Die statistische Signifikanz wurde zu diesem Zeitpunkt aufgrund eines Ausreißers nicht erreicht.

Eine statistisch signifikant stärkere Verringerung der PPI-Konzentration zwischen der Kontrollgruppe und der AA-Behandlungsgruppe konnte zum Zeitpunkt Woche 24 für das FA-Set unter Ausschluss der Daten von Patient 009-01-09 der Kontrollgruppe beobachtet werden ($p = 0,0044$). Dieser hatte 23 Tage vor der Messung der Baseline-PPI-Werte eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) eingenommen. Die mittlere Baseline-PPI-Konzentration in der Kontrollgruppe lag in dem FA-Set bei durchschnittlich $6,895 \mu\text{M}$ (SD = $2,7868 \mu\text{M}$, Median = $6,200 \mu\text{M}$) im Vergleich zu $5,854 \mu\text{M}$ (SD = $1,2571 \mu\text{M}$, Median = $5,850 \mu\text{M}$) in dem FA-Set bei Ausschluss des Patienten 009-01-09. Bei Ausschluss des Patienten 009-01-09 waren die mittleren Baseline-Werte in den beiden AA-Behandlungsgruppen ($5,516$ bzw. $4,975 \mu\text{M}$) sowie der kombinierten Behandlungsgruppe ($5,266 \mu\text{M}$) den Werten der Kontrollgruppe ($5,854 \mu\text{M}$) ähnlicher.

Unter Ausschluss des Patienten 009-01-09 zeigten sich statistisch signifikante Verringerungen der Plasma-PPI-Konzentration nach 6, 12 sowie 24 Wochen Behandlung bei der kombinierten Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-25). Die Mittelwerte der PPI-Konzentration und deren Veränderung während der ersten 24 Wochen der Studie sind in Abbildung 4-5 dargestellt. Deutlich sieht man den zunächst in allen Gruppen vergleichbaren Spiegel an PPI im Blut, der durch die Behandlung mit AA bereits nach 6 Wochen stark verringert ist und bis Woche 24 deutlich geringer als in der Kontrollgruppe bleibt (siehe Abbildung 4-5).

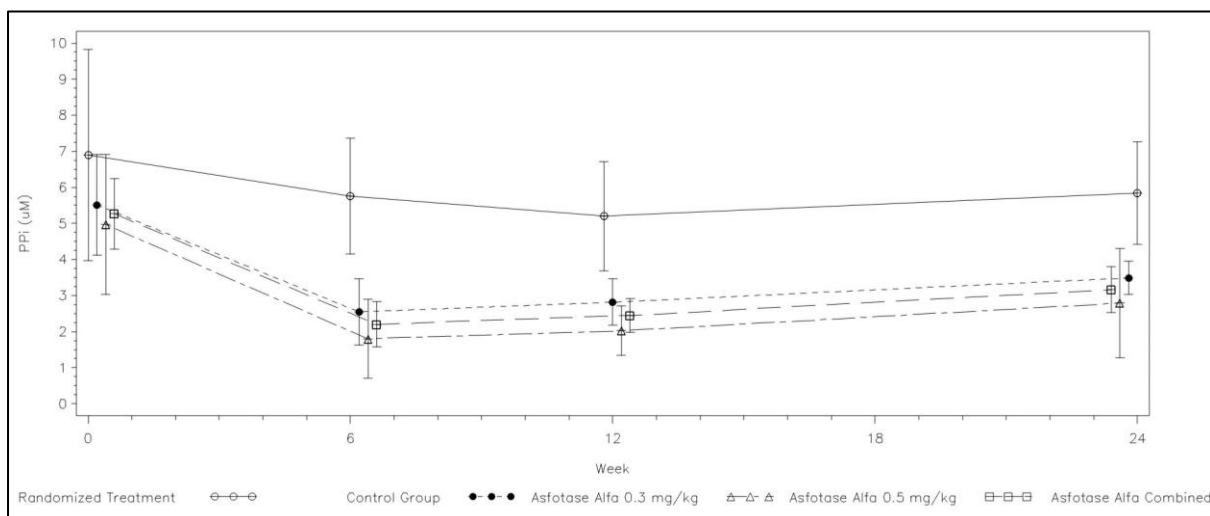


Abbildung 4-5: Mittelwerte der PPI-Konzentration im Verlauf der PTP – FA-Set.

Die Normwerte für PPI liegen für 13 bis 18-Jährige bei $< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$ und für > 18 Jährige bei $1,00 - 5,82 \mu\text{M}$. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95 % Konfidenzintervalle für den Mittelwert. Durchgängige Linie (—)/weißer Punkt: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarzer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Punkt: 0,3 mg/kg AA; gemischt gestrichelte Linie (— — —)/weißes Dreieck: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— — —)/weißes Quadrat: kombinierte AA-Behandlung.

Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline während AA-Behandlung (ETP)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PPi-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09

ENB-009-10: Plasma PPi- Konzentration (µM)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	AA 2,1 mg/kg/Woche ^a	AA 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
FA-Set [FA-Set exklusive Patient 009-01-09]^c				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^d				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	5,843 (1,3507) [5,960 (1,4760)]	5,516 (1,5093)	4,975 (1,8455)	5,448 (1,5299) [5,459 (1,5736)]
95 %-KI ^d	4,426; 7,261 [4,127; 7,79]	4,120; 6,912	3,038; 6,912	4,711; 6,186 [4,676; 6,241]
Median	5,575 [5,640]	5,100	5,095	5,260 5,360
Min; Max	4,15; 8,20 [4,15; 8,20]	4,06; 8,20	2,15; 7,40	2,15; 8,2 2,15; 8,20
24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	4,213 (1,1215) [4,030 (1,1490)]	3,489 (0,4918)	2,790 (1,4385)	3,497 (1,1587) [5,459 (1,5736)]
95 %-KI ^e	3,036; 5,390 [2,603; 5,457]	3,034; 3,943	1,280; 4,300	2,938; 4,055 [2,849; 3,963]
Median	3,760 [3,420]	3,580	2,795	3,390 [3,365]
Min; Max	3,30; 6,00 [3,30; 6,00]	2,61; 4,20	0,75; 5,02	0,75; 6,0 [0,75; 6,00]
Veränderung von Baseline bis 24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-1,630 (1,0322) [-1,930 (0,8105)]	-2,027 (1,4381)	-2,185 (1,3304)	-1,952 (1,2377) [-2,053 (1,1899)]
95 %-KI ^d	-2,713; -0,547 [-2,936; -0,924]	-3,357; -0,697	-3,581; -0,789	-2,548; -1,355 [-2,645; -1,461]
Median	-1,815 [-2,090]	-1,450	-2,685	-2,090 [-2,140]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe^a (Behandlung mit AA)	AA 2,1 mg/kg/Woche^a	AA 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^b
Min; Max	-3,00; -0,13 [-3,00; -0,82]	-4,40; -0,68	-3,18; 0,32	-4,40; 0,32 [-4,40; 0,32]
48 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	4,372 (1,7926) [4,138 (1,8993)]	4,026 (0,7339)	3,697 (1,2297)	4,031 (1,2523) [3,947 (1,2325)]
95 %-KI ^d	2,490; 6,253 [1,780; 6,496]	3,347; 4,704	2,406; 4,987	3,427; 4,635 [3,334; 4,560]
Median	4,320 [3,240]	4,400	3,740	3,940 [3,925]
Min; Max	2,30; 6,82 [2,30; 6,82]	2,74; 4,85	1,62; 5,30	1,62; 6,82 [1,62; 6,82]
Veränderung von Baseline bis 48 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-1,472 (1,5652) [-1,822 (1,4634)]	-1,490 (1,3685)	-1,278 (1,5354)	-1,417 (1,4032) [-1,512 (1,3806)]
95 %-KI ^d	-3,114; 0,171 [-3,639; -0,005]	-2,756; -0,224	-2,890; 0,333	-2,094; -0,741 [-2,198; -0,825]
Median	-1,300 [-1,380]	-1,320	-1,585	-1,320 [-1,350]
Min; Max	-4,00; 0,28 [-4,00; -0,11]	-3,77; -0,16	-2,93; 1,42	-4,00; 1,42 [-4,00; 1,42]
96 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	3,265 (1,2758) [2,892 (0,9956)]	3,459 (3,4096)	2,285 (0,4301)	3,027 (2,1572) [2,910 (2,1570)]
95 %-KI ^d	1,926; 4,604 [1,656; 4,128]	0,305; 6,612	1,834; 2,736	1,987; 4,067 [1,837; 3,983]
Median	3,295 [2,910]	2,750	2,225	2,630 [2,490]
Min; Max	1,78; 5,13 [1,78; 4,06]	0,85; 10,90	1,73; 2,90	0,85; 10,90 [0,85; 10,90]
Veränderung von Baseline bis 96 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-2,578 (1,5441)	-2,057 (3,2502)	-2,690 (2,0830)	-2,422 (2,3394)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	AA 2,1 mg/kg/Woche ^a	AA 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
	[-3,068 (1,0872)]			[-2,549 (2,3385)]
95 %-KI ^d	-4,199; -0,958 [-4,418; -1,718]	-5,063, 0,949	-4,876, -0,504	-3,549; -1,294 [-3,712; -1,386]
Median	-2,550 [-2,730]	-2,350	-2,915	-2,370 [-2,530]
Min; Max	-4,27; -0,13 [-4,27; -1,83]	-6,88, 4,05	-5,05, 0,75	-6,88; 4,05 [-6,88; 4,05]
144 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	2,478 (1,2513)	1,875 (0,7422)	2,062 (0,5300)	2,118 (0,8457)
95 %-KI ^d	0,924; 4,032	1,096; 2,654	1,506; 2,618	1,683; 2,553
Median	2,030	1,635	2,320	2,030
Min; Max	1,46; 4,58	1,20; 2,94	1,23; 2,54	1,20; 4,58
Veränderung von Baseline bis 144 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	-3,482 (1,0317)	-3,848 (1,8937)	-2,913 (1,8152)	-3,411 (1,6071)
95 %-KI ^d	-4,763; -2,201	-5,836; -1,861	-4,818; -1,008	-4,237; -2,584
Median	-3,620	-2,790	-3,320	-2,900
Min; Max	-4,84; -2,12	-6,96; -2,50	-4,86; 0,24	-6,960; 0,24
192 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	2,645 (1,2601)	2,286 (0,8345)	2,355 (0,8091)	2,409 (0,8920)
95 %-KI ^d	0,640; 4,650	1,250; 3,322	1,506; 3,204	1,915; 2,903
Median	2,120	2,250	2,620	2,250
Min; Max	1,82; 4,52	1,19; 3,47	1,09; 3,25	1,09; 4,52
Veränderung von Baseline bis 192 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	-2,755 (1,3824)	-3,562 (1,9924)	-2,620 (1,8954)	-2,970 (1,7371)
95 %-KI ^d	-4,955; -0,555	-6,036; -1,088	-4,609; -0,631	-3,932; -2,008
Median	-2,905	-2,970	-3,110	-2,970
Min; Max	-4,09; -1,12	-7,01; -2,10	-4,58; 0,69	-7,01; 0,69
240 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	5,596 (5,9890)	2,332 (0,6954)	1,878 (0,6501)	3,182 (3,5634)
95 %-KI ^d	0,000; 13,032	1,469; 3,195	1,196; 2,561	1,283; 5,081
Median	3,120	2,540	1,845	2,225

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (µM)	Kontrollgruppe^a (Behandlung mit AA)	AA 2,1 mg/kg/Woche^a	AA 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^b
Min; Max	1,64; 15,98	1,25; 3,03	0,92; 2,76	0,92; 15,98
Veränderung von Baseline bis 240 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	-0,364 (4,8867)	-3,516 (1,1027)	-3,097 (1,8084)	-2,374 (3,1261)
95 %-KI ^d	-6,432; 5,704	-4,885; -2,147	-4,995; -1,199	-4,040; -0,708
Median	-1,030	-2,990	-3,250	-2,970
Min; Max	-4,42; 7,78	-5,17; -2,51	-4,76; 0,21	-5,17; 7,78
288 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	2,600 (NA)	3,395 (2,0435)	3,130 (1,5161)
95 %-KI ^d	–	NA; NA	0,000; 21,755	0,000; 6,896
Median	–	2,600	3,395	2,600
Min; Max	–	2,60; 2,60	1,95; 4,84	1,95; 4,84
Veränderung von Baseline bis 288 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	-5,600 (NA)	-1,380 (1,6688)	-2,787 (2,7071)
95 %-KI ^d	–	NA; NA	-16,373; 13,613	-9,512; 3,938
Median	–	-5,600	-1,380	-2,560
Min; Max	–	-5,6; -5,6	-2,56; -0,20	-5,60; -0,20
Letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	3,733 (1,5660) [3,454 (1,5748)]	4,510 (4,5740)	2,370 (1,3771)	3,589 (3,0023) [3,503 (3,0654)]
95 %-KI ^d	2,090; 5,377 [1,499; 5,409]	0,280; 8,740	0,925; 3,815	2,142; 5,036 [1,979; 5,028]
Median	3,945 [3,120]	2,660	1,950	2,660 [2,630]
Min; Max	1,64; 5,36 [1,64; 5,36]	1,91; 14,75	1,19; 4,84	1,19; 14,75 [1,19; 14,75]
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-2,110 (1,8194) [-2,506 (1,7210)]	-1,006 (4,2300)	-2,605 (1,3499)	-1,859 (2,8071) [-1,956 (2,8561)]
95 %-KI ^d	-4,019; -0,201 [-4,643; -0,369]	-4,918; 2,906	-4,022; -1,188	-3,212; -0,507 [-3,376; -0,535]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma PPI- Konzentration (μM)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	AA 2,1 mg/kg/Woche ^a	AA 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
Median	-2,230 [-3,430]	-1,790	-2,960	-2,620 [-2,655]
Min; Max	-3,92; -0,13 [-3,92; -0,28]	-5,60; 7,90	-3,69; -0,01	-5,60; 7,90 [-5,60; 7,90]

Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe beginnt die AA-Behandlung zu Beginn der ETP, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP. Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor dem Zeitpunkt der ersten AA-Gabe. Der Baseline-Wert der bis Studienwoche 24 unbehandelten Kontrollgruppe entspricht dem letzten Messwert vor Behandlungsbeginn mit AA.

Die Normwerte für PPI (μM) bei 13- bis 18-Jährigen liegen bei $< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$ und bei über 18-Jährigen bei $1,00 - 5,82 \mu\text{M}$.

a: In der ETP haben alle Patienten 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP erhalten, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.

b: Die kombinierte Gruppe besteht aus den Patienten von „Kontrollgruppe“, „AA 2,1 mg/kg/Woche“ und „AA 3,5 mg/kg/Woche“.

c: Angaben in eckigen Klammern entsprechen der Analyse des FA-Sets exklusive Patient 009-01-09. Dieser wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte, und aufgrund dessen zu Baseline eine erhöhte PPI-Konzentration aufwies. Falls nicht angegeben, waren für diesen Zeitpunkt keine Werte für Patient 009-01-09 vorhanden.

d: Das Konfidenzintervall wurde mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.

In Tabelle 4-26 sind die Plasma-PPI-Konzentrationen und die Veränderungen der Plasma-PPI-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline im Verlauf der ETP dargestellt. Die Behandlung mit AA führte ab Woche 24 zu einer Normalisierung der PPI-Konzentrationen, die bis zur letzten Behandlung aufrechterhalten blieb. Bis zur letzten Behandlung mit AA verringerte sich die Plasma-PPI-Konzentration um durchschnittlich $-1,859 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 2,8071 \mu\text{M}$, Median = $-2,620 \mu\text{M}$) auf $3,589 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 3,0023 \mu\text{M}$, Median = $2,660 \mu\text{M}$) und lag damit im Normbereich. Dies spricht für eine durchgehend hohe Aktivität des Enzymsatzes (siehe Tabelle 4-26).

Bei Betrachtung der Ergebnisse unter Ausschluss von Patient 009-01-09, welcher vor der Messung der Baseline-PPI-Konzentration eine hohe Dosis Vitamin D eingenommen hatte, ist zu sehen, dass die Veränderungen nach 24, 48 und 96 Wochen und zum Zeitpunkt der letzten Messung (288 Wochen) noch deutlicher ausfallen. Die mittleren Veränderungen liegen hier bei $-2,053 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 1,1899 \mu\text{M}$, Median = $-2,140 \mu\text{M}$), $-1,512 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 1,3806 \mu\text{M}$, Median = $-1,350 \mu\text{M}$), $-2,549 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 2,3385 \mu\text{M}$, Median = $-2,530 \mu\text{M}$) und $-1,956 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 2,8561 \mu\text{M}$, Median = $-2,655 \mu\text{M}$). Für die Wochen 144, 192 und 240 liegen keine Messwerte für den Patienten vor (siehe Tabelle 4-26, Daten in eckigen Klammern).

In Abbildung 4-6 ist zu sehen, wie die Gesamtkonzentration des ALP-Substrats PPI über die Zeit mit fortlaufender AA-Behandlung abnahm und stabil reduziert blieb.

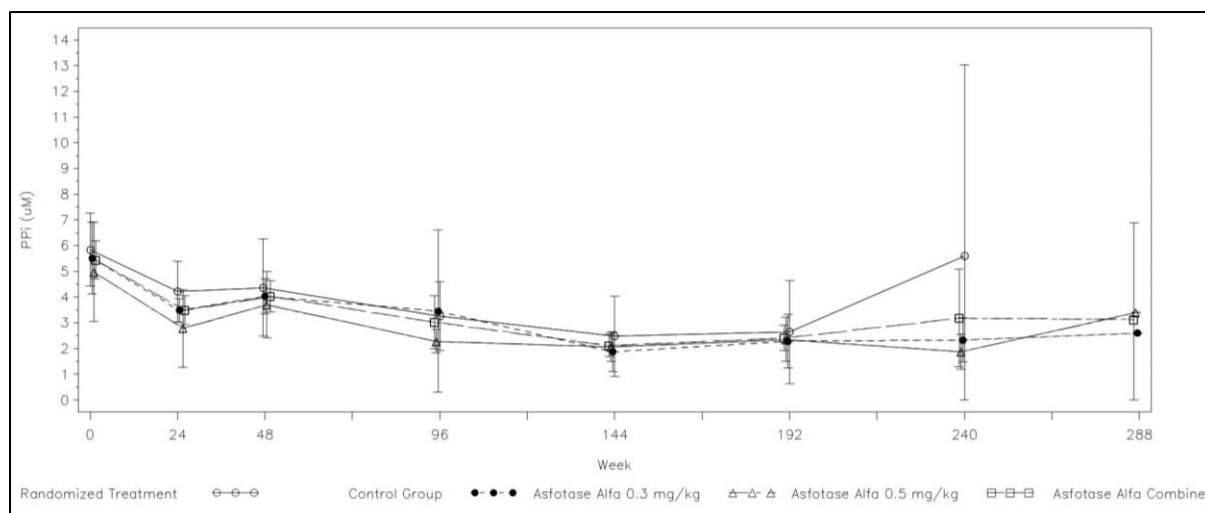


Abbildung 4-6: Mittelwert der PPI-Konzentration über die Zeit der ETP – FA-Set.

Die Normwerte für PPI liegen für 13 bis 18-Jährige bei $< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$ und für > 18 -Jährigen bei $1,00 - 5,82 \mu\text{M}$. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95 % Konfidenzintervalle für den Mittelwert. Für Patienten der Kontrollgruppe stellt in dieser Graphik der Zeitpunkt Woche 0 den Baseline-Wert der Prä-Behandlung zur Studienwoche 24 dar. Dementsprechend verschieben sich auch die Werte während der folgenden Behandlungszeitpunkte. Durchgängige Linie (—)/weiße Kreise: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarze Kreise: 0,3 mg/kg AA; durchgängige Linie (—)/weiße Dreiecke: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— — —)/weiße Quadrate: kombinierte AA-Behandlung.

Insgesamt war unter der Behandlung mit AA über 288 Wochen eine Verringerung der PPI-Konzentration zu verzeichnen. Bereits nach 6 Wochen zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten eine signifikant größere Verringerung der PPI-Konzentration als in der Kontrollgruppe. Dies zeigt die biologische Wirksamkeit von AA und den erfolgreichen Ersatz des ALP-Enzyms.

Plasma-PLP-Konzentration

Veränderung der PLP-Konzentration von Baseline bis Woche 24 (PTP)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration aus RCT ENB-009-10 (PTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09

ENB-009-10 Plasma-PLP-Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
FA-Set				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	359,33 (295,184)	323,50 (254,057)	602,68 (660,123)	452,35 (484,587)
95 %-KI ^a	49,56; 669,11	88,54; 558,46	0,00; 1295,44	159,52; 745,19
Median	237,00	171,00	318,50	267,00
Min; Max	106,0; 906,0	34,5; 673,0	28,8; 1590,0	28,8; 1590,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
Woche 6				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	425,00 (384,704)	24,36 (18,930)	11,09 (10,084)	18,24 (16,401)
95 %-KI ^a	21,28; 828,72	6,86; 41,87	0,50; 21,67	8,32; 28,15
Median	247,50	19,40	8,45	16,60
Min; Max	132,0; 1100,0	4,3; 50,2	2,5; 27,6	2,5; 50,2
Veränderung von Baseline bis Woche 6				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	65,67 (106,678)	-299,14 (238,262)	-591,60 (651,989)	-434,12 (478,051)
95 %-KI ^a	-46,29; 177,62	-519,49; -78,78	-1275,82; 92,62	-723,00; -145,23
Median	32,00	-166,15	-308,51	-250,40
Min; Max	-67,0; 195,0	-622,8; -30,2	-1562,4; -25,9	-1562,4; -25,9
p-Wert ^b	–	–	–	0,0003
Schätzer ^a	–	–	–	-412,89
95 %-KI ^a	–	–	–	-509,19; -316,60
Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	295,45 (210,744)	43,83 (45,658)	19,58 (13,095)	32,64 (35,667)
95 %-KI ^a	0,00; 630,79	1,61; 86,06	5,84; 33,32	11,09; 54,19
Median	258,00	22,50	25,05	23,80
Min; Max	83,8; 582,0	3,3; 133,0	2,5; 33,0	2,5; 133,0
Veränderung von Baseline bis Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	9,45 (92,381)	-279,67 (218,538)	-583,11 (650,414)	-419,71 (474,273)
95 %-KI ^a	-137,55; 156,45	-481,78; -77,55	-1265,67; 99,46	-706,31; -133,11
Median	22,50	-167,66	-292,55	-243,20
Min; Max	-115,2; 108,0	-604,1; -22,5	-1557,0; -26,3	-1557,0; -22,5
p-Wert ^b	–	–	–	0,0059
Schätzer ^a	–	–	–	-398,91
95 %-KI ^a	–	–	–	-495,20; -302,61
Woche 24				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	418,20 (264,949)	68,54 (79,632)	38,42 (44,569)	54,64 (65,136)
95 %-KI ^a	89,22; 747,18	0,00; 142,19	0,00; 85,19	15,28; 94,00
Median	336,00	35,30	23,15	33,80

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
Min; Max	148,0; 820,0	9,8; 218,0	2,5; 123,0	2,5; 218,0
Veränderung von Baseline bis Woche 24^c				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	3,13 (242,721)	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-397,72 (455,249)
Median	11,0	-161,20	-288,70	-254,5
Min; Max	-374,0; 346,0	-486,4; -18,8	-1467,0; -17,2	-1467,0; -17,2
p-Wert ^b	–	–	–	0,0285
Schätzer ^a	–	–	–	-302,05
95 %-KI ^a	–	–	–	-626,40; -59,20
FA-Set exklusive Patient 009-01-09^d				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	410,00 (299,439)	323,50 (254,057)	602,68 (660,123)	452,35 (484,587)
95 %-KI ^a	38,20; 781,80	88,54; 558,46	0,00; 1295,44	159,52; 745,19
Median	275,00	171,00	318,50	267,00
Min; Max	196,0; 906,0	34,5; 673,0	28,8; 1590,0	28,8; 1590,0
Woche 6				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	479,20 (403,688)	24,36 (18,930)	11,09 (10,084)	18,24 (16,401)
95 %-KI ^a	0,00; 980,44	6,86; 41,87	0,50; 21,67	8,32; 28,15
Median	283,00	19,40	8,45	16,60
Min; Max	132,0; 1100,0	4,3; 50,2	2,5; 27,6	2,5; 50,2
Veränderung von Baseline bis Woche 6				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	69,20 (118,877)	-299,14 (238,262)	-591,60 (651,989)	-434,12 (478,051)
95 %-KI ^a	-78,41; 216,81	-519,49; -78,78	-1275,82; 92,62	-723,00; -145,23
Median	16,00	-166,15	-308,51	-250,40
Min; Max	-67,0; 195,0	-622,8; -30,2	-1562,4; -25,9	-1562,4; -25,9
p-Wert ^b	–	–	–	0,0009
Schätzer ^a	–	–	–	-422,50
95 %-KI ^a	–	–	–	-515,52; -329,49
Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	295,45 (210,744)	43,83 (45,658)	19,58 (13,095)	32,64 (35,667)
95 %-KI ^a	0,00; 630,79	1,61; 86,06	5,84; 33,32	11,09; 54,19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
Median	258,00	22,50	25,05	23,80
Min; Max	83,8; 582,0	3,3; 133,0	2,5; 33,0	2,5; 133,0
Veränderung von Baseline bis Woche 12				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	9,45 (92,381)	-279,67 (218,538)	-583,11 (650,414)	-419,71 (474,273)
95 %-KI ^a	-137,55; 156,45	-481,78; -77,55	-1265,67; 99,46	-706,31; -133,11
Median	22,50	-167,66	-292,55	-243,20
Min; Max	-115,2; 108,0	-604,1; -22,5	-1557,0; -26,3	-1557,0; -22,5
p-Wert ^b	–	–	–	0,0059
Schätzer ^a	–	–	–	-408,52
95 %-KI ^a	–	–	–	-501,54; -315,50
Woche 24				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	485,75 (251,352)	68,54 (79,632)	38,42 (44,569)	54,64 (65,136)
95 %-KI ^a	85,79; 885,71	0,00; 142,19	0,00; 85,19	15,28; 94,00
Median	434,00	35,30	23,15	33,80
Min; Max	255,0; 820,0	9,8; 218,0	2,5; 123,0	2,5; 218,0
Veränderung von Baseline bis Woche 24^c				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	-4,64 (270,534)	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-397,72 (455,249)
Median	-20,00	-161,20	-288,70	-254,50
Min; Max	-374,0; 346,0	-486,4; -18,8	-1467,0; -17,2	-1467,0; -17,2
p-Wert ^b	–	–	–	0,0754
Schätzer ^a	–	–	–	-302,90
95 %-KI ^a	–	–	–	-782,00; 2,80
<p>Baseline ist definiert als letzter aufgenommener Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>Die Normwerte für PLP liegen für 5- bis 18-Jährige bei 5,74 - 61,15 ng/ml und für über 18-Jährige bei 2,81 – 26,70 ng/ml.</p> <p>a: Schätzer und Konfidenzintervall wurden mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.</p> <p>b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.</p> <p>c: Patienten, für die sowohl die Screening- als auch Baseline-Ergebnisse fehlen, werden von der Analyse ausgeschlossen. Fehlende Werte zum Zeitpunkt Woche 24 werden durch die LOCF-Methode imputiert.</p> <p>d: Patient 009-01-09 wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte, und aufgrund dessen zu Baseline eine erhöhte PPI-Konzentration aufwies.</p>				

In Tabelle 4-27 ist die PLP-Konzentration und die Veränderung der PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline dargestellt. Ein Rückgang der PLP-Konzentration (FA-Set) wurde in allen AA-Behandlungsgruppen bereits sechs Wochen nach Behandlungsbeginn festgestellt. Die Veränderung der kombinierten Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ist mit einem p-Wert von 0,0003 deutlich und zeugt von enormen Effekten bereits zu Beginn der Therapie mit AA. Der durchschnittliche Rückgang der mit 2,1 mg/kg/Woche AA-behandelten Gruppe liegt bei -299,14 ng/mL (SD = 238,262 ng/mL, Median = -166,15 ng/mL), der mit 3,5 mg/kg/Woche behandelten Gruppe bei -591,60 ng/mL (SD = 651,989 ng/mL, Median = -308,51 ng/mL) und bei der kombinierten Gruppe ist ein Rückgang von -434,12 ng/mL (SD = 478,051 ng/mL, Median = -250,40 ng/mL) zu verzeichnen. Alle behandelten Gruppen zeigten eine Normalisierung der PLP-Konzentration zu diesem Zeitpunkt (die Normwerte für PLP liegen für 5- bis 18-Jährige bei 5,74 bis 61,15 ng/ml und für über 18-Jährige bei 2,81 bis 26,70 ng/ml). In der Kontrollgruppe hingegen lag die durchschnittliche Veränderung der PLP-Konzentration nach 6 Wochen bei 65,67 ng/mL (SD = 106,678 ng/mL, Median = 32,00 ng/mL) (siehe Tabelle 4-27). Die PLP-Konzentration blieb von Woche 6 bis Woche 24 bei den mit AA behandelten Patienten konstant reduziert. Im Gegensatz dazu blieb die PLP-Konzentration bei den nicht mit AA behandelten Patienten bis zur Woche 24 erhöht. In der Primäranalyse (LOCF in dem FA-Set inklusive Patient 009-01-09) wiesen die Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe eine durchschnittliche Reduktion der PLP-Konzentration in Woche 24 von -397,72 ng/mL (455,249 Median = -254,5 ng/mL) im Vergleich zu einem mittleren Anstieg von 3,13 ng/mL (SD = 242,721 ng/mL, Median = 11,0 ng/mL) in der Kontrollgruppe auf. Der Unterschied zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant (Schätzer = -302,05, 95 %-KI = [-646,4, -59,2], p = 0,0285) (siehe Tabelle 4-27). Unter Ausschluss des Patienten 009-01-09 aus dem FA-Set konnte mittels LOCF-Analyse ebenfalls eine Verringerung der PLP-Konzentration in der AA-Behandlungsgruppe gezeigt werden (Woche 12: p = 0,0059, Woche 24: p = 0,0754) (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration aus RCT (PTP) mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach MOCG-Analyse: FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09

ENB-009-10 Plasma PLP- Konzentration (ng/ml)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
FA-Set				
Veränderung von Baseline bis Woche 24^a				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	45,17 (239,952)	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-397,72 (455,249)
95 %-KI ^c	-206,65; 296,98	-436,42; -73,50	-1219,12; 90,59	-672,82; -122,61
Median	89,50	-161,20	-288,70	-254,50
Min; Max	-374,0; 346,0	-486,4; -18,8	-1467,0; -17,2	-1467,0; -17,2
P-Wert ^b	–	0,0221	0,0411	0,0092

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma PLP- Konzentration (ng/ml)	Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Alle mit AA behandelten Patienten
Schätzer ^c	–	-279,90	-393,00	-364,00
95 %-KI ^c	–	-592,00; -62,00	-1447,00; -59,20	-626,40; -101,60
FA-Set exklusive Patient 009-01-09^d				
Veränderung von Baseline bis Woche 24^a				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	45,80 (268,269)	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-397,72 (455,249)
95 %-KI ^c	-287,30; 378,90	-436,42; -73,50	-1219,12; 90,59	-672,82; -122,61
Median	137,00	-161,20	-288,70	-254,50
Min; Max	-374,0; 346,0	-486,4; -18,8	-1467,0; -17,2	-1467,0; -17,2
P-Wert ^b	–	0,0480	0,0823	0,0264
Schätzer ^c	–	-298,20	-414,15	-364,80
95 %-KI ^c	–	-595,00; -62,00	-1582,20; 51,10	-782,00; -81,00
<p>Die Normwerte für PLP liegen für 5- bis 18-Jährige bei 5,74 - 61,15 ng/ml und für über 18-Jährige bei 2,81 – 26,70 ng/ml.</p> <p>a: Patienten, für die sowohl die Screening- als auch Baseline-Ergebnisse fehlen, werden von der Analyse ausgeschlossen. Fehlende Werte zum Zeitpunkt Woche 24 werden durch die MOCG-Methode imputiert.</p> <p>b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.</p> <p>c: Schätzer und Konfidenzintervall wurden mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.</p> <p>d: Patient 009-01-09 wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte, und aufgrund dessen zu Baseline eine erhöhte PPI-Konzentration aufwies.</p>				

Wurden die fehlenden Werte in der Sensitivitätsanalyse mit den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe (MOCG) ersetzt ($p < 0,05$), konnte eine signifikante Reduktion des PLP-Wertes in Woche 24, verglichen mit der Kontrollgruppe, gezeigt werden. Dies galt sowohl für das FA-Set als auch das FA-Set exklusive Patient 009-01-09 (siehe Tabelle 4-28). Der Unterschied zwischen der LOCF- und MOCG-Analyse basiert auf dem hinzugezogenen Wert für einen Patienten der Kontrollgruppe, für den kein PLP-Messwert für Woche 24 vorlag (LOCF = 83,8 ng/mL vs. MOCG = 336,00 ng/mL).

In Abbildung 4-7 ist der Effekt der AA-Behandlung auf die Konzentration von Plasma-PLP graphisch dargestellt. Man sieht, dass bereits nach 6 Wochen der AA-Behandlung, die Konzentration von PLP im Blut deutlich verringert ist und bis zur Woche 24 in den Behandlungsgruppen deutlich reduziert ist im Gegensatz zur Kontrollgruppe.

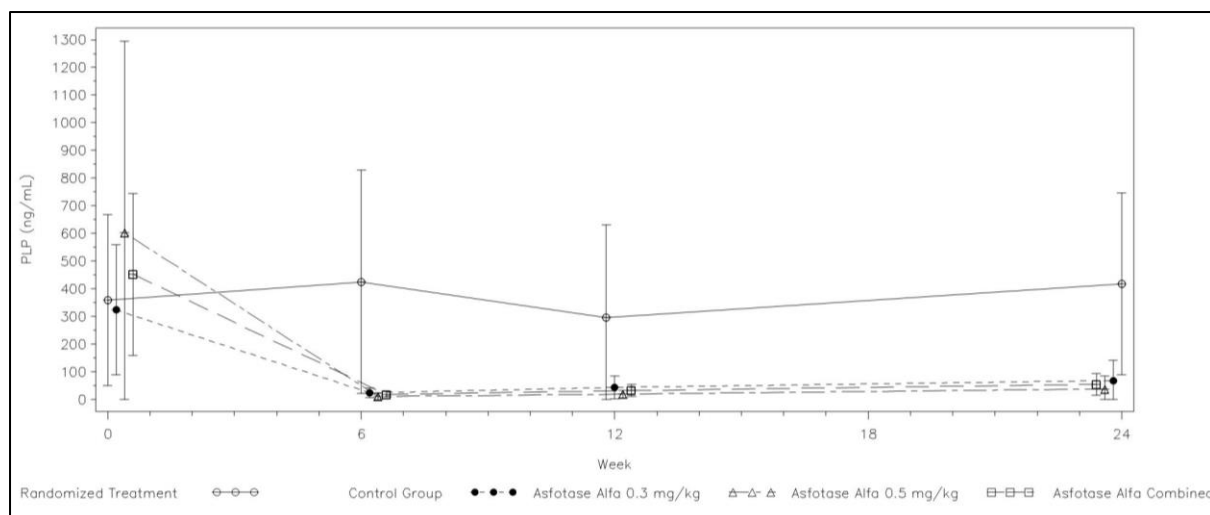


Abbildung 4-7: Mittelwert der PLP-Konzentration über die Zeit der PTP – FA-Set.

Die Normwerte für PLP liegen für 5- bis 18-Jährige bei 5,74 - 61,15 ng/ml und für > 18-Jährige bei 2,81 - 26,70 ng/ml. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95 % Konfidenzintervalle für den Mittelwert. Durchgängige Linie (—)/weiße Kreise: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarze Kreise: 0,3 mg/kg AA; gemischte Linie (— — —)/weiße Dreiecke: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— — —)/weiße Quadrate: kombinierte AA-Behandlung

Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration zur Baseline während AA-Behandlung (ETP)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Plasma-PLP -Konzentration aus der RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set und FA-Set exklusive Patient 009-01-09

ENB-009-10: Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche ^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
FA-Set [FA-Set exklusive Patient 009-01-09]^c				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	362,47 (273,488) [405,36 (282,305)]	323,50 (254,057)	602,68 (660,123)	423,97 (423,284) [439,30 (430,093)]
95 %-KI ^d	75,46; 649,47 [54,83; 755,89]	88,54; 558,46	0,00; 1295,44	219,95; 627,98 [225,42; 653,18]
Median	295,50 [336,00]	171,00	318,50	267,00 [301,50]
Min; Max	83,8; 820,0 [83,8; 820,0]	34,5; 673,0	28,8; 1590,0	28,8; 1590,0 [28,8; 1590,0]
24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)				
n	5	7	6	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe^a (Behandlung mit AA)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^b
	[4]			[17]
Mittelwert (SD)	158,80 (149,693) [165,25 (172,046)]	68,54 (79,632)	38,42 (44,569)	83,57 (102,820) [80,66 (105,219)]
95 %-KI ^d	0,00; 344,67 [0,00; 439,01]	0,00; 142,19	0,00; 85,19	32,44; 134,70 [26,57; 134,76]
Median	118,00 [100,35]	35,30	23,15	39,85 [38,40]
Min; Max	41,3; 419,0 [41,3; 419,0]	9,8; 218,0	2,5; 123,0	2,5; 419,0 [2,5; 419,0]
Veränderung von Baseline bis 24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)				
n	5 [4]	7	6	18 [17]
Mittelwert (SD)	-112,16 (118,018) [-136,45 (120,986)]	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-318,39 (408,526) [-336,24 (413,803)]
95 %-KI ^d	-258,70; 34,38 [-328,97; 56,07]	-436,42; -73,50	-1219,12; 90,59	-521,55; -115,24 [-549,00; -123,48]
Median	-113,0 [-125]	-161,20	-288,70	-149,10 [-161,20]
Min; Max	-294,7; -1,1 [-294,7; -1,1]	-486,4; -18,8	-1467,0; -17,2	-1467,0; -1,1 [1467,0; -1,1]
48 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	6	5	17 [16]
Mittelwert (SD)	121,05 (129,986) [116,06 (144,684)]	115,50 (134,738)	111,78 (89,658)	116,36 (113,921) [114,51 (117,393)]
95 %-KI ^d	0,00; 257,46 [0,00; 295,71]	0,00; 256,90	0,46; 223,10	57,79; 174,94 [51,96; 177,07]
Median	83,45 [42,90]	74,85	107,00	96,10 [74,85]
Min; Max	16,0; 364,0 [16,0; 364,0]	6,3; 367,0	15,9; 223,0	6,3; 367,0 [6,3; 367,0]
Veränderung von Baseline bis 48 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	6	5	17 [16]
Mittelwert (SD)	-241,42 (250,151) [-289,30 (247,029)]	-235,25 (191,582)	-593,38 (605,246)	-342,76 (387,839) [-364,06 (390,157)]
95 %-KI ^d	-503,93; 21,10 [-596,03; 17,43]	-436,31; -34,20	-1344,89; 158,13	-542,17; -143,35 [-571,96; -156,16]
Median	-190,05	-182,50	-336,0	-210,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche ^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
	[-212,10]			[-211,05]
Min; Max	-696,0; -2,0 [-696,0; -2,0]	-519,0; -28,2	-1411; -12,9	-1411,0; -2,0 [-1411,0; -2,0]
96 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	58,25 (67,030) [59,82 (74,818)]	22,23 (23,929)	18,05 (11,691)	32,29 (42,525) [31,28 (43,525)]
95 %-KI ^d	0,00; 128,59 [0,00; 152,72]	0,10; 44,37	5,78; 30,32	11,79; 52,78 [9,64; 52,93]
Median	35,70 [25,70]	6,71	17,30	21,90 [20,05]
Min; Max	13,8; 192,0 [13,8; 192,0]	2,7; 55,4	4,5; 31,8	2,7; 192,0 [2,7; 192,0]
Veränderung von Baseline bis 96 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-304,22 (256,746) [-345,54 (263,801)]	-301,27 (252,632)	-584,63 (654,868)	-391,68 (420,535) [-408,02 (426,477)]
95 %-KI ^d	-573,65; -34,78 [-673,09; -17,99]	-534,91; -67,62	-1271,87; 102,61	-594,37; -188,99 [(-620,10; -195,94)]
Median	-277,65 [-314,10]	-168,33	-293,50	-248,80 [-281,45]
Min; Max	-774,3; -58,1 [-774,3; -58,1]	-621,0; -31,6	-1573,6; -24,3	-1573,6; -24,3 [-1573,6; -24,3]
144 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	32,04 (36,481)	14,52 (12,165)	17,87 (11,141)	20,86 (21,799)
95 %-KI ^d	0,00; 77,3	1,75; 27,29	6,18; 29,57	9,65; 32,06
Median	19,40	13,83	13,60	14,10
Min; Max	8,70; 96,7	2,5; 30,1	5,2; 36,2	2,5; 96,7
Veränderung von Baseline bis 144 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	-373,32 (274,906)	-339,40 (256,442)	-584,81 (655,367)	-435,99 (432,083)
95 %-KI ^d	-714,66; -31,98	-608,52; -70,28	-1272,58; 102,96	-658,15; -213,83
Median	-314,70	-335,38	-298,70	-314,70
Min; Max	-805,9; -75,1	-642,9; -31,5	-1576,6; -23,6	-1576,6; -23,6
192 Wochen AA-Behandlung (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe^a (Behandlung mit AA)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^b
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	16,45 (6,873)	16,29 (13,975)	8,44 (3,905)	13,19 (9,354)
95 %-KI ^d	5,51; 27,39	0,00; 33,64	4,34; 12,54	8,01; 18,37
Median	13,50	14,10	8,89	12,10
Min; Max	12,1; 26,7	2,5; 38,4	3,9; 13,0	2,5; 38,4
Veränderung von Baseline bis 192 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	-357,25 (320,269)	-273,81 (227,439)	-594,24 (657,232)	-424,23 (461,279)
95 %-KI ^d	-866,87; 152,37	-556,21; 8,59	-1283,96; 95,48	-679,68; -168,78
Median	-282,00	-168,50	-308,77	-255,10
Min; Max	-807,9; -57,1	-557,5; -27,5	-1577,0; -24,9	-1577,0; -24,9
240 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	31,70 (19,784)	12,94 (6,858)	5,66 (2,799)	16,07 (15,735)
95 %-KI ^d	7,14; 56,26	4,42; 21,45	2,72; 8,60	7,69; 24,46
Median	29,50	15,20	5,43	9,60
Min; Max	8,8; 63,5	5,1; 19,3	2,5; 10,4	2,5; 63,5
Veränderung von Baseline bis 240 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	-373,66 (294,220)	-277,16 (231,919)	-597,02 (657,864)	-427,27 (449,092)
95 %-KI ^d	-739,98; -8,34	-565,13; 10,80	-1287,41; 93,36	-666,57; -187,96
Median	-306,50	-164,80	-312,48	-284,14
Min; Max	-811,2; -56,6	-557,7; -29,4	-1579,6; -25,4	-1579,6; -25,4
288 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	4,66 (NA)	10,55 (6,435)	8,59 (5,680)
95 %-KI ^d	–	NA; NA	0,00; 68,36	0,00; 22,70
Median	–	4,66	10,55	6,0
Min; Max	–	4,7; 4,7	6,0; 15,1	4,7; 15,1
Veränderung von Baseline bis 288 Wochen AA-Behandlung (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	-166,34 (NA)	-638,85 (884,096)	-481,35 (682,081)
95 %-KI ^d	–	NA; NA	-8582,13; 7304,43	-2175,73; 1213,04
Median	–	-166,34	-638,85	-166,34
Min; Max	–	-166,3; -166,3	-1264,0; -13,7	-1264,0; -13,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Plasma-PLP- Konzentration (ng/mL)	Kontrollgruppe ^a (Behandlung mit AA)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche ^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche ^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert ^b
Letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	39,02 (21,331) [36,74 (23,019)]	42,37 (41,576)	14,11 (8,961)	32,39 (29,826) [31,39 (30,360)]
95 %-KI ^d	16,63; 61,40 [8,16; 65,32]	3,91; 80,82	4,71; 23,52	18,01; 46,76 [16,29; 46,48]
Median	38,80 [27,20]	38,80	12,75	26,70 [23,80]
Min; Max	8,8; 63,5 [8,8; 63,5]	4,7; 127,0	4,8; 27,7	4,7; 127,0 [4,7; 127,0]
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6 [5]	7	6	19 [18]
Mittelwert (SD)	-323,45 (283,035) [-368,62 (291,262)]	-281,13 (233,855)	-588,57 (657,738)	-391,58 (424,123) [-407,91 (430,227)]
95 %-KI ^d	-620,48; -26,42 [-730,27; -6,97]	-497,41; -64,85	-1278,82; 101,68	-596,00; -187,16 [-621,86; -193,97]
Median	-250,40 [-309,30]	-166,34	-301,78	-264,26 [-285,28]
Min; Max	-811,2; -56,6 [-811,2; -56,6]	-546,0; -20,0	-1569,1; -13,7	-1569,1; -13,7 [-1569,1; -13,7]
<p>Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe beginnt die AA-Behandlung zu Beginn der ETP, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP. Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor dem Zeitpunkt der ersten AA-Gabe. Der Baseline-Wert der bis Studienwoche 24 nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe entspricht dem letzten Messwert vor Behandlungsbeginn mit AA.</p> <p>Die Normwerte für PLP liegen für 5- bis 18-Jährige bei 5,74 - 61,15 ng/ml und für über 18-Jährige bei 2,81 – 26,70 ng/ml.</p> <p>a: In der ETP haben alle Patienten 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP erhalten, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.</p> <p>b: Die kombinierte Gruppe besteht aus den Patienten von „Kontrollgruppe“, „AA 2,1 mg/kg/Woche“ und „AA 3,5 mg/kg/Woche“.</p> <p>c: Angaben in eckigen Klammern entsprechen der Analyse des FA-Sets exklusive Patient 009-01-09. Dieser wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte, und aufgrund dessen zu Baseline eine erhöhte PPI-Konzentration aufwies. Falls nicht angegeben, waren für diesen Zeitpunkt keine Werte für Patient 009-01-09 vorhanden.</p> <p>d: Das Konfidenzintervall wurde mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.</p>				

In Tabelle 4-29 ist die Plasma-PLP-Konzentration und die Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline im Verlauf der ETP dargestellt. Nach Beginn der AA-

Behandlung der Kontrollgruppe in der ETP, die während der PTP keine Behandlung erhalten hatten, war bei diesen Patienten ebenfalls ein Rückgang der PLP-Konzentration zu beobachten, ähnlich dem der AA-Behandlungsgruppe in den ersten 24 Wochen. Nach 24 Wochen AA-Behandlung lag die mittlere Verringerung der PLP-Konzentration in der Kontrollgruppe bereits bei -112,16 ng/mL (SD = 118,018, Median = -113,0 ng/mL). Diese Verringerung war sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe, die alle Patienten darstellt, über die gesamte Behandlungszeit stabil. Die durchschnittliche Verringerung von Baseline zur letzten Behandlung betrug -323,45 ng/mL (SD = 283,035 ng/mL, Median = -250,40 ng/mL) in der Kontrollgruppe und -391,58 ng/mL (SD = 424,123 ng/mL, Median = -264,26 ng/mL) für alle Patienten (kombinierte AA-Behandlungsgruppe). Zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung lag die Plasma-PLP-Konzentration im Mittel bei 32,39 (SD = 29,826 ng/mL, Median = 26,70 ng/ml). Bei Ausschluss des Patienten 009-01-09 betrug die durchschnittliche Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration -407,91 ng/mL (SD = 430,227 ng/mL, Median = -285,28 ng/mL), sodass die mittlere Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung bei 31,39 ng/mL (SD = 30,360 ng/mL, Median = 23,80 ng/mL) lag (kombinierte AA-Behandlungsgruppe) (siehe Tabelle 4-29).

In Abbildung 4-8 sind die Mittelwerte der PLP-Konzentration über die Behandlungszeit dargestellt. Es zeigt sich ein stabiler Rückgang des ALP-Substrats PLP im Blut der Patienten nach Behandlung über die Zeit. Diese Beobachtungen unterstützen die biologische Wirksamkeit von AA.

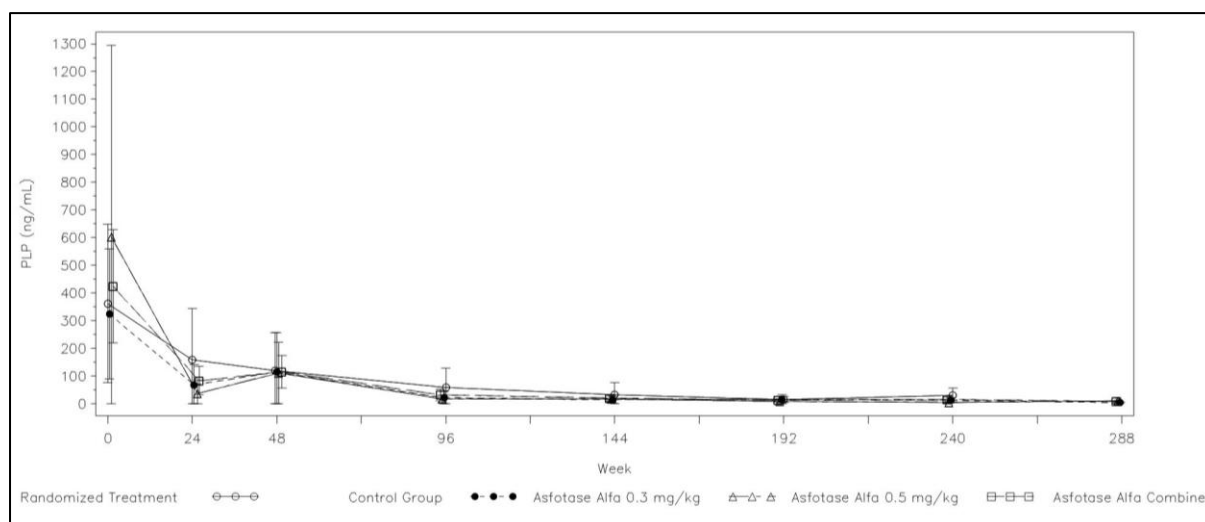


Abbildung 4-8: Mittelwert der PLP-Konzentration über die Zeit der ETP – FA-Set. Die Normwerte für PLP liegen für > 5 - 18-Jährige bei 5,74 - 61,15 ng/ml und für > 18-Jährige bei 2,81 - 26,70 ng/ml. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95 % Konfidenzintervalle für den Mittelwert. Für Patienten der in der PTP nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe stellt in dieser Graphik der Zeitpunkt Woche 0 den Baseline Wert der Prä-Behandlung zur Studienwoche 24 dar. Dementsprechend zeigen die Wochen 24, 48, 96, 144, 192 und 240 die Ergebnisse der Behandlung mit AA zu Studienwoche 48, 72, 120, 168, 216, 264. Die Patienten dieser Gruppe wurden für 240 Wochen mit AA behandelt. Durchgängige Linie (—)/weiße Kreise: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarze Kreise:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

0,3 mg/kg AA; durchgängige Linie (—)/weiße Dreiecke: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— —)/weiße Quadrate: kombinierte AA-Behandlung.

Zusammenfassend wird deutlich, dass durch die Behandlung mit AA, dem Enzyersatz der natürlichen TNSALP, ein konstanter Rückgang der Enzymsubstrate PPi und PLP im Blut der Patienten erreicht wurde. Dieser Rückgang zeigte sich bereits nach 6 Wochen AA-Behandlung (PTP) und blieb im Laufe der gesamten AA-Behandlung der Patienten stabil. Es kann also davon ausgegangen werden, dass im Laufe der hier untersuchten Behandlungszeit von bis zu 288 Wochen ein stabiler und permanent aktiver Enzyersatz etabliert werden konnte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Verbesserung der Knochenmineralisierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung vom Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung.

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	Ein Endpunkt der Studie ENB-009-10 war die Verbesserung der Knochenmineralisierung/Rachitisschwere. Der Endpunkt wurde mit RGI-C, RSS, DXA sowie einer Beckenkambbiopsie erhoben.
	<u>Röntgenaufnahmen</u> Aufnahmen des Skeletts erfolgten, um Veränderungen in HPP-bedingter Osteomalazie, Osteopenie und weiteren Skelett-Anomalien zu detektieren. Es erfolgten Aufnahmen des lateralen Schädels, der lateralen Brustwirbelsäule, der lateralen Lendenwirbelsäule, der hinteren und vorderen Hand/Handgelenk, der hinteren und vorderen Pelvis, des hinteren und vorderen Femurs, der hinteren und vorderen Tibia/Fibula und dem bilateralen hinteren und vorderen Fuß. Für Erwachsene wurden Aufnahmen gemacht, die zur Detektion von Frakturen und Skelett-Anomalien dienen, wobei für die unter 18-jährigen Patienten RGI-C

und RSS erhoben wurden. Die Aufnahmen erfolgten zeitlich flexibel am Tag der definierten Visiten.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) -Skala

Beim RGI-C handelt es sich um ein Instrument, das spezifisch für die Erfassung von Veränderungen der radiologischen Manifestation von HPP im Skelett von Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern mit Krankheitsbeginn im Kindes- und Jugendalter von einem Expertenpanel entwickelt und validiert wurde. Die Verbesserung der Rachitis-Symptome wurde durch die Verwendung der 7-stufigen Ratingskala RGI-C bestimmt. Mit Hilfe der RGI-C Skala können die häufigsten HPP-Manifestationen im Skelett, wie z.B. den Handgelenken, Knien und dem Brustkorb, bewertet werden.

Erläuterung der 7-stufigen Skala:

- 3: starke Verschlechterung der mit HPP-assoziierten Rachitis
- 2: mittelstarke Verschlechterung der mit HPP-assoziierten Rachitis
- 1: minimale Verschlechterung der mit HPP-assoziierten Rachitis
- 0: keine Veränderung
- +1: minimale Rückbildung der mit HPP-assoziierten Rachitis
- +2: deutliche Rückbildung der mit HPP-assoziierten Rachitis
- +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP-assoziierten Rachitis



Durchführung

Die Anfertigung radiologischer Aufnahmen des Skeletts geschah nach Anforderungen des Studienprotokolls. Zur Ermittlung des RGI-C wurden nur Aufnahmen von Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt jünger als 18 Jahre alt waren, herangezogen. Falls die Aufnahmen zeigten, dass sich die Wachstumsfugen an Handgelenken und Knien schon geschlossen hatten, wurden die Aufnahmen dieses Patienten nicht zur Ermittlung des RGI-C herangezogen. Die Aufnahmen wurden unabhängig von drei pädiatrischen Radiologen ausgewertet. Den Auswertern wurden von jedem Messzeitpunkt Bildpaare von jedem Patienten in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter waren hinsichtlich der Patienten sowie der Behandlung verblindet, da in den ersten 24 Wochen noch eine zeitgleiche Kontrollgruppe existierte. Die Auswerter wussten, welche der radiologischen Aufnahmen des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich der nachfolgenden Zeitpunkte und weitere Informationen über die Patienten verblindet. Außerdem kannten sie die Bewertungen der anderen Radiologen nicht. Die Messung erfolgte innerhalb der PTP zur Baseline und zur Woche 24, in der ETP zu Woche 48 und danach alle 6 Monate. Falls die Patienten nicht zur Untersuchung 3 Monate vor Studienende anwesend waren, erfolgte eine ergänzend festgelegte Enduntersuchung.

Die Begutachtung der Röntgenaufnahmen erfolgte in den Studien unabhängig und verblindet, mit Ausnahme der initialen Begutachtung zu Studienbeginn. Alle Gutachter bestimmten im Vergleich zu den Baseline-Aufnahmen den RGI-C-Score für jeden Messzeitpunkt der Post-Baseline-Aufnahmen. Der Mittelwert der drei Gutachten wurde für jede Bewertung der Röntgenbilder als Gesamtergebnis berichtet.

Thacher Rickets Severity Score (RSS)

Die RSS wurde ursprünglich von Dr. Thacher entwickelt, um die ernährungsbedingte Rachitis anhand des Ausmaßes des metaphysären Ausfransens und der Becherung an Knien und Handgelenken sowie den Anteil der betroffenen Wachstumsplatten zu beurteilen (76). Mit Hilfe des RSS und der Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie kann die Rachitis-Schwere anhand einer absoluten 10-Punkte Skala bewertet werden. Dieser RSS-Wert setzt sich aus dem Handgelenk-Score (maximal 4 Punkte) und dem Knie-Score (maximal 6 Punkte) zusammen. Ein Gesamtwert von 10 entspricht einer schweren Rachitis, ein Wert von 0 keiner Rachitis.

Durchführung

Bei Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt jünger als 18 Jahre alt waren, wurden radiographische Aufnahmen des Skeletts nach den Protokollanforderungen angefertigt und unabhängig von einem zentralen Gutachter, der die RSS entwickelt hat, ausgewertet. Dem Auswerter wurden die Aufnahmen für jeden Patienten zu jedem Messpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Der Auswerter war hinsichtlich des Patienten sowie des Messzeitpunktes verblindet.

Die Röntgenaufnahmen wurden vor und 24 Wochen nach Therapieeinleitung innerhalb der primären Behandlungsphase von den Handgelenken und Knien erstellt. Der letzte 6-Monatsbesuch der Patienten wurde als das Ende ihrer Studienbesuche betrachtet. Falls die Patienten nicht zur Untersuchung 3 Monate vor Studienende anwesend waren, erfolgte eine ergänzend festgelegte Enduntersuchung.

Statistische Auswertung:

Die Messwerte der adoleszenten Patienten im Studienverlauf werden gelistet.

Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

DXA-Messungen (=Dual Energy X-Ray Absorptiometry) gelten als wichtigster prädiktiver Faktor für Knochenfrakturen in der Zukunft (83).

Durchführung

DXA-Messungen wurden zur Baseline sowie zu den geforderten Zeitpunkten durchgeführt (Baseline, Woche 24, Woche 48 und danach alle 24 Wochen der letzte Zeitpunkt laut Protokoll war an Woche 240). Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde vorab ein Schwangerschaftstest durchgeführt und diese Patienten nur mit DXA untersucht, sofern der Schwangerschaftstest negativ war.

Es wurden die Veränderungen von Baseline zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten in Bezug auf Knochenmineralisierungsgehalt (g) und -dichte (g/cm^2) sowie Z- und T-Scores berechnet. Die DXA-Messungen erfolgten sowohl im gesamten Körper als auch in einzelnen Regionen (Lendenwirbel, Hüfte).

Statistische Auswertung

Der statistische Vergleich zwischen den Kontrollpatienten und der kombinierten AA-Kohorte bis Woche 24 wurde analog zum Endpunkt „Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen“ berechnet:

Alle Wirksamkeitsanalysen dieses Endpunkts wurden mit den Daten des Full Analysis (FA)-Set durchgeführt, welches aus allen 19 Patienten (100,0 %) bestand. Wenn es vermerkt ist, wurden diese Analysen mit dem Per Protocol (PP)-Set wiederholt, welches aus 17 (89,5 %) Patienten bestand. Zusätzliche Analysen wurden mit dem FA-Set durchgeführt, aus dem ein Patient 009-01-09 ausgeschlossen wurde, der eine hohe Dosis Vitamin D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPi- und PLP-Werte eingenommen hatte (Kontrollgruppe, n=5). Dieser Patient hatte erhöhte Baseline PPi Werte nach der Einnahme von Vitamin D.

Die Analyse der Daten wurde mit einem Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test), unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,05, durchgeführt, bezogen auf die Veränderung zum Baselinewert der Woche 24.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Tetracyclin-markierte transiliakale Beckenkammbiopsien wurden durchgeführt zur Messung der Osteomalazie der HPP-Patienten. Bei Patienten, die in der Kontrollgruppe randomisiert waren, wurde beim Screening sowie in Woche 24 Beckenkammbiopsien durchgeführt,

danach erhielten die Patienten eine AA-Behandlung. Bei Patienten, die bereits während der primären Behandlungsphase in der aktiven Behandlungsgruppe waren, wurde zu Baseline und in Woche 48 eine Beckenkammbiopsie durchgeführt. Von Patienten, die sich bereits einer Knochenbiopsie in der Studie ENB-001-08 unterzogen hatten, konnte diese Proben verwendet werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt, war dieser positiv, wurde bei den Frauen keine Beckenkammbiopsie durchgeführt.

Die Biopsien fanden nach den Funktionstests und vor Verabreichung der Studienmedikation statt und wurden von einem zentralen Labor ausgewertet. Die Ergebnisse werden berichtet als Rohwerte sowie als Veränderung im Vergleich zu den Baselinewerten. Die Ergebnisse beinhalten das Osteoidvolumen in Bezug auf das Knochenvolumen in Prozent, sowie die Stärke des Osteoids in μm .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ENB-009-10 ETP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden alle a priori-definierten Analysen durchgeführt und berichtet, daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Es konnten nicht alle Patienten in die RSS- und RGI-C-Analysen eingeschlossen werden, da diese Testverfahren nur für Patienten unter 18 Jahre entwickelt wurden. Daher ist für diese Analysen eine geringe Stichprobengröße zu vermerken. Insgesamt wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Verbesserung der Knochenmineralisierung als hoch eingeschätzt.

Die Auswertung der Veränderungen in der Knochenmineralisierung wurden nach einer 48-wöchigen AA-Behandlung verglichen mit den Daten der Kontrollgruppe, nach 24 Wochen, da diese Patienten im Anschluss ebenfalls mit AA behandelt wurden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

RGI-C und RSS

RGI-C-Score

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Knochenmineralisierung mittels RGI-C-Score pro Patient bei adolescenten Patienten – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

Patient	Kontrollgruppe			Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche
	009-01-05	009-01-09	009-02-02	009-01-08	009-02-01	009-02-03
Woche 24	1	1	1	0,33	0	0,33
Woche 48	0,67	0,33	1,33	0,33	0	1
Woche 72	1	0,33	1,33	0,33	0	0,33
Woche 96	1	1,67	1,67	0,33	0,33	0,67
Woche 144	NA	NA	1,67	NA ^a	NA	NA
Woche 168	2	NA	1,67	NA ^a	0,67	1
Woche 192	2	NA	2,33	NA ^a	1	1,5
Woche 216	NA	NA	NA		NA	NA
Woche 240	1,667	NA	2		NA	2,667
Woche 264	NA	NA	2,667		NA	1
Woche 288	2	NA	NA		NA	NA

Bei Patienten der Kontrollgruppe, sind die RGI-C-Ergebnisse der Woche 24 vor Einleitung der AA-Behandlung. Woche 48 repräsentiert 24 Wochen AA-Behandlung; Woche 72 repräsentiert 48 Wochen AA-Behandlung; Woche 96 repräsentiert 72 Wochen AA-Behandlung; Woche 144 repräsentiert 120 Wochen AA-Behandlung; Woche 168 repräsentiert 144 Wochen AA-Behandlung; Woche 192 repräsentiert 168 Wochen AA-Behandlung; Woche 216 repräsentiert 192 Wochen AA-Behandlung; Woche 240 repräsentiert 216 Wochen AA-Behandlung; Woche 264 repräsentiert 240 Wochen AA-Behandlung und Woche 288 repräsentiert 264 Wochen AA-Behandlung. Die Werte stellen den durchschnittlichen Score der Bewertung durch drei individuelle Radiologen dar.

a: Der Patient hat die Studie abgebrochen und wurde bei dem Termin nicht behandelt.

Eine Übersicht über die RGI-C-Scores der Patienten ist in Tabelle 4-32 dargestellt. Insgesamt wurden sechs adolescenten Patienten mittels RGI-C bewertet. Patienten, die in den Röntgenaufnahmen spezifische Anomalien der Knochen zum Zeitpunkt Baseline aufwiesen, zeigten eine moderate und kontinuierliche Verbesserung des RGI-C nach der Behandlung mit AA. Die Ergebnisse zeigten Tendenzen zu einer Verbesserung im Laufe der Behandlung, dies allerdings bei einem geringen Stichprobenumfang.

RSS-Score

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Knochenmineralisierung mittels RSS pro Patient bei adoleszenten Patienten – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

Patient	009-01-05	009-01-09	009-02-02
Baseline PTP	8,5	5,5	3
Woche 24 PTP	7,5	5,5	1,5
Woche 48 ETP	6,5	4,5	1
Woche 72 ETP	6	4,5	1,5
Woche 96 ETP	6	5	NA
Woche 120 ETP	4,5	2,5	NA
Woche 144 ETP	3	NA	NA
Woche 192 ETP	2,5	NA	NA
Woche 216 ETP	NA	NA	NA
Woche 240 ETP	NA	NA	0
Woche 264 ETP	NA	NA	NA
Woche 288 ETP	2,5	NA	NA

Baseline ist definiert als letzter aufgenommener Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. RSS Ergebnisse der Woche 24 sind vor Einleitung der AA-Behandlung; Woche 48 repräsentiert 24 Wochen AA-Behandlung; Woche 72 repräsentiert 48 Wochen AA-Behandlung; Woche 96 repräsentiert 72 Wochen AA-Behandlung; Woche 120 repräsentiert 96 Wochen AA-Behandlung; Woche 144 repräsentiert 120 Wochen AA-Behandlung; Woche 192 repräsentiert 168 Wochen AA-Behandlung; Woche 216 repräsentiert 192 Wochen AA-Behandlung; Woche 240 repräsentiert 216 Wochen AA-Behandlung; Woche 264 repräsentiert 240 Wochen AA-Behandlung; Woche 288 repräsentiert 264 Wochen AA-Behandlung.

Drei adoleszente Patienten, die alle in der Kontrollgruppe waren, wurden mit dem RSS bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-33 individuell dargestellt. Da sich die adoleszenten Patienten noch im Wachstum befinden und sich damit im Zuge dieses Prozesses die Wachstumsfugen schließen, sind die RGI-C und RSS Scores nur bedingt zu interpretieren. Patienten, die in den Röntgenaufnahmen spezifische Anomalien der Knochen zum Zeitpunkt Baseline aufwiesen, zeigten über die Zeit eine moderate Verbesserung des RSS nach der Behandlung mit AA (nach Einleitung der AA-Behandlung nach den ersten 24 Wochen in der Kontrollgruppe, vergleiche Tabelle 4-33). Die Ergebnisse verbesserten sich kontinuierlich im Laufe der Behandlung und sanken bei allen Patienten zum Zeitpunkt der letzten Messung auf einen Score von 2,5 oder 0,0 im Vergleich zu 8,5 bzw. 5,5 oder 3,0 zu Beginn der Messung. 0 entspricht dabei einem Normalbefund bei Gesunden.

DXA

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Knochenmineralisierung gemessen mittels DXA (Knochenmineralisierungsdichte der Lendenwirbel – Z-Score) im Zeitverlauf (PTP/ETP) der Studie ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: Knochenmineral- dichte der Lendenwirbel Z-Score	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^a
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	5	12
Mittelwert (SD)	-0,40 (3,794)	0,60 (2,831)	1,30 (2,052)	0,89 (2,456)
95 %-KI ^c	-5,1; 4,3	-2,0; 3,2	-1,2; 3,8	-0,7; 2,5
Median	-2,40	-0,30	0,80	0,80
Min; Max	-4,1; 3,8	-3,2; 5,2	-1,5; 4,0	-3,2; 5,2
24 Wochen (PTP)				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	-0,42 (3,834)	0,83 (2,852)	1,73 (2,014)	1,25 (2,445)
95 %-KI ^c	-5,2; 4,3	-1,8; 3,5	-0,4; 3,8	-0,2; 2,7
Median	-2,50	0,00	1,90	1,10
Min; Max	-3,7; 3,9	-2,9; 5,3	-1,4; 4,4	-2,9; 5,3
Veränderung von Baseline zu 24 Wochen (PTP)				
n	5	7	5	12
Mittelwert (SD)	-0,02 (0,327)	0,23 (0,160)	0,22 (0,164)	0,23 (0,154)
95 %-KI ^c	-0,4; 0,4	0,1; 0,4	0,0; 0,4	0,1; 0,3
Median	0,00	0,30	0,30	0,30
Min; Max	-0,5; 0,4	0,0; 0,4	0,0; 0,4	0,0; 0,4
Schätzer	–	–	–	0,20
95 %-KI	–	–	–	-0,00; 0,50
p-Wert	–	–	–	0,1096
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^b				
n	5	7	5	17
Mittelwert (SD)	-0,42 (3,834)	0,60 (2,831)	1,30 (2,052)	0,51 (2,864)
95 %-KI ^c	-5,2; 4,3	-2,0; 3,2	-1,2; 3,8	-1,0; 2,0
Median	-2,50	-0,30	0,80	0,80
Min; Max	-3,7; 3,9	-3,2; 5,2	-1,5; 4,0	-3,7; 5,2
24 Wochen (ETP)				
n	5	7	6	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Knochenmineral- dichte der Lendenwirbel Z-Score	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^a
Mittelwert (SD)	-0,08 (3,683)	0,83 (2,852)	1,73 (2,014)	0,88 (2,790)
95 %-KI ^c	-4,7; 4,5	-1,8; 3,5	-0,4; 3,8	-0,5; 2,3
Median	-2,60	0,00	1,90	0,95
Min; Max	-3,0; 4,1	-2,9; 5,3	-1,4; 4,4	-3,0; 5,3
Veränderung von Baseline zu 24 Wochen (ETP)				
n	5	7	5	17
Mittelwert (SD)	0,34 (0,351)	0,23 (0,160)	0,22 (0,164)	0,26 (0,224)
95 %-KI ^c	-0,1; 0,8	0,1; 0,4	0,0; 0,4	0,1; 0,4
Median	0,20	0,30	0,30	0,30
Min; Max	-0,1; 0,7	0,0; 0,4	0,0; 0,4	-0,1; 0,7
48 Wochen (ETP)				
n	5	1	1	7
Mittelwert (SD)	0,38 (3,478)	-3,00 (NA)	-1,40 (NA)	-0,36 (3,141)
95 %-KI ^c	-3,9; 4,7	--	--	-3,3; 2,5
Median	-1,50	-3,0	-1,40	-1,50
Min; Max	-2,9; 4,2	-3,0; -3,0	-1,4; -1,4	-3,0; 4,2
Veränderung von Baseline zu 48 Wochen (ETP)				
n	5	1	1	7
Mittelwert (SD)	0,80 (0,430)	0,20 (NA)	0,10 (NA)	0,61 (0,474)
95 %-KI ^c	0,3; 1,3	--	--	0,2; 1,1
Median	0,80	0,20	0,10	0,50
Min; Max	0,3; 1,4	0,2; 0,2	0,1; 0,1	0,1; 1,4
96 Wochen (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	1,40 (3,358)	0,94 (3,122)	1,93 (2,088)	1,40 (2,707)
95 %-KI ^c	-3,9; 6,7	-1,9; 3,8	-0,3; 4,1	0,0; 2,8
Median	1,55	0,10	2,10	1,30
Min; Max	-1,8; 4,3	-3,2; 5,7	-1,2; 4,8	-3,2; 5,7
Veränderung von Baseline zu 96 Wochen (ETP)				
n	4	7	5	16
Mittelwert (SD)	1,00 (0,548)	0,34 (0,461)	0,42 (0,295)	0,53 (0,498)
95 %-KI ^c	0,1; 1,9	-0,1; 0,8	0,1; 0,8	0,3; 0,8
Median	1,00	0,40	0,50	0,50
Min; Max	0,4; 1,6	-0,4; 1,0	0,0; 0,8	-0,4; 1,6
144 Wochen (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Knochenmineral- dichte der Lendenwirbel Z-Score	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^a
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	1,13 (3,956)	-0,00 (2,922)	2,18 (2,165)	1,17 (2,898)
95 %-KI ^c	-5,2; 7,4	-3,6; 3,6	-0,1; 4,5	-0,4; 2,8
Median	1,15	-0,80	2,50	1,90
Min; Max	-2,4; 4,6	-3,6; 3,0	-1,2; 5,0	-3,6; 5,0
Veränderung von Baseline zu 144 Wochen (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	1,03 (0,310)	0,14 (0,627)	0,70 (0,464)	0,59 (0,592)
95 %-KI ^c	0,5; 1,5	-0,6; 0,9	0,1; 1,3	0,3; 0,9
Median	1,10	0,10	1,00	0,80
Min; Max	0,6; 1,3	-0,5; 1,0	0,1; 1,1	-0,5; 1,3
192 Wochen (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	1,13 (4,191)	2,22 (3,633)	2,10 (2,148)	1,88 (3,067)
95 %-KI ^c	-5,5; 7,8	-2,3; 6,7	-0,2; 4,4	0,2; 3,6
Median	1,15	3,10	2,50	3,10
Min; Max	-2,7; 4,9	-1,5; 6,9	-1,6; 4,6	-2,7; 6,9
Veränderung von Baseline zu 192 Wochen (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	1,03 (0,250)	0,68 (1,272)	0,60 (0,458)	0,75 (0,781)
95 %-KI ^c	0,6; 1,4	-0,9; 2,3	0,0; 1,2	0,3; 1,2
Median	1,05	0,60	0,60	0,80
Min; Max	0,7; 1,3	-1,2; 2,0	-0,1; 1,1	-1,2; 2,0
240 Wochen (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	1,08 (4,368)	2,44 (3,711)	1,60 (2,557)	1,75 (3,314)
95 %-KI ^c	-5,9; 8,0	-2,2; 7,0	-1,6; 4,8	-0,2; 3,7
Median	1,15	3,20	1,50	2,10
Min; Max	-3,0; 5,0	-1,4; 7,2	-2,1; 4,9	-3,0; 7,2
Veränderung von Baseline zu 240 Wochen (ETP)				
n	4	5	4	13
Mittelwert (SD)	0,98 (0,310)	0,90 (1,332)	0,30 (0,668)	0,74 (0,906)
95 %-KI ^c	0,5; 1,5	-0,8; 2,6	-0,8; 1,4	0,2; 1,3
Median	0,90	0,70	0,45	0,70
Min; Max	0,7; 1,4	-0,9; 2,4	-0,6; 0,9	-0,9; 2,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Knochenmineral- dichte der Lendenwirbel Z-Score	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche^a	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche^a	Mit AA behandelte Patienten kombiniert^a
288 Wochen (ETP)				
n	–	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	7,10 (NA)	3,20 (0,000)	4,50 (2,252)
95 %-KI ^c	–	--	--	-1,1; 10,1
Median	–	7,10	3,20	3,20
Min; Max	–	7,1; 7,1	3,2; 3,2	3,2; 7,1
Veränderung von Baseline zu 288 Wochen (ETP)				
n	–	1	1	2
Mittelwert (SD)	–	1,90 (NA)	0,80 (NA)	1,35 (0,778)
95 %-KI ^c	–	--	--	-5,6; 8,3
Median	–	1,90	0,80	1,35
Min; Max	–	1,9; 1,9	0,8; 0,8	0,8; 1,9
Letzte Messung (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	0,64 (3,943)	1,29 (3,883)	1,95 (2,245)	1,33 (3,277)
95 %-KI ^c	-4,3; 5,5	-2,3; 4,9	-0,4; 4,3	-0,3; 3,0
Median	-1,20	0,10	2,25	1,25
Min; Max	-3,0; 5,0	-3,8; 7,1	-1,8; 4,6	-3,8; 7,1
Veränderung von Baseline zur letzten Messung (ETP)				
n	5	7	5	17
Mittelwert (SD)	1,06 (0,288)	0,69 (1,238)	0,40 (0,418)	0,71 (0,841)
95 %-KI ^c	0,7; 1,4	-0,5; 1,8	-0,1; 0,9	0,3; 1,1
Median	1,00	0,40	0,50	0,70
Min; Max	0,7; 1,4	-0,9; 2,4	-0,3; 0,8	-0,9; 2,4
<p>Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. Der Studienbesuch wurde relativ zum Start der AA-Behandlung berechnet. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt die AA-Behandlung zum Start der ETP; bei Patienten der AA-Gruppen beginnt die Behandlung beim Start der PTP.</p> <p>a: In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP; danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.</p> <p>b: Für Patienten; die zunächst in der Kontrollgruppe waren; ist die Baselinemessung der ETP identisch mit der Messung „24 Wochen“ in der PTP,</p> <p>c: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.</p>				

Der Knochenmineralgehalt und die –dichte des Oberschenkelhalses, der Lendenwirbelsäule und des gesamten Skeletts wurden zur Baseline sowie den Zeitpunkten Woche 24, 48, 72, 96,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

144, 192, 240 und 288 gemessen und ausgewertet. Es konnten im Zeitverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit AA behandelten und den nicht mit AA behandelten Patienten hinsichtlich der Knochenmineraldichte des gesamten Skeletts festgestellt werden. Es wurden jedoch Effekte in Bezug auf die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel festgestellt. Bereits nach 24 Wochen Behandlung während der PTP verbesserte sich der Z-Score der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel für die kombinierte AA-Gruppe im Mittel im Vergleich zum Baseline-Wert um 0,23 (SD = 0,154, Median = 0,30). Dahingegen zeigte die Kontrollgruppe eine Veränderung um durchschnittlich -0,02 (SD = 0,327, Median = 0,00). Nach 48 Wochen Behandlung in der ETP verbesserten sich die Z-Scores im Vergleich zur Baseline in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um 0,61 (SD = 0,474, Median = 0,50), nach 96 Wochen um 0,53 (SD = 0,498, Median = 0,50), nach 144 Wochen um 0,59 (SD = 0,592, Median = 0,80), nach 192 Wochen um 0,75 (SD = 0,781, Median = 0,80) und nach 240 Wochen um 0,74 (SD = 0,906, Median = 0,70) (siehe Tabelle 4-34). Da für die Knochenmineraldichte keine klinisch relevante Schwelle definiert wurde, kann die klinische Relevanz der beobachteten Verbesserungen nur geschätzt werden. Es gilt allerdings hervorzuheben, dass sich die Verbesserung der mittels DXA gemessenen Knochenmineralisierung stabil über die Zeit zeigte und damit als robust anzusehen ist.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung anhand von transiliakaler Beckenkammbiopsie (Osteoidvolumen/Knochenvolumen und Osteoiddicke) im Zeitverlauf der Studie ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: Transiliakale Beckenkammbiopsie	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%)				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	11,589 (4,5315)	6,527 (4,5856)	6,549 (3,4848)	6,537 (3,9464)
Median	11,654	5,255	5,629	5,255
Min; Max	6,16; 18,67	2,44; 13,92	3,13; 12,66	2,44; 13,92
Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)				
n	6	6	6	12
Mittelwert (SD)	11,789 (7,8160)	8,390 (4,8102)	3,704 (2,1770)	6,047 (4,3199)
Median	10,117	8,924	3,027	5,799
Min; Max	5,28; 26,59	1,09; 13,68	0,81; 6,46	0,81; 13,68
Veränderung von Baseline zu Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)				
n	6	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,200 (4,7679)	1,213 (3,2488)	-2,845 (2,3769)	-0,816 (3,4434)
Median	-1,590	-0,107	-2,237	-0,973
Min; Max	-5,06; 7,92	-1,54; 7,01	-6,20; -0,21	-6,20; 7,01
Osteoiddicke (µm)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Transiliakale Beckenkammbiopsie	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	12,658 (1,7489)	9,095 (4,4077)	9,034 (5,1146)	9,067 (4,5403)
Median	12,618	8,444	8,247	8,443
Min; Max	10,76; 14,81	4,66; 18,34	4,37; 18,43	4,37; 18,43
Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)				
n	6	6	6	12
Mittelwert (SD)	11,526 (6,8700)	9,531 (5,7026)	7,519 (3,4369)	8,525 (4,6103)
Median	9,474	7,879	6,523	7,347
Min; Max	7,40; 25,36	4,32; 18,63	3,81; 13,53	3,81; 18,63
Veränderung von Baseline zu Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)				
n	6	6	6	12
Mittelwert (SD)	-1,132 (6,0884)	-0,013 (3,6333)	-1,516 (2,3556)	-0,764 (3,0229)
Median	-2,863	-0,833	-1,609	-0,936
Min; Max	-5,97; 10,55	-4,03; 6,76	-4,91; 1,06	-4,91; 6,76
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. Referenzwerte für Kinder und Jugendliche sind in (81) zu finden. Referenzwerte für Erwachsene ab 45 Jahren wurden in (80) ermittelt.				

Histomorphometrische Parameter zur Bewertung der Knochenmineralisierung wurden bei Patienten der Kontrollgruppe und mit AA behandelten Patienten erhoben. Bei allen Patienten wurden Biopsien zum Zeitpunkt Baseline ausgewertet sowie Biopsien zu den Zeitpunkten 24 Wochen (Kontrollgruppe) oder 48 Wochen (AA-Gruppen). Dieser Unterschied der Wochenanzahl ergab sich aus dem Studiendesign: Patienten der Kontrollgruppe erhielten nach der Studienvisite in Woche 24 die erste Gabe von AA, die Knochenbiopsie fand unmittelbar vorher statt. In der Gruppe der mit AA behandelten Patienten fand die zweite Biopsie 48 Wochen nach Behandlungsbeginn mit AA statt. Des Weiteren haben die beiden AA-Gruppen der Studie nur während der ersten 24 Wochen unterschiedliche AA-Dosierungen erhalten. Nach 24 Wochen Behandlung erhielten alle Patienten 3,5 mg/kg/Woche AA. Die Gruppenbezeichnung blieb allerdings erhalten (siehe Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse der transiliakalen Beckenkammbiopsien sind vielversprechend in Bezug auf die Verbesserung der Knochenmineralisierung durch die Behandlung mit AA. Die kombinierte AA-Behandlungsgruppe zeigte nach 48 Wochen Behandlung mit AA eine Verringerung des Osteoidvolumens pro Knochenvolumens im Mittel um -0,816 % (SD = 3,4434 %, Median = -0,973). In der Kontrollgruppe hingegen nahm das Osteoidvolumen pro Knochenvolumen im Mittel um 0,200 % (SD = 4,7679 %, Median = -1,590 %) zu (siehe Tabelle 4-35).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hinsichtlich der Osteoiddicke wurde in der Kontrollgruppe nach 24 Wochen eine durchschnittliche Reduktion um $-1,132 \mu\text{m}$ (SD = $6,0884 \mu\text{m}$, Median = $-2,863 \mu\text{m}$) gemessen. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe hatte sich die Osteoiddicke nach 48 Wochen AA-Behandlung im Mittel um $-0,764 \mu\text{m}$ (SD = $3,0229 \mu\text{m}$, Median = $-0,936 \mu\text{m}$) verringert (siehe Tabelle 4-35).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

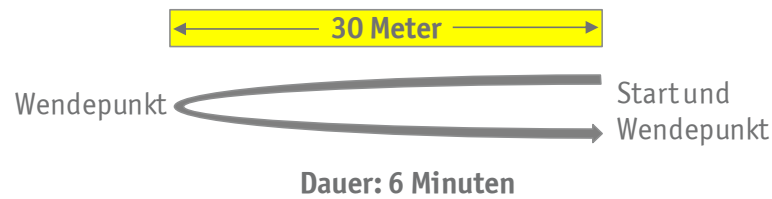
Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Ein Endpunkt der Studie ENB-009-10 war die Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität. Dieser wurde mit Hilfe des 6MWT, HHD und BOT-2 und der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe operationalisiert.</p> <p>Die Verbesserung der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität stellt einen patienten-relevanten Endpunkt dar, zur Darstellung der Patientenrelevanz wird auf das Kapitel 4.2.5.2 verwiesen.</p>
	<p><u>6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT)</u></p> <p>Der 6MWT wurde als valider Test zur Ermittlung der Mobilität der jugendlichen und erwachsenen Patienten ausgewählt. Dabei sollte die Wirksamkeit von AA auf die klinische Funktionsfähigkeit untersucht werden.</p> <p><i>Durchführung</i></p> <p>Der 6MWT wurde durch einen lizenzierten Physiotherapeuten vor Beginn der AA-Gabe durchgeführt. Mit dem 6MWT wurde die Strecke entlang eines ebenmäßigen, harten und zuvor bemessenen Korridors bestimmt, die die Patienten innerhalb von sechs Minuten zurücklegen konnten. Die innerhalb dieser sechs Minuten zurückgelegte Strecke wurde in Meter (m) angegeben. Eine gerade Laufstrecke war auf 30 Meter bemessen.</p>



Die Durchführung des 6MWT erfolgte anhand der Kriterien der American Thoracic Society (ATS) Guidelines von 2002 (144). Der 6MWT soll laut der Guideline in einem geschlossenen langen, geraden, ebenmäßigen und schmalen Raum stattfinden, dessen Länge mindestens 30 Meter entspricht. Zudem sollten die Patienten diejenigen Gehhilfen verwenden, die sie im täglichen Leben benötigen (Krücken, Orthesen, etc.). Einige Abschnitte des 6MWT wurden per Video aufgenommen, um eine Beurteilung der Veränderung des Gangbildes und der Gangqualität zu ermöglichen. Dabei wurde das Gesicht der Patienten im Video unscharf gemacht, um die Anonymität zu gewährleisten. Zudem wurde die absolute Distanz (Anzahl zurückgelegter Meter) und der prozentuale Wert der vorhergesagten Gehstrecke basierend auf publizierten normativen Werten gesunder Menschen bestimmt, die nach Alter, Geschlecht und Größe übereinstimmen. Die Patienten wurden instruiert, entlang des markierten Weges für eine Dauer von 6 Minuten zu gehen.

Die Patienten absolvierten den 6MWT beim Screening, zur Baseline sowie zu geforderten post-Baseline Zeitpunkten (inkl. Woche 12, 24, 48 und dann alle 6 Monate). Die Ergebnisse des 6MWT wurden zentral berechnet. Der 6MWT gilt in seiner Durchführung als einfach, ist bei Patienten toleriert und reflektiert die alltäglichen Aktivitäten besser als andere Gehstreckentests, wie dem 12-Minuten Gehstreckentest (144).

Die MCID für HPP-Patienten liegt bei Jugendlichen bei 43 m und bei Erwachsenen bei 31 m (78). Die prozentualen vorhergesagten Werte des 6MWT wurden auf Basis publizierter normativer Werte gesunder Menschen, die nach Alter, Geschlecht und Größe angeglichen wurden, bestimmt. Es wird angenommen, dass die normale Spanne für den 6MWT bei 80 bis 120 % der vorhergesagten Werte für gesunde Personen liegt, die nach Alter, Geschlecht und Größe angeglichen wurden.

Statistische Auswertung

Alle Wirksamkeitsanalysen dieses Endpunkts wurden mit den Daten des FA-Sets durchgeführt, welches aus allen 19 Patienten (100,0 %) bestand.

Die Analyse wurde mit einem Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test), unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,05, durchgeführt, bezogen auf die Veränderung zum Baselinewert. Schätzer und Konfidenzintervall wurden mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurde außerdem post-hoc die absolute Anzahl sowie der prozentuale Anteil an Respondern anhand der oben genannten MCID berechnet.

Handdynamometer (HHD)

Die Veränderung der Muskelkraft wurde anhand eines tragbaren Dynamometrie-Geräts getestet. In dem Gerät befindet sich eine integrierte Kraftmesszelle, die es ermöglicht die Aufbringung von Muskelkraft zu detektieren. Dabei werden unterschiedliche Muskelgruppen bilateral getestet: die Griffkraft, Beinbeuger und Beinstrecker, Hüftbeuger und Hüftstrecker und der Hüftabduktor.

Durchführung

Die Messung der Muskelstärke erfolgte durch einen lizenzierten Physiotherapeuten. Dieser testete unterschiedliche bilaterale Muskelpartien:

- Griff,
- Kniebeugung,
- Kniestreckung,
- Hüftbeugung,

- Hüftstreckung,
- Hüftabduktor.

Die Stärke wurde in Pound und bilateralen Prozentwerten, basierend auf publizierten Normwerten, angegeben. Die Wartung und Kalibrierung des Equipments für die HHD-Messung erfolgte gemäß Anleitung für klinische Bewerter. Die Messungen erfolgten zunächst in Pound und wurden dann in Newton umgerechnet, die Berechnung des Drehmomentes erfolgte in Newton-Meter unter Verwendung der jeweiligen Beinlänge. Das Drehmoment wurde verwendet, um den Prozentwert der vorhergesagten Werte basierend auf dem Alter, Geschlecht und Gewicht der jeweiligen Patienten unter 16 Jahren zu ermitteln. Die Messung der Stärke wurde dazu verwendet die Prozentwerte der vorhersehbaren Werte bei Erwachsenen zu vergleichen.

Der HHD-Test wurde beim Screening, zur Baseline sowie zu geforderten Post-Baseline Zeitpunkten inkl. Woche 12, 24, 48 und alle 6 Monate durch einen Physiotherapeuten (oder dessen lokalem Äquivalent) durchgeführt. Die Ergebnisse der Auswertung wurden zentral berechnet.

Statistische Auswertung

Es werden deskriptive Statistiken angegeben. Während der PTP werden die Ergebnisse mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen.

Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2)

Der BOT-2 ist ein standardisiertes Testverfahren zur differenzierten Messung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen und geht auf die Arbeiten von Nikolai Oseretzky und Robert Bruininks zurück (101). Es ist ein individuell einsetzbarer Test, der zielgerichtete Aktivitäten verwendet, um eine Bandbreite an motorischen Fähigkeiten zu messen. Die englischsprachige Version des BOT-2 ist seit vielen Jahren ein etabliertes Verfahren. Mit der deutschen Fassung des Tests ist ein wissenschaftlich etabliertes und detailliertes Profil für Kinder und Jugendliche zur Verfügung gestellt worden (Kinderzentrum Maulbronn und Pearson Assessment) (103).

Das Testverfahren ist abwechslungsreich, kindgerecht und baut auf alltagsrelevante motorische Aufgaben (Malen, Schneiden, Balancieren, Ballfangen, Rennen usw.) auf. Der Test besitzt zudem starke psychometrische Eigenschaften.

Mittels des BOT-2 können grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren gemessen werden (102). Der BOT-2 besteht aus 53 einzelnen Tests und ist in acht Subtests unterteilt. Dazu finden in dieser Studie zwei der acht Subskalen

Anwendung:

- (Feinmotorische Genauigkeit, 7 Einzeltests),
- (Feinmotorische Integration, 8 Einzeltests),
- (Handgeschicklichkeit, 5 Einzeltests),
- (Koordination der oberen Extremitäten, 7 Einzeltests),
- (Beidseitige Körperkoordination, 7 Einzeltests),
- (Gleichgewicht, 9 Einzeltests),
 - Einbeiniges Stehen (mit Augen offen und geschlossen)
 - Zweibeiniges Stehen (mit Augen offen und geschlossen),
 - Einbeiniges Stehen auf einem Schwebebalken (mit Augen offen und geschlossen),
 - Stehen auf einem Schwebebalken – Ferse an Zeh
 - Geradeaus auf einer Linie laufen – Ferse an Zeh
 - Geradeaus auf einer Linie laufen
- **Schnelligkeit und Geschicklichkeit, 5 Einzeltests**
 - Pendel-Rennen,
 - Seitwärtsschritt über einen liegenden (Schwebe-)Balken,
 - Einbeiniger Hops aus dem Stand,
 - Einbeiniger Seitsprung,
 - Zweibeiniger Seitsprung,

- **Kraft, 5 Einzeltests**

- Weitsprung aus dem Stand,
- Liegestütze (auf den Knien oder Füßen),
- Sit-ups,
- Wall-Sit (an der Wand angelehnt mit 90° gebeugten Knien),
- V-ups (im Rücken liegend die ausgestreckten Arme und Beine anheben).

Diese Subtests decken zahlreiche fein- und grobmotorische Fähigkeiten im Bereich der Motorik und einem Gesamtwert ab:

- Feinmotorische Steuerung,
- Grobmotorische Steuerung,
- Körperkoordination,
- Kraft und Geschicklichkeit,
- Gesamtwert.

Für jeden Untertest wurden drei Scores angegeben:

- Roh-Wert,
- Standardisierter Wert,
- Altersäquivalenz-Wert.

Dabei stellt der Altersäquivalenz-Wert das Durchschnittsalter gesunder Kinder dar, in dem diese typischerweise den Rohwert erreichen, den die Patienten erzielt haben. Der standardisierte Wert gibt dabei die Leistung der Patienten im relativen Vergleich zum Durchschnittswert gleichaltrigen gesunden Kindern wieder.

Die Bewertung der Leistung erfolgt mittels eines Punktesystems. Dabei variieren die Skalen zwischen einer 2-Punkte Skala und einer 13-Punkte Skala. Die einzelnen Rohwerte können in einen standardisierten numerischen Punktwert konvertiert werden (Bsp.: Subtest Kraft, Einzeltest Sprung aus dem Stand, 1 Punkt ist äquivalent zu einer Sprungweite von 13-18 Inches, 2 Punkte sind äquivalent zu einer Sprungweite von 19-24 Inches). Die Einzelwerte innerhalb der Subtests werden dann zu einem totalen Endwert des Subtests vereint.

Durchführung

Der BOT-2 wurde in der Studie ENB-009-10 zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten bei Patienten über 72 Monaten verwendet. Die Durchführung der drei Tests erfolgte durch lizenzierte Physiotherapeuten, die zuvor an einer verpflichtenden BOT-2 Schulung teilgenommen hatten. Einige Abschnitte des BOT-2 wurden per Video aufgenommen, um eine Beurteilung der Veränderung der grobmotorischen Fähigkeiten zu ermöglichen. Dabei wurde das Gesicht der Patienten im Video unscharf gemacht, um die Anonymität zu gewährleisten.

Der Normwert (MW \pm SD) für BOT-2 Skalenwerte liegt bei 15 ± 5 . Für die Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in der Studie ENB-009-10 ein Composite-Score für Kraft und Geschicklichkeit berechnet (Normwert (MW \pm SD), dieser liegt bei 50 ± 10 (101).

Der BOT-2 wurde von den Patienten der Studie ENB-009-10 zum Screening, zur Baseline sowie den geforderten Post-Baseline Zeitpunkten inkl. Woche 12, 24 und in der ETP Woche 48 und danach halbjährlich gemessen. Aufgrund des Alters der Patienten in dieser Studie (Bandbreite: 13 bis 66 Jahre; medianes Alter bei Studieneinschluss: 53,0 Jahre) sowie des Umstands, dass der BOT-2 nur für Patienten bis 21 Jahre standardisiert und validiert ist, wird hier ausschließlich die durchschnittliche Veränderung von Baseline für die BOT-2-Subtests für Schnelligkeit und Geschicklichkeit sowie Kraft wiedergegeben.

Statistische Auswertung

Es werden deskriptive Statistiken angegeben. Während der PTP werden die Ergebnisse mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen.

Verwendung von Bewegungshilfen und Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe

In einer Post-hoc-Analyse wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die eine Bewegungshilfe verwendeten oder einen orthopädischen Eingriff erhielten, zur Baseline und

zu Woche 24 deskriptiv zusammengefasst. Dabei wurden ähnliche Bezeichnungen für Bewegungshilfen bzw. orthopädische Eingriffe, die zur gleichen Therapie gehörten, entsprechend unter einer einheitlichen Bezeichnung zusammengefasst. Wenn ein Patient zu einer Visite aufgrund dieser Definition mehrmals dieselbe Bewegungshilfe verwendete oder derselbe orthopädische Eingriffe notwendig war, wurde diese Angabe nur einmal gezählt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP						
6MWT	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
HHD	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
BOT-2	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Verwendung von Bewegungshilfen	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ENB-009-10 ETP						
6MWT	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
HHD	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
BOT-2	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Weder die Patienten noch die Untersucher waren verblindet. Es wurden alle a priori-definierten Analysen durchgeführt und berichtet, daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Aufgrund einer eingeschränkten Mobilität waren nicht alle Patienten in der Lage den 6MWT durchzuführen. Der BOT-2 ist nur bis zu einem Alter von 21 Jahren validiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Verbesserung der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität“ als hoch eingeschätzt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

6MWT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gehstrecke im 6MWT in m) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: 6MWT (m)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	217,8 (218,87)	380,3 (158,32)	444,5 (118,26)	409,9 (139,53)
Median	220,5	315,0	447,5	402,0
Min; Max	6; 440	223; 620	300; 598	223; 620
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	327,8 (220,94)	445,0 (131,30)	488,0 (116,57)	464,8 (121,57)
Median	387,5	445,0	504,0	450,0
Min; Max	13; 523	241; 640	319; 578	241; 640
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	13,5 (69,77)	64,7 (73,04)	43,5 (43,18)	54,9 (59,71)
Median	-6,5	35,0	31,5	35,0
Min; Max	-46; 113	1; 182	-2; 121	-2; 182
Schätzer ^b	–	–	–	44,0
95 %-KI ^b	–	–	–	-73,0; 114,0
p-Wert ^a	–	–	–	0,1303
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	226,8	380,3 (158,32)	444,5 (118,26)	352,1 (188,61)
Median	197,5	315,0	447,5	355,0
Min; Max	10; 523	223; 620	300; 598	10; 620
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	424,3 (163,45)	445,0 (131,30)	488,0 (116,57)	455,3 (128,10)
Median	468,0	445,0	504,0	450,0
Min; Max	193; 568	241; 640	319; 578	193; 640
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	96,5 (58,13)	64,7 (73,04)	43,5 (43,18)	64,7 (60,32)
Median	80,5	35,0	31,5	40,0
Min; Max	45; 180	1; 182	-2; 121	-2; 182
95 %-KI ^b	4,0; 189,0	-2,8; 132,3	-1,8; 88,8	33,7; 95,7
Woche 48 (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: 6MWT (m)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	359,2 (168,49)	448,6 (124,91)	475,2 (152,01)	432,6 (145,98)
Median	439,0	455,0	512,5	447,5
Min; Max	155; 533	275; 660	279; 640	155; 660
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	89,0 (69,43)	68,3 (76,60)	30,7 (89,11)	61,5 (78,21)
Median	84,0	40,0	56,0	48,5
Min; Max	10; 191	-32; 197	-123; 106	-123; 197
95 %-KI ^b	2,8; 175,2	-2,6; 139,1	-62,9; 124,2	22,6; 100,4
Woche 96 (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	420,0 (180,20)	449,4 (158,40)	495,3 (136,12)	458,7 (149,01)
Median	474,0	480,0	522,0	480,0
Min; Max	160; 572	153; 660	321; 631	153; 660
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	85,5 (30,49)	69,1 (100,97)	50,8 (67,07)	66,5 (74,76)
Median	86,5	61,0	51,5	69,0
Min; Max	49; 120	-70; 217	-52; 142	-70; 217
95 %-KI ^b	37,0; 134,0	-24,2; 162,5	-19,6; 121,2	28,1; 105,0
Woche 144 (ETP)				
N	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	479,0 (27,73)	471,2 (108,87)	480,0 (145,17)	476,0 (105,74)
Median	494,0	461,0	459,0	461,0
Min; Max	447; 496	323; 661	325; 630	323; 661
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	46,3 (65,73)	121,8 (74,80)	45,2 (65,20)	78,3 (75,21)
Median	76,0	112,5	32,0	82,5
Min; Max	-29; 92	41; 218	-45; 125	-45; 218
95 %-KI ^b	-116,9; 209,6	43,3; 200,3	-35,8; 126,2	34,9; 121,7
Woche 192 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	405,0 (59,77)	480,4 (113,24)	455,3 (159,38)	453,5 (122,83)
Median	438,0	461,0	413,0	438,0
Min; Max	336; 441	358; 659	293; 683	293; 683
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	-27,7 (141,43)	144,2 (79,08)	10,8 (111,36)	50,2 (123,63)
Median	21,0	135,0	4,0	61,0
Min; Max	-187; 83	39; 240	-176; 143	-187; 240
95 %-KI ^b	-379,0; 323,7	46,0; 242,4	-106,0; 127,7	-21,2; 121,6
Woche 240 (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: 6MWT (m)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	3	4	6	13
Mittelwert (SD)	453,7 (31,66)	488,3 (171,77)	444,7 (166,84)	460,2 (139,77)
Median	450,0	478,0	389,5	450,0
Min; Max	424; 487	290; 707	280; 696	280; 707
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	3	4	6	13
Mittelwert (SD)	21,0 (104,86)	123,8 (88,80)	0,2 (123,70)	43,0 (115,72)
Median	67,0	113,0	7,5	67,0
Min; Max	-99; 95	30; 239	-213; 156	-213; 239
95 %-KI ^b	-239,5; 281,5	-17,5; 265,0	-129,6; 130,0	-26,9; 112,9
Letzte Behandlung (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	344,6 (150,93)	469,7 (134,56)	446,7 (157,37)	427,3 (148,05)
Median	424,0	462,0	408,0	425,0
Min; Max	160; 487	320; 708	280; 683	160; 708
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	74,4 (107,40)	89,4 (81,32)	2,2 (121,79)	56,2 (104,85)
Median	93,0	88,0	3,0	78,0
Min; Max	-99; 191	-13; 228	-213; 143	-213; 228
95 %-KI ^b	-59,0; 207,8	14,2; 164,6	-125,6; 130,0	4,0; 108,3
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt die AA-Behandlung zum Start der ETP; bei Patienten der AA-Gruppen beginnt die Behandlung beim Start der PTP. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				
b: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.				

Alle 19 Patienten der Studie nahmen am 6MWT Teil. Für 4 der 6 Patienten der Kontrollgruppe (66,7 %) konnte zusätzlich zur Messung zur Baseline auch eine Messung in Woche 24 erhoben werden. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe lagen dagegen von allen 13 Patienten (100 %) zur Baseline und in Woche 24 Daten vor. In der Kontrollgruppe waren 3 der 6 (50 %) Patienten aufgrund ihrer körperlichen Limitationen zum Zeitpunkt der Baseline-Messung nicht in der Lage, durchgehend 6 Minuten zu gehen.

Die Patienten der kombinierten mit AA behandelten Gruppe wiesen nach 24-wöchiger Behandlung eine mittlere Verbesserung der Gehstrecke von 54,9 m (SD = 59,71 m, Median = 35,0 m) auf, während sich die Kontrollgruppe in der gleichen Zeit nur um durchschnittlich 13,5 m (SD = 69,77 m, Median = -6,5 m) verbesserte (siehe Tabelle 4-38). Damit war unter der Behandlung mit AA im Mittel eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten, die die für erwachsene bzw. jugendliche HPP-Patienten ermittelte MCID von 31 m

bzw. 43 m deutlich übertraf. Jedoch erreichte die Differenz zwischen der mit AA behandelten und der Kontrollgruppe aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Baseline-Werten und den Werten nach 24 Wochen keine statistische Signifikanz ($p = 0,1303$).

Auch im Laufe der ETP verbesserte sich unter der Behandlung mit AA die im 6MWT zurückgelegte Gehstrecke im Vergleich zur Baseline. Bei der letzten Behandlung mit AA zeigte hatten sich alle mit AA behandelten Patienten im Mittel um 56,2 m (SD = 104,85 m, Median = 78,0 m) verbessert. Die Patienten der zuvor nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe zeigten unter der Behandlung mit AA sogar eine durchschnittliche Verbesserung um 74,4 m (SD = 107,40 m, Median = 93,0 m). Damit waren auch in der ETP unter der Behandlung mit AA klinisch relevante Verbesserungen der Gehstrecke zu verzeichnen, die die für erwachsene bzw. jugendliche HPP-Patienten ermittelte MCID von 31 m bzw. 43 m deutlich übertrafen (siehe Tabelle 4-38).

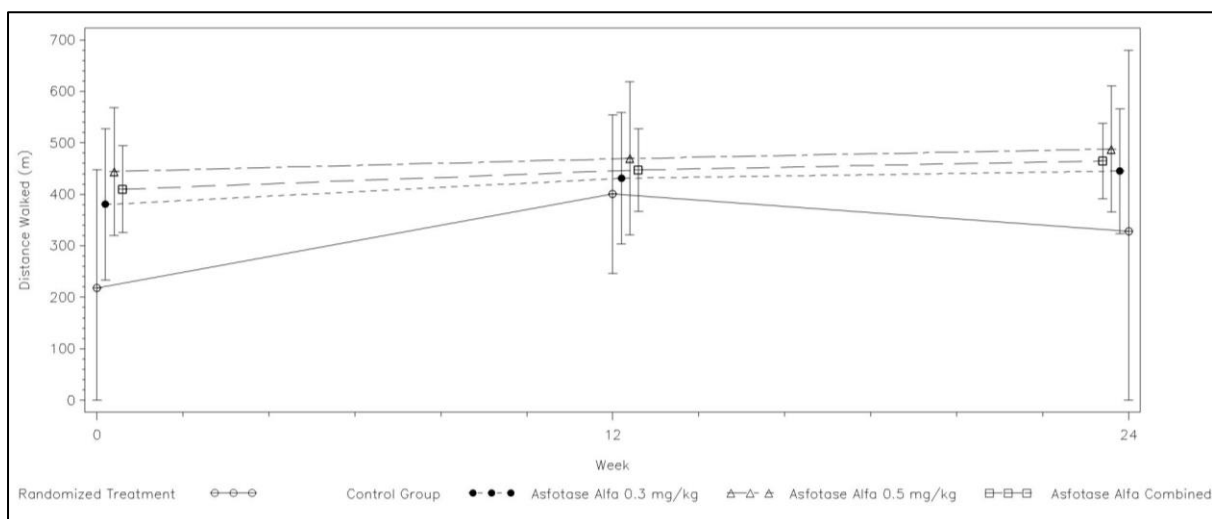


Abbildung 4-9: Mittelwert (SD) der ermittelten 6MWT Strecke über die Zeit der PTP – FA-Set. Vertikale Spannweiten kennzeichnen die 95 % Konfidenzintervalle der Mittelwerte. Durchgängige Linie (—)/weiße Kreise: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarze Kreise: 0,3 mg/kg AA; gemischt gestrichelte Linie (— — —)/weiße Dreiecke: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— — —)/weiße Quadrate: kombinierte AA-Behandlung.

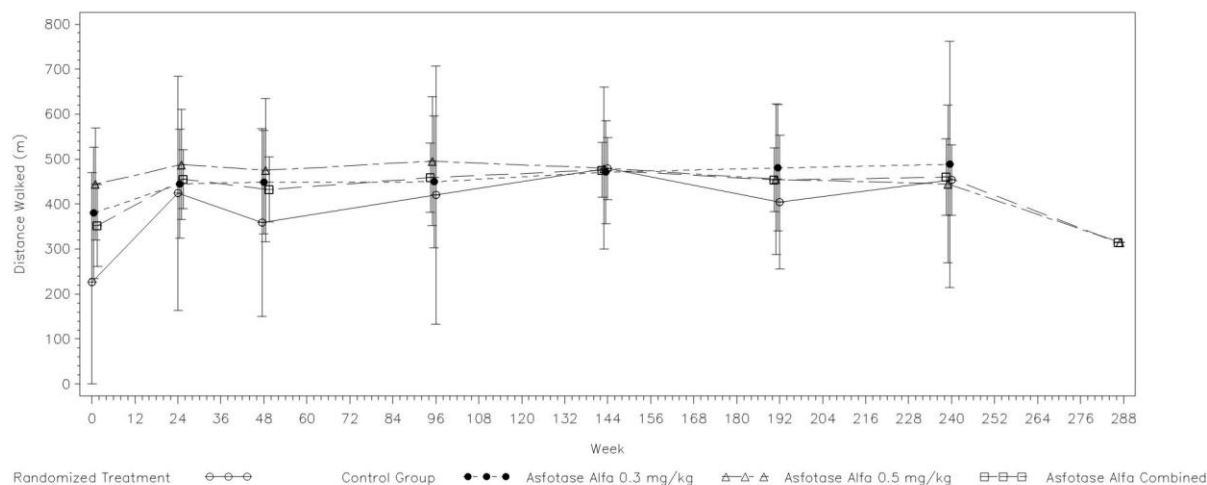


Abbildung 4-10: Mittelwert (SD) der ermittelten 6MWT Strecke über die Zeit der PTP und ETP – FA-Set.

Vertikale Spannweiten kennzeichnen die 95 % Konfidenzintervalle der Mittelwerte. Durchgängige Linie (—)/weiße Kreise: Kontrollgruppe; fein gestrichelte Linie (- - -)/schwarze Kreise: 0,3 mg/kg AA; gemischt gestrichelte Linie (— — —)/weiße Dreiecke: 0,5 mg/kg AA; grob gestrichelte Linie (— — —)/weiße Quadrate: kombinierte AA-Behandlung.

In Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 sind die Mittelwerte der zurückgelegten Gehstrecken über den Verlauf der PTP bzw. der PTP und ETP dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass die Patienten eine im Behandlungsverlauf konstante Verbesserung der Mobilität aufweisen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der normalen vorhergesagten Gehstrecke im 6MWT) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: 6MWT (Prozent vorhergesagt)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline (PTP)				
n	3	6	6	12
Mittelwert (SD)	76,93 (16,656)	65,90 (21,540)	80,75 (16,483)	73,33 (19,863)
Median	79,10	58,55	81,10	72,50
Min; Max	59,3; 92,4	42,4; 98,7	57,9; 101,3	42,4; 101,3
Woche 24 (PTP)				
n	3	6	6	12
Mittelwert (SD)	78,33 (9,390)	74,68 (20,069)	89,52 (18,032)	82,10 (19,771)
Median	75,90	76,05	90,70	85,05
Min; Max	70,4; 88,7	46,0; 102,3	61,9; 109,0	46,0; 109,0
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	6	6	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: 6MWT (Prozent vorhergesagt)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	1,40 (13,399)	8,78 (11,566)	8,77 (8,944)	8,78 (9,857)
Median	-3,70	4,50	5,85	4,70
Min; Max	-8,7; 16,6	0,9; 32,0	0,0; 25,0	0,0; 32,0
95 %-KI	-31,88; 34,68	-3,35; 20,92	-0,62; 18,15	2,51; 15,04
p-Wert ^a	–	–	–	0,2945
Schätzer ^b	–	–	–	8,90
95 %-KI ^b	–	–	–	-12,80; 20,80
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	3	6	6	15
Mittelwert (SD)	78,33 (9,390)	65,90 (21,540)	80,75 (16,483)	74,33 (18,080)
Median	75,90	58,55	81,10	75,90
Min; Max	70,4; 88,7	42,4; 98,7	57,9; 101,3	42,4; 101,3
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	6	6	16
Mittelwert (SD)	76,32 (32,945)	74,68 (20,069)	89,52 (18,032)	80,66 (22,592)
Median	84,75	76,05	90,70	85,05
Min; Max	29,4; 106,4	46,0; 102,3	61,9; 109,0	29,4; 109,0
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	6	6	15
Mittelwert (SD)	13,63 (5,873)	8,78 (11,566)	8,77 (8,944)	9,75 (9,237)
Median	16,30	4,50	5,85	6,90
Min; Max	6,9; 27,7	0,9; 32,0	0,0; 25,0	0,0; 32,0
95 %-KI ^b	-0,96; 28,22	-3,35; 20,92	-0,62; 18,15	4,63; 14,86
Woche 48 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	64,06 (34,309)	80,02 (16,889)	87,68 (26,907)	77,91 (27,109)
Median	78,00	81,70	86,95	81,85
Min; Max	23,9; 99,3	61,5; 105,9	54,2; 121,3	23,9; 121,3
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	10,10 (7,762)	9,42 (12,216)	6,93 (17,468)	8,50 (13,213)
Median	10,60	6,90	11,70	7,05
Min; Max	2,1; 17,6	-3,3; 29,8	-23,1; 22,4	-23,1; 29,8
95 %-KI ^b	-9,18; 29,38	-5,75; 24,59	-11,40; 25,26	0,87; 16,13
Woche 96 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	94,53 (11,252)	84,90 (15,545)	92,28 (22,987)	90,13 (17,726)
Median	91,80	86,70	94,45	90,30
Min; Max	84,9; 106,9	66,4; 106,8	63,3; 120,8	63,3; 120,8
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	16,20 (6,437)	14,30 (13,930)	11,53 (13,746)	13,52 (11,936)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: 6MWT (Prozent vorhergesagt)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	18,20	11,80	11,00	11,80
Min; Max	9,0; 21,4	1,7; 38,1	-8,6; 30,9	-8,6; 38,1
95 %-KI ^b	0,21; 32,19	-3,00; 31,60	-2,89; 25,96	6,63; 20,41
Woche 144 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	91,50 (16,950)	88,50 (16,211)	89,04 (22,605)	89,48 (17,643)
Median	91,60	86,90	92,00	91,80
Min; Max	74,5; 108,4	72,3; 107,9	64,7; 121,6	64,7; 121,6
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	13,17 (12,637)	21,50 (15,962)	11,22 (13,492)	15,13 (13,692)
Median	19,70	16,80	7,10	14,75
Min; Max	-1,4; 21,2	9,2; 43,2	-6,5; 28,4	-6,5; 43,2
95 %-KI ^b	-18,23; 44,56	-3,90; 46,90	-5,53; 27,97	6,43; 23,83
Woche 192 (ETP)				
n	3	3	5	11
Mittelwert (SD)	79,77 (25,058)	93,63 (16,614)	90,78 (27,380)	88,55 (22,672)
Median	90,70	96,70	91,00	91,00
Min; Max	51,1; 97,5	75,7; 108,5	59,0; 133,4	51,1; 133,4
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	3	5	11
Mittelwert (SD)	1,43 (23,435)	25,13 (17,698)	12,96 (14,614)	13,14 (18,499)
Median	8,80	21,10	6,10	9,80
Min; Max	-24,8; 20,3	9,8; 44,5	0,5; 32,1	-24,8; 44,5
95%-KI ^b	-56,78; 59,65	-18,83; 69,10	-5,19; 31,11	0,71; 25,56
Woche 240 (ETP)				
n	3	3	5	11
Mittelwert (SD)	89,33 (22,433)	87,17 (28,290)	90,72 (28,183)	89,37 (24,100)
Median	94,40	82,50	87,60	87,60
Min; Max	64,8; 108,8	61,5; 117,5	63,5; 137,4	61,5; 137,4
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	3	3	5	11
Mittelwert (SD)	11,00 (19,238)	18,67 (9,301)	12,90 (15,255)	13,95 (13,937)
Median	20,10	18,80	5,60	18,80
Min; Max	-11,1; 24,0	9,3; 27,9	-2,3; 36,1	-11,1; 36,1
95 %-KI ^b	-36,79; 58,79	-4,44; 41,77	-6,04; 31,84	4,59; 23,32
Letzte Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	64,60 (37,485)	78,73 (24,215)	93,08 (23,801)	79,64 (29,160)
Median	64,80	77,05	89,55	84,30
Min; Max	23,9; 108,8	46,0; 118,2	64,8; 135,5	23,9; 135,5
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	3	6	6	15

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: 6MWT (Prozent vorhergesagt)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	11,00 (19,238)	12,83 (11,170)	12,33 (13,286)	12,27 (12,687)
Median	20,10	11,25	5,25	6,90
Min; Max	-11,1; 24,0	1,7; 29,7	2,8; 34,2	-11,1; 34,2
95 %-KI ^b	-36,79; 58,79	1,11; 24,56	-1,61; 26,28	5,24; 19,29

Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt die AA-Behandlung zum Start der ETP; bei Patienten der AA-Gruppen beginnt die Behandlung beim Start der PTP. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.
Die vorhergesagten Prozentwerte wurden nur berechnet, wenn der Patient den Test über die vollen 6 Minuten absolviert hat.

a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.
b: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt. 6MWT

Neben der zurückgelegten Gehstrecke in Metern sind auch die Werte für die zurückgelegte Gehstrecke als vorhergesagter Prozentwert (prozentualer Anteil der normalen zurückgelegten Gehstrecke) dargestellt (siehe Tabelle 4-39). In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe betrug der durchschnittliche prozentuale Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke zur Baseline 73,33 % (SD = 19,863, Median = 72,50). Die Patienten der Kontrollgruppe legten im Durchschnitt 76,93 % (SD = 16,656, Median = 79,10) der normalen vorhergesagten Gehstrecke zurück.

Nach 24 Wochen AA-Behandlung hatte sich der prozentuale Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 8,78 % (SD = 9,857 %, Median = 4,70 %) verbessert und betrug im Mittel 82,10 % (SD = 19,771 %, Median = 85,05 %). In der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe war dagegen nur eine Verbesserung um durchschnittlich 1,40 % (SD = 13,399 %, Median = -3,70 %) zu beobachten. Der Unterschied in der Verbesserung der Gehstrecke zwischen den Patientengruppen war statistisch nicht signifikant.

In Woche 240 der AA-Behandlung in der ETP betrug der Durchschnittswert des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe 89,37 % (SD = 24,10 %, Median = 87,60 %). Damit hatte sich die Gehstrecke im Durchschnitt um 13,95 % (SD = 13,937 %, Median = 18,80 %) im Vergleich zur Baseline verbessert (siehe Tabelle 4-39). Dabei war bei der zuvor nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe unter der Behandlung mit AA eine mittlere Verbesserung um 11,0 % (SD = 19,238 %, Median = 20,10 %) zu beobachten.

Handdynamometrie (HHD)

Die Veränderung der Muskelkraft durch AA-Behandlung wurde mittels Hand-Dynamometer ermittelt. Es wurden die Extension, Flexion und Abduktion der Hüften (dominant und nicht-dominant), die Griffkraft (dominante und nicht-dominante Seite) sowie die Extension und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Flexion der Knie (dominant und nicht-dominant) untersucht und als Prozent der vorhergesagten Werte dargestellt. Im Folgenden werden die Daten aller Gruppen dargestellt und die Ergebnisse der Kontrollgruppe und der kombinierten Behandlungsgruppe beschrieben.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	33,56 (15,257)	53,24 (33,550)	46,52 (37,744)	50,14 (34,184)
Median	33,90	45,20	34,95	45,20
Min; Max	10,5; 48,4	15,2; 107,0	15,5; 111,0	15,2; 111,0
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	23,20 (NA)	56,83 (40,197)	31,87 (12,816)	48,51 (34,739)
Median	23,20	39,70	25,70	31,40
Min; Max	23,2; 23,2	22,9; 115,7	23,3; 46,6	22,9; 115,7
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	-25,20 (NA)	4,67 (6,938)	3,07 (6,253)	4,13 (6,364)
Median	-25,20	5,75	3,30	3,30
Min; Max	-25,2; -25,2	-6,7; 12,2	-3,3; 9,2	-6,7; 12,2
p-Wert ^a	–	–	–	0,2000
Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	45,35 (16,900)	50,72 (25,581)	60,05 (43,581)	54,45 (31,936)
Median	45,35	43,10	47,65	45,50
Min; Max	33,4; 57,3	25,5; 90,5	22,7; 122,2	22,7; 122,2
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	-1,90 (18,526)	6,43 (10,682)	10,70 (6,350)	8,14 (9,038)
Median	-1,90	7,95	8,70	7,95
Min; Max	-15,0; 11,2	-12,6; 19,5	5,9; 19,5	-12,6; 19,5
p-Wert ^a	–	–	–	0,4848
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	32,80 (16,691)	53,24 (33,550)	46,52 (37,744)	45,32 (30,891)
Median	33,40	45,20	34,95	36,00
Min; Max	10,5; 57,3	15,2; 107,0	15,5; 111,0	10,5; 111,0
Woche 24 (PTP/ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	40,30 (14,388)	50,72 (25,581)	60,05 (43,581)	51,18 (28,947)
Median	35,80	43,10	47,65	39,50
Min; Max	28,7; 56,4	25,5; 90,5	22,7; 122,2	22,7; 122,2
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	-1,23 (3,811)	6,43 (10,682)	10,70 (6,350)	5,98 (8,977)
Median	-0,90	7,95	8,70	6,20
Min; Max	-5,2; 2,4	-12,6; 19,5	5,9; 19,5	-12,6; 19,5
Woche 48 (ETP)				
n	3	5	3	11
Mittelwert (SD)	43,83 (10,966)	55,52 (22,025)	38,93 (31,115)	47,81 (21,675)
Median	42,00	50,10	24,00	49,20
Min; Max	33,9; 55,6	26,1; 85,0	18,1; 74,7	18,1; 85,0
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	5	3	11
Mittelwert (SD)	2,30 (5,522)	10,00 (10,809)	10,13 (12,758)	7,94 (9,925)
Median	0,00	7,50	4,00	4,90
Min; Max	-1,7; 8,6	-1,0; 27,7	1,6; 24,8	-1,7; 27,7
Woche 96 (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	42,90 (14,094)	53,36 (25,818)	45,20 (30,571)	47,46 (23,670)
Median	38,10	52,70	26,80	38,10
Min; Max	31,9; 63,5	25,6; 92,7	20,3; 86,9	20,3; 92,7
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	4,53 (4,106)	12,16 (16,430)	2,62 (15,997)	6,57 (13,602)
Median	5,95	14,70	6,80	6,75
Min; Max	-1,5; 7,7	-12,5; 31,2	-24,1; 18,9	-24,1; 31,2
Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	42,17 (4,219)	57,68 (25,644)	65,74 (55,883)	57,20 (36,744)
Median	41,70	52,90	40,90	46,60
Min; Max	38,2; 46,6	28,8; 99,3	17,9; 156,2	17,9; 156,2
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	0,63 (14,746)	21,74 (21,517)	23,16 (16,267)	17,42 (19,254)
Median	4,30	34,40	20,90	15,40
Min; Max	-15,6; 13,2	-9,3; 39,6	2,4; 45,2	-15,6; 45,2
Woche 192 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	34,40 (5,233)	73,98 (36,346)	59,44 (32,981)	60,17 (32,303)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	34,40	67,35	50,00	50,00
Min; Max	30,7; 38,1	37,3; 123,9	26,5; 112,3	26,5; 123,9
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	0,75 (5,586)	26,75 (15,797)	16,86 (12,460)	17,53 (15,186)
Median	0,75	19,95	17,10	17,10
Min; Max	-3,2; 4,7	16,9; 50,2	1,3; 34,5	-3,2; 50,2
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	37,00 (NA)	49,83 (19,931)	58,16 (37,114)	53,03 (28,990)
Median	37,00	55,80	38,90	38,90
Min; Max	37,0; 37,0	27,6; 66,1	26,3; 101,8	26,3; 101,8
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	3,60 (NA)	22,53 (11,041)	15,58 (19,558)	16,57 (16,022)
Median	3,60	20,90	12,30	12,40
Min; Max	3,6; 3,6	12,4; 34,3	-9,2; 45,1	-9,2; 45,1
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	39,35 (3,259)	68,10 (33,355)	54,83 (31,848)	56,65 (29,488)
Median	38,60	77,50	48,75	46,00
Min; Max	36,6; 43,6	24,9; 110,7	20,9; 101,8	20,9; 110,7
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	0,98 (9,930)	14,86 (21,747)	8,32 (13,640)	9,28 (16,887)
Median	4,95	9,70	6,00	6,70
Min; Max	-13,7; 7,7	-12,5; 56,0	-9,2; 29,5	-13,7; 56,0
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	5	12
Mittelwert (SD)	26,44 (5,235)	55,20 (24,850)	32,42 (13,912)	45,71 (23,341)
Median	29,20	58,80	26,00	37,25
Min; Max	17,6; 30,0	23,7; 92,9	21,0; 55,6	21,0; 92,9
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	31,80 (NA)	50,43 (24,017)	39,00 (11,432)	46,62 (20,636)
Median	31,80	38,30	32,40	34,50
Min; Max	31,8; 31,8	31,7; 85,4	32,4; 52,2	31,7; 85,4
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	6,10 (NA)	-4,17 (9,255)	11,73 (5,508)	1,13 (11,150)
Median	6,10	-4,95	11,40	-0,90
Min; Max	6,1; 6,1	-17,0; 10,8	6,4; 17,4	-17,0; 17,4
p-Wert ^a	–	–	–	1,0000
Woche 24 (PTP)				
n	3	7	3	10
Mittelwert (SD)	38,00 (8,487)	57,16 (20,171)	35,80 (4,613)	50,75 (19,555)
Median	36,60	50,90	35,40	44,40
Min; Max	30,3; 47,1	36,5; 91,7	31,4; 40,6	31,4; 91,7
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	7	3	10
Mittelwert (SD)	9,53 (6,653)	1,96 (7,633)	8,53 (7,184)	3,93 (7,772)
Median	6,90	-0,70	10,40	3,95
Min; Max	4,6; 17,1	-8,2; 12,8	0,6; 14,6	-8,2; 14,6
p-Wert ^a	–	–	–	0,4685
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^c				
n	5	7	5	17
Mittelwert (SD)	32,16 (10,807)	55,20 (24,850)	32,42 (13,912)	41,72 (21,077)
Median	30,30	58,80	26,00	34,80
Min; Max	17,6; 47,1	23,7; 92,9	21,0; 55,6	17,6; 92,9
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	7	3	13
Mittelwert (SD)	42,10 (7,454)	57,16 (20,171)	35,80 (4,613)	48,75 (17,620)
Median	46,10	50,90	35,40	46,10
Min; Max	33,5; 46,7	36,5; 91,7	31,4; 40,6	31,4; 91,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	7	3	13
Mittelwert (SD)	4,10 (5,011)	1,96 (7,633)	8,53 (7,184)	3,97 (7,035)
Median	3,20	-0,70	10,40	3,20
Min; Max	-0,4; 9,5	-8,2; 12,8	0,6; 14,6	-8,2; 14,6
Woche 48 (ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	39,00 (5,059)	52,30 (14,234)	39,70 (10,189)	45,35 (12,630)
Median	41,30	53,00	41,35	42,50
Min; Max	33,2; 42,5	32,8; 70,8	26,0; 50,1	26,0; 70,8
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	6	3	12
Mittelwert (SD)	1,00 (4,933)	-2,25 (14,106)	8,97 (4,053)	1,37 (10,990)
Median	2,90	0,55	8,80	3,80
Min; Max	-4,6; 4,7	-22,1; 14,2	5,0; 13,1	-22,1; 14,2
Woche 96 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	37,65 (5,431)	53,57 (18,170)	42,00 (15,178)	45,47 (15,489)
Median	37,50	47,35	34,70	39,90
Min; Max	31,6; 44,0	36,1; 76,4	25,4; 58,6	25,4; 76,4
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	6	4	14
Mittelwert (SD)	1,85 (5,660)	-1,03 (16,307)	11,45 (8,491)	3,36 (12,492)
Median	0,45	1,30	8,80	4,65
Min; Max	-3,1; 9,6	-23,0; 16,6	4,4; 23,8	-23,0; 23,8
Woche 144 (ETP)				
N	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	36,60 (3,857)	48,22 (22,138)	43,42 (19,534)	44,01 (18,143)
Median	38,20	45,60	39,30	39,35
Min; Max	32,2; 39,4	22,8; 84,0	22,6; 71,8	22,6; 84,0
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	-1,40 (11,966)	-3,07 (14,536)	9,70 (8,720)	1,25 (12,876)
Median	2,80	0,85	11,25	2,80
Min; Max	-14,9; 7,9	-29,2; 11,4	-2,1; 18,4	-29,2; 18,4
Woche 192 (ETP)				
n	3	4	6	13
Mittelwert (SD)	37,13 (4,203)	53,95 (20,313)	51,97 (11,743)	49,15 (14,536)
Median	37,90	45,80	51,20	43,80
Min; Max	32,6; 40,9	40,4; 83,8	38,0; 72,3	32,6; 83,8
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	4	5	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	-0,87 (12,689)	6,50 (11,441)	18,88 (3,724)	9,82 (11,937)
Median	1,30	8,45	17,40	13,65
Min; Max	-14,5; 10,6	-9,1; 18,2	16,7; 25,5	-14,5; 25,5
Woche 240 (ETP)				
n	2	4	6	12
Mittelwert (SD)	41,95 (1,344)	64,48 (25,032)	49,75 (15,047)	53,36 (18,700)
Median	41,95	65,70	49,90	49,90
Min; Max	41,0; 42,9	33,5; 93,0	31,2; 71,2	31,2; 93,0
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	3,25 (13,223)	17,03 (16,758)	15,40 (5,423)	13,78 (11,882)
Median	3,25	14,30	15,90	15,60
Min; Max	-6,1; 12,6	0,1; 39,4	6,5; 21,0	-6,1; 39,4
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	39,50 (5,330)	54,26 (24,182)	51,28 (14,322)	49,74 (18,021)
Median	41,75	48,40	52,40	47,40
Min; Max	31,6; 42,9	25,2; 93,0	30,5; 71,2	25,2; 93,0
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	4	7	5	16
Mittelwert (SD)	3,70 (7,784)	-0,94 (15,677)	17,24 (6,920)	5,90 (13,755)
Median	4,15	0,20	20,80	6,30
Min; Max	-6,1; 12,6	-33,9; 14,9	5,8; 22,0	-33,9; 22,0
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Abduktion der dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	46,06 (20,858)	57,41 (36,217)	55,20 (45,678)	56,39 (39,071)
Median	47,70	45,60	42,20	45,60

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Min; Max	20,5; 70,5	19,0; 114,0	9,1; 126,2	9,1; 126,2
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	25,20 (NA)	59,82 (39,106)	34,60 (23,316)	51,41 (35,365)
Median	25,20	47,45	24,90	35,20
Min; Max	25,2; 25,2	24,1; 123,8	17,7; 61,2	17,7; 123,8
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	-5,00 (NA)	4,90 (19,593)	3,60 (4,493)	4,47 (15,665)
Median	-5,00	7,45	2,30	5,10
Min; Max	-5,0; -5,0	-27,1; 31,5	-0,1; 8,6	-27,1; 31,5
p-Wert ^a	–	–	–	0,4000
Woche 24 (PTP)				
n	3	5	4	9
Mittelwert (SD)	50,30 (20,091)	47,12 (27,437)	55,53 (37,305)	50,86 (30,297)
Median	40,60	36,50	43,10	36,50
Min; Max	36,9; 73,4	21,1; 88,3	26,6; 109,3	21,1; 109,3
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	5	4	9
Mittelwert (SD)	3,87 (9,860)	-0,32 (16,133)	10,05 (13,726)	4,29 (15,187)
Median	6,70	2,10	14,85	11,10
Min; Max	-7,1; 12,0	-25,7; 15,3	-9,9; 20,4	-25,7; 20,4
p-Wert ^a	–	–	–	0,7273
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	48,38 (22,830)	57,41 (36,217)	55,20 (45,678)	54,17 (34,840)
Median	40,60	45,60	42,20	43,10
Min; Max	20,5; 73,4	19,0; 114,0	9,1; 126,2	9,1; 126,2
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	5	4	12
Mittelwert (SD)	46,57 (20,691)	47,12 (27,437)	55,53 (37,305)	49,78 (27,371)
Median	36,10	36,50	43,10	36,30
Min; Max	33,2; 70,4	21,1; 88,3	26,6; 109,3	21,1; 109,3
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	5	4	12
Mittelwert (SD)	-3,73 (0,751)	-0,32 (16,133)	10,05 (13,726)	2,28 (13,454)
Median	-3,70	2,10	14,85	-0,45
Min; Max	-4,5; -3,0	-25,7; 15,3	-9,9; 20,4	-25,7; 20,4
Woche 48 (ETP)				
n	3	4	4	11
Mittelwert (SD)	48,73 (14,065)	57,45 (29,715)	60,33 (31,558)	56,12 (25,047)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	43,80	49,95	52,35	43,80
Min; Max	37,8; 64,6	30,9; 99,0	33,6; 103,0	30,9; 103,0
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	4	4	11
Mittelwert (SD)	-1,57 (6,369)	6,45 (14,538)	14,85 (11,290)	7,32 (12,507)
Median	0,90	11,75	12,55	11,00
Min; Max	-8,8; 3,2	-15,0; 17,3	3,8; 30,5	-15,0; 30,5
Woche 96 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	56,33 (23,067)	68,87 (33,297)	60,04 (24,373)	63,03 (26,843)
Median	51,00	58,45	70,30	59,90
Min; Max	36,4; 81,6	37,1; 117,7	31,3; 86,6	31,3; 117,7
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	6,03 (5,764)	13,95 (14,990)	19,04 (19,158)	14,07 (15,129)
Median	8,20	20,40	13,50	11,95
Min; Max	-0,5; 10,4	-14,0; 25,4	-2,3; 47,2	-14,0; 47,2
Woche 144 (ETP)				
N	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	56,20 (13,592)	63,35 (20,484)	65,56 (32,652)	62,61 (23,042)
Median	59,70	64,90	75,20	63,70
Min; Max	41,2; 67,7	38,5; 85,6	27,9; 108,2	27,9; 108,2
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	5,90 (12,477)	15,37 (15,994)	24,56 (17,446)	16,62 (16,355)
Median	4,30	15,15	18,80	17,05
Min; Max	-5,7; 19,1	-6,7; 36,6	13,9; 55,5	-6,7; 55,5
Woche 192 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	44,13 (9,923)	71,28 (41,272)	69,12 (32,491)	63,59 (31,701)
Median	49,20	58,80	55,10	49,85
Min; Max	32,7; 50,5	37,7; 129,8	42,8; 117,8	32,7; 129,8
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	6,17 (17,135)	25,70 (8,201)	28,12 (40,753)	18,74 (30,041)
Median	-4,20	23,30	20,20	19,45
Min; Max	-24,2; 9,9	18,7; 37,5	-6,2; 94,7	-24,2; 94,7
Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	49,05 (27,365)	58,83 (32,583)	80,26 (61,238)	66,79 (45,524)
Median	49,05	56,15	57,90	57,90
Min; Max	29,7; 68,4	23,4; 99,6	32,4; 178,3	23,4; 178,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	-6,10 (1,556)	13,25 (8,677)	39,26 (65,533)	21,55 (45,585)
Median	-6,10	13,40	10,70	9,80
Min; Max	-7,2; -5,0	4,4; 21,8	-3,4; 155,2	-7,2; 155,2
Letzte Behandlung (ETP)				
n	3	7	5	15
Mittelwert (SD)	48,97 (19,351)	67,40 (28,024)	69,78 (31,051)	64,51 (27,045)
Median	48,80	75,60	63,60	63,60
Min; Max	29,7; 68,4	27,7; 100,0	27,5; 101,1	27,5; 101,1
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	3	7	5	15
Mittelwert (SD)	-1,33 (8,329)	9,99 (13,723)	28,78 (35,598)	13,99 (24,272)
Median	-5,00	8,70	10,70	8,20
Min; Max	-7,2; 8,2	-14,0; 30,0	-4,2; 78,0	-14,0; 78,0
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-40 zeigt den beobachteten prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Extension der dominanten Hüfte sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf. Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 50,14 % (SD = 34,184 %, Median = 45,20 %) der vorhergesagten normalen Extension und zeigten damit deutliche Beeinträchtigungen der Extension der dominanten Hüfte. Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA war dieser Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt um 8,14 % (SD = 9,038 %, Median = 7,95 %) gestiegen. Dieser Wert verbesserte sich im weiteren Verlauf der Behandlung weiterhin.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die Flexion der dominanten Hüfte (siehe Tabelle 4-41). Auch hier zeigten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe mit einem mittleren prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Flexion von 45,71 % (SD = 23,341 %, Median = 37,25 %) zur Baseline Beeinträchtigungen. Dieser Wert verbesserte sich unter der Behandlung mit AA kontinuierlich. Bei der letzten Behandlung hatte sich der Wert in der kombinierten Behandlungsgruppe um 5,90 % (SD = 13,755 %, Median = 6,30 %) im Vergleich zur Baseline verbessert.

Der beobachtete prozentuale Anteil der vorhergesagten normalen Abduktion der dominanten Hüfte ist in Tabelle 4-42 dargestellt. Mit einem mittleren Anteil der vorhergesagten normalen Abduktion von 56,39 % (SD = 39,071 %, Median = 45,60 %) waren bei den Patienten der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

kombinierten Behandlungsgruppe auch hier zur Baseline Beeinträchtigungen zu beobachten. Mit Beginn der AA-Behandlung verbesserte sich der Anteil. Zum Zeitpunkt der letzten Behandlung wiesen die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe einen Anstieg um 13,99 % (SD = 24,272 %, Median = 8,20 %) im Vergleich zum Baseline Wert auf.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	23,26 (11,260)	55,33 (33,302)	44,88 (34,613)	50,51 (32,910)
Median	25,10	54,80	37,00	54,80
Min; Max	7,8; 37,1	20,8; 106,9	16,6; 103,8	16,6; 106,9
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	29,20 (NA)	59,75 (40,993)	33,63 (19,156)	51,04 (36,229)
Median	29,20	45,65	24,90	29,80
Min; Max	29,2; 29,2	21,2; 116,5	20,4; 55,6	20,4; 116,5
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	0,00 (NA)	4,85 (6,165)	3,30 (2,651)	4,33 (5,110)
Median	0,00	6,70	3,40	5,90
Min; Max	0,0; 0,0	-5,3; 11,0	0,6; 5,9	-5,3; 11,0
p-Wert ^a	–	–	–	0,4000
Woche 24 (PTP)				
n	3	6	4	10
Mittelwert (SD)	40,77 (5,714)	49,82 (30,656)	64,50 (46,031)	55,69 (35,859)
Median	38,30	41,20	55,60	42,00
Min; Max	36,7; 47,3	24,1; 105,2	23,4; 123,4	23,4; 123,4
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	6	4	10
Mittelwert (SD)	10,30 (11,348)	3,08 (8,398)	15,80 (7,406)	8,17 (10,029)
Median	9,10	4,25	16,70	7,25
Min; Max	-0,4; 22,2	-8,9; 14,4	6,4; 23,4	-8,9; 23,4
p-Wert ^a	–	–	–	0,8112
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	29,44 (16,361)	55,33 (33,302)	44,88 (34,613)	44,66 (30,361)
Median	36,70	54,80	37,00	37,50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Min; Max	7,8; 47,3	20,8; 106,9	16,6; 103,8	7,8; 106,9
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	41,00 (12,394)	49,82 (30,656)	64,50 (46,031)	52,30 (32,117)
Median	37,00	41,20	55,60	37,00
Min; Max	31,1; 54,9	24,1; 105,2	23,4; 123,4	23,4; 123,4
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	0,23 (6,732)	3,08 (8,398)	15,80 (7,406)	6,34 (9,752)
Median	-1,30	4,25	16,70	6,40
Min; Max	-5,6; 7,6	-8,9; 14,4	6,4; 23,4	-8,9; 23,4
Woche 48 (ETP)				
n	3	5	3	11
Mittelwert (SD)	39,57 (7,225)	50,56 (37,847)	40,50 (31,615)	44,82 (28,525)
Median	37,50	62,80	24,70	37,50
Min; Max	33,6; 47,6	0,0; 94,8	19,9; 76,9	0,0; 94,8
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	5	3	11
Mittelwert (SD)	-1,20 (3,041)	1,08 (13,980)	10,17 (10,257)	2,94 (11,118)
Median	0,30	4,00	5,70	3,90
Min; Max	-4,7; 0,8	-23,1; 12,6	2,9; 21,9	23,1; 21,9
Woche 96 (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	40,45 (14,159)	50,24 (23,616)	46,12 (30,922)	45,97 (22,989)
Median	35,10	49,90	31,50	36,35
Min; Max	30,3; 61,3	26,0; 88,1	22,3; 95,2	22,3; 95,2
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	5	5	14
Mittelwert (SD)	5,60 (11,504)	5,74 (15,342)	3,84 (7,814)	5,02 (11,072)
Median	7,10	-2,70	5,30	4,05
Min; Max	-8,0; 16,2	-7,0; 28,3	-8,6; 12,5	-8,6; 28,3
Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	44,80 (4,623)	60,46 (32,045)	63,28 (56,130)	57,93 (38,128)
Median	42,70	59,50	28,20	42,70
Min; Max	41,6; 50,1	33,0; 113,3	22,2; 151,2	22,2; 151,2
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	4,03 (1,097)	22,54 (23,165)	21,00 (18,354)	17,68 (18,771)
Median	4,40	16,00	9,70	9,20
Min; Max	2,8; 4,9	0,0; 55,4	5,6; 47,4	0,0; 55,4
Woche 192 (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	38,55 (4,455)	74,48 (41,389)	59,76 (30,852)	61,25 (32,723)
Median	38,55	62,40	46,20	46,20
Min; Max	35,4; 41,7	39,2; 133,9	28,1; 105,0	28,1; 133,9
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	1,05 (5,586)	23,08 (8,786)	17,48 (11,296)	16,53 (11,951)
Median	1,05	22,70	21,70	18,40
Min; Max	-2,9; 5,0	13,6; 33,3	1,2; 29,6	-2,9; 33,3
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	37,50 (NA)	48,57 (20,563)	59,10 (39,445)	53,19 (30,729)
Median	37,50	56,60	32,00	37,50
Min; Max	37,5; 37,5	25,2; 63,9	30,7; 115,4	25,2; 115,4
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	-0,80 (NA)	15,67 (21,805)	16,82 (8,172)	14,48 (13,616)
Median	-0,80	4,40	13,70	12,20
Min; Max	-0,8; -0,8	1,8; 40,8	11,6; 31,2	-0,8; 40,8
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	39,75 (5,553)	68,31 (32,683)	59,08 (36,857)	58,34 (31,000)
Median	39,80	66,60	53,60	46,10
Min; Max	33,3; 46,1	27,8; 117,0	22,7; 115,4	22,7; 117,0
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	4,90 (9,703)	12,99 (16,578)	14,20 (10,317)	11,51 (12,983)
Median	4,30	10,10	10,40	9,40
Min; Max	-5,2; 16,2	-5,2; 40,7	3,7; 28,1	-5,2; 40,7
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	25,54 (6,826)	50,07 (16,654)	42,40 (19,130)	46,53 (17,522)
Median	26,10	48,50	38,15	40,50
Min; Max	15,0; 31,8	31,2; 72,3	23,1; 73,4	23,1; 73,4
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	30,50 (NA)	49,77 (24,065)	44,37 (16,968)	47,97 (21,005)
Median	30,50	42,80	40,90	40,90
Min; Max	30,5; 30,5	27,9; 88,1	29,4; 62,8	27,9; 88,1
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	-1,30 (NA)	-0,57 (16,974)	10,30 (10,423)	3,06 (15,387)
Median	-1,30	4,90	5,10	5,10
Min; Max	-1,3; -1,3	-31,0; 15,8	3,5; 22,3	-31,0; 22,3
p-Wert ^a	–	–	–	0,6000
Woche 24 (PTP)				
n	3	7	4	11
Mittelwert (SD)	42,63 (9,430)	55,69 (16,789)	46,70 (12,305)	52,42 (15,333)
Median	37,80	53,80	43,45	44,80
Min; Max	36,6; 53,5	35,6; 79,6	35,6; 64,3	35,6; 79,6
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	7	4	11
Mittelwert (SD)	13,77 (13,975)	5,61 (14,037)	2,80 (8,470)	4,59 (11,906)
Median	6,00	7,30	5,30	7,30
Min; Max	5,4; 29,9	-23,4; 22,6	-9,1; 9,7	-23,4; 22,6
p-Wert ^a	–	–	–	0,7692
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	33,80 (14,358)	50,07 (16,654)	42,40 (19,130)	42,99 (17,310)
Median	36,60	48,50	38,15	37,20
Min; Max	15,0; 53,5	31,2; 72,3	23,1; 73,4	15,0; 73,4
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	7	4	14
Mittelwert (SD)	43,57 (7,427)	55,69 (16,789)	46,70 (12,305)	50,52 (14,267)
Median	44,30	53,80	43,45	44,55
Min; Max	35,8; 50,6	35,6; 79,6	35,6; 64,3	35,6; 79,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	7	4	14
Mittelwert (SD)	0,93 (4,934)	5,61 (14,037)	2,80 (8,470)	3,81 (10,734)
Median	-0,80	7,30	5,30	6,65
Min; Max	-2,9; 6,5	-23,4; 22,6	-9,1; 9,7	-23,4; 22,6
Woche 48 (ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	39,17 (5,559)	52,32 (11,832)	45,18 (15,877)	47,08 (12,533)
Median	38,80	52,70	44,70	44,90
Min; Max	33,8; 44,9	37,2; 67,1	27,3; 64,0	27,3; 67,1
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	6	4	13
Mittelwert (SD)	-3,47 (5,420)	3,73 (11,352)	1,27 (8,214)	1,32 (9,171)
Median	-4,00	5,60	1,95	1,40
Min; Max	-8,6; 2,2	-13,0; 14,8	-9,4; 10,6	-13,0; 14,8
Woche 96 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	39,03 (8,547)	53,62 (15,568)	44,50 (14,842)	46,69 (14,290)
Median	39,35	48,25	41,90	42,50
Min; Max	28,9; 48,5	39,6; 73,7	31,1; 67,0	28,9; 73,7
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	0,53 (5,070)	3,28 (12,756)	4,76 (6,429)	3,04 (8,850)
Median	0,35	6,15	6,20	6,10
Min; Max	-5,0; 6,4	-19,4; 18,4	-6,4; 9,9	-19,4; 18,4
Woche 144 (ETP)				
N	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	38,80 (7,255)	52,77 (17,502)	43,66 (22,552)	46,52 (17,813)
Median	41,00	47,35	41,50	44,00
Min; Max	30,7; 44,7	34,1; 83,9	18,5; 74,7	18,5; 83,9
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	-3,83 (16,473)	5,68 (15,181)	3,92 (7,632)	3,01 (12,757)
Median	4,40	11,85	1,30	6,30
Min; Max	-22,8; 6,9	-24,9; 14,7	-4,6; 15,9	-24,9; 15,9
Woche 192 (ETP)				
n	3	4	6	13
Mittelwert (SD)	40,17 (9,336)	53,70 (18,553)	50,92 (15,127)	49,29 (14,985)
Median	43,60	47,00	46,90	46,40
Min; Max	29,6; 47,3	40,1; 80,7	33,9; 73,7	29,6; 80,7
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	4	6	13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	-2,47 (18,604)	9,95 (6,640)	8,52 (7,866)	6,42 (10,981)
Median	7,00	7,85	7,45	7,30
Min; Max	-23,9; 9,5	4,5; 19,6	0,3; 23,3	-23,9; 23,3
Woche 240 (ETP)				
n	1	4	6	11
Mittelwert (SD)	37,40 (NA)	59,95 (28,204)	49,07 (18,125)	51,96 (21,323)
Median	37,40	55,80	49,00	51,00
Min; Max	37,4; 37,4	30,4; 97,8	25,6; 75,9	25,6; 97,8
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	4	6	11
Mittelwert (SD)	-0,40 (NA)	16,20 (14,694)	6,67 (6,405)	9,49 (10,857)
Median	-0,40	22,40	3,80	5,10
Min; Max	-0,4; -0,4	-5,5; 25,5	1,4; 17,8	-5,5; 25,5
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	42,95 (12,112)	56,34 (23,968)	47,60 (19,491)	50,11 (19,845)
Median	43,50	48,10	49,30	48,10
Min; Max	28,9; 55,9	29,2; 97,8	19,3; 75,9	19,3; 97,8
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	4,45 (5,875)	6,27 (17,959)	5,20 (6,218)	5,46 (11,835)
Median	2,60	9,40	5,65	5,70
Min; Max	-0,4; 13,0	-29,8; 25,5	-3,8; 13,0	-29,8; 25,5
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Abduktion der nicht dominanten Hüfte im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	42,78 (19,456)	61,26 (38,889)	37,37 (23,500)	50,23 (33,763)
Median	43,30	59,70	35,55	49,70

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Min; Max	16,7; 62,8	16,6; 102,4	9,2; 69,4	9,2; 102,4
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	20,50 (NA)	57,27 (39,992)	30,87 (17,166)	48,47 (35,320)
Median	20,50	43,25	25,40	29,80
Min; Max	20,5; 20,5	20,9; 124,7	17,1; 50,1	17,1; 124,7
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	-10,60 (NA)	2,80 (12,082)	2,97 (5,853)	2,86 (9,990)
Median	-10,60	2,30	4,50	4,30
Min; Max	-10,6; -10,6	14,2; 22,3	-3,5; 7,9	-14,2; 22,3
p-Wert ^a	–	–	–	0,4000
Woche 24 (PTP)				
n	3	5	4	9
Mittelwert (SD)	50,33 (16,106)	48,18 (29,859)	58,33 (32,260)	52,69 (29,405)
Median	48,20	33,70	52,45	37,70
Min; Max	35,4; 67,4	24,9; 96,9	28,5; 99,9	24,9; 99,9
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	3	5	4	9
Mittelwert (SD)	5,53 (1,644)	3,30 (6,147)	20,05 (7,347)	10,74 (10,820)
Median	4,90	0,80	18,05	11,20
Min; Max	4,3; 7,4	-3,2; 11,2	13,6; 30,5	-3,2; 30,5
p-Wert ^a	–	–	–	0,4818
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^d				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	46,10 (20,711)	61,26 (38,889)	37,37 (23,500)	49,08 (30,153)
Median	48,20	59,70	35,55	48,95
Min; Max	16,7; 67,4	16,6; 102,4	9,2; 69,4	9,2; 102,4
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	5	4	12
Mittelwert (SD)	55,27 (25,229)	48,18 (29,859)	58,33 (32,260)	53,33 (27,311)
Median	48,80	33,70	52,45	43,25
Min; Max	33,9; 83,1	24,9; 96,9	28,5; 99,9	24,9; 99,9
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	3	5	4	12
Mittelwert (SD)	4,93 (9,383)	3,30 (6,147)	20,05 (7,347)	9,29 (10,395)
Median	0,60	0,80	18,05	9,75
Min; Max	-1,5; 15,7	-3,2; 11,2	13,6; 30,5	-3,2; 30,5
Woche 48 (ETP)				
n	3	4	4	11
Mittelwert (SD)	49,23 (12,672)	48,33 (24,095)	64,18 (35,562)	54,34 (25,430)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	43,90	44,30	59,70	43,90
Min; Max	40,1; 63,7	23,7; 81,0	32,4; 104,9	23,7; 104,9
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	4	4	11
Mittelwert (SD)	-1,10 (5,032)	-0,40 (15,416)	25,90 (8,561)	8,97 (16,689)
Median	-3,70	-2,05	26,30	7,10
Min; Max	-4,3; 4,7	-15,1; 17,6	15,5; 35,5	-15,1; 35,5
Woche 96 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	58,40 (30,776)	64,07 (32,580)	59,98 (28,800)	61,39 (28,554)
Median	43,40	55,60	65,70	55,60
Min; Max	38,0; 93,8	29,0; 110,5	25,7; 91,4	25,7; 110,5
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	8,07 (16,303)	9,60 (7,357)	25,08 (20,312)	14,80 (15,882)
Median	2,60	10,25	16,50	13,20
Min; Max	-4,8; 26,4	-0,5; 18,7	12,1; 60,8	-4,8; 60,8
Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	57,17 (8,837)	54,90 (18,036)	63,38 (33,757)	58,68 (22,738)
Median	58,10	45,70	66,00	58,10
Min; Max	47,9; 65,5	39,1; 79,1	25,7; 103,2	25,7; 103,2
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	6,83 (7,674)	8,76 (18,556)	28,48 (23,430)	15,90 (20,379)
Median	9,90	16,20	16,50	12,50
Min; Max	-1,9; 12,5	-23,3; 22,5	12,4; 67,3	-23,3; 67,3
Woche 192 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	45,63 (7,245)	70,00 (46,282)	61,96 (32,423)	60,56 (32,712)
Median	47,30	54,25	43,80	45,55
Min; Max	37,7; 51,9	35,5; 136,0	30,3; 103,8	30,3; 136,0
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	-4,70 (13,355)	19,70 (10,405)	27,06 (33,677)	16,67 (25,521)
Median	2,30	18,40	21,10	18,40
Min; Max	-20,1; 3,7	8,4; 33,6	-9,8; 82,4	-20,1; 82,4
Woche 240 (ETP)				
n	1	4	5	10
Mittelwert (SD)	34,40 (NA)	59,45 (35,473)	76,04 (56,852)	65,24 (45,181)
Median	34,40	52,60	62,70	50,55
Min; Max	34,4; 34,4	26,4; 106,2	31,4; 169,5	26,4; 169,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominante Hüfte (Abduktion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	4	5	10
Mittelwert (SD)	-1,00 (NA)	9,15 (5,125)	41,14 (60,028)	24,13 (44,056)
Median	-1,00	8,45	15,30	10,15
Min; Max	-1,0; -1,0	3,8; 15,9	9,1; 148,1	-1,0; 148,1
Letzte Behandlung (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	59,67 (40,517)	61,83 (33,971)	60,24 (29,058)	60,80 (30,938)
Median	38,20	55,30	50,40	47,20
Min; Max	34,4; 106,4	19,2; 106,2	30,4; 96,8	19,2; 106,4
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	9,33 (26,083)	7,37 (6,918)	25,34 (30,378)	14,21 (21,949)
Median	-1,00	5,35	15,30	8,20
Min; Max	-10,0; 39,0	-0,5; 16,9	-3,2; 75,4	-10,0; 75,4
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

In Tabelle 4-43 sind die prozentualen Anteile der vorhergesagten normalen Extension der nicht dominanten Hüfte zu verschiedenen Zeitpunkten sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf dargestellt. Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 50,51 % (SD = 32,910 %, Median = 54,80 %) der vorhergesagten normalen Extension und zeigten damit auch deutliche Beeinträchtigungen der Extension der nicht dominanten Hüfte. Bereits nach 24 Wochen war dieser Wert im Mittel um 8,17 % (SD = 10,029 %, Median = 7,25 %) gestiegen. Auch während der ETP steigerte sich der prozentuale Anteil der vorhergesagten normalen Extension. Zum Zeitpunkt der letzten Behandlung wiesen die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe eine durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Baseline um 11,51 % (SD = 12,983 %, Median = 9,40 %) auf.

Tabelle 4-44 zeigt die prozentualen Anteile der vorhergesagten normalen Flexion der nicht dominanten Hüfte während der PTP und ETP der AA-Behandlung sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf. Auch hier zeigten sich deutliche Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt Baseline. Der prozentuale Anteil der vorhergesagten normalen Flexion der nicht dominanten Hüfte betrug in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 46,5 % (SD = 17,522 %, Median = 40,50 %). Die Veränderung von Baseline bis zur letzten Behandlung mit AA betrug in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 5,46 % (SD = 11,835 %, Median = 5,70 %).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Der prozentuale Anteil der vorhergesagten normalen Abduktion der nicht dominanten Hüfte im Zeitverlauf der Studie und im Verhältnis zur Baseline ist in Tabelle 4-45 dargestellt. Zur Baseline zeigte sich eine Beeinträchtigung der Abduktion der nicht dominanten Hüfte. Der prozentuale Anteil der vorhergesagten Werte betrug in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 50,23 % (SD = 33,763 %, Median = 49,70 %). Im Verlauf der Behandlung mit AA verbesserte sich dieser Wert zum Zeitpunkt der letzten Messung im Mittel um 14,21 % (SD = 21,949 %, Median = 8,20 %).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Griffkraft (dominante Seite) im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	58,23 (26,436)	85,46 (24,254)	79,63 (21,459)	82,77 (22,252)
Median	68,80	82,60	78,35	82,60
Min; Max	10,6; 82,4	57,6; 123,9	52,8; 108,0	52,8; 123,9
Woche 12 (PTP)				
n	4	7	4	11
Mittelwert (SD)	73,03 (5,839)	84,87 (22,687)	66,83 (9,638)	78,31 (20,483)
Median	73,95	90,60	70,60	73,00
Min; Max	65,2; 79,0	54,8; 120,4	52,8; 73,3	52,8; 120,4
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	4	7	4	11
Mittelwert (SD)	-0,43 (3,283)	-0,59 (10,390)	-1,38 (10,531)	-0,87 (9,909)
Median	-0,75	1,30	0,00	0,00
Min; Max	-3,4; 3,2	-15,6; 10,9	-15,5; 10,0	-15,6; 10,9
p-Wert ^a	–	–	–	1,0000
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	75,30 (6,895)	85,13 (23,400)	82,95 (16,924)	84,12 (19,860)
Median	75,65	89,10	81,85	87,90
Min; Max	68,2; 81,7	57,7; 120,4	61,7; 108,0	57,7; 120,4
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	1,85 (10,400)	-0,33 (7,501)	3,32 (9,122)	1,35 (8,147)
Median	3,45	-3,50	2,70	0,00
Min; Max	-11,8; 12,3	-8,0; 12,1	-9,1; 17,6	-9,1; 17,6
p-Wert ^a	–	–	–	0,8013
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	59,47 (27,359)	85,46 (24,254)	79,63 (21,459)	75,41 (25,727)
Median	69,40	82,60	78,35	70,60
Min; Max	10,6; 81,7	57,6; 123,9	52,8; 108,0	10,6; 123,9
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	77,60 (11,387)	85,13 (23,400)	82,95 (16,924)	82,59 (18,118)
Median	82,85	89,10	81,85	84,00
Min; Max	60,6; 84,1	57,7; 120,4	61,7; 108,0	57,7; 120,4
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	2,30 (8,712)	-0,33 (7,501)	3,32 (9,122)	1,58 (8,012)
Median	1,70	-3,50	2,70	0,00
Min; Max	-7,6; 13,4	-8,0; 12,1	-9,1; 17,6	-9,1; 17,6
Woche 48 (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	85,07 (10,293)	80,54 (16,381)	77,47 (12,345)	80,52 (13,297)
Median	88,75	77,30	79,25	82,30
Min; Max	70,1; 92,7	58,8; 104,4	57,6; 90,8	57,6; 104,4
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	9,78 (8,133)	-4,91 (10,936)	-2,17 (16,883)	0,49 (13,501)
Median	8,50	-5,30	-3,40	1,90
Min; Max	1,9; 20,2	-19,5; 12,1	-25,7; 23,4	-25,7; 23,4
Woche 96 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	81,84 (16,089)	79,61 (12,609)	85,57 (15,495)	82,22 (13,944)
Median	73,30	81,60	87,85	82,80
Min; Max	68,1; 104,2	58,8; 95,6	57,6; 99,3	57,6; 104,2
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	12,60 (16,634)	-5,84 (15,931)	5,93 (25,250)	3,21 (20,112)
Median	12,80	-8,00	3,10	2,80
Min; Max	-8,4; 33,6	-28,3; 18,2	-25,7; 45,7	-28,3; 45,7
Woche 144 (ETP)				
n	4	6	6	16
Mittelwert (SD)	73,75 (19,700)	88,37 (15,720)	86,12 (15,010)	83,87 (16,508)
Median	71,60	83,85	88,30	86,00
Min; Max	56,0; 95,8	71,9; 116,8	62,1; 104,3	56,0; 116,8
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	4	6	6	16

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	-1,55 (21,130)	6,37 (10,749)	6,48 (19,957)	4,43 (16,531)
Median	-4,00	5,35	-2,50	1,45
Min; Max	-23,4; 25,2	-7,1; 23,0	-7,6; 44,2	-23,4; 44,2
Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	81,40 (6,269)	94,20 (26,539)	85,87 (16,989)	87,45 (18,454)
Median	81,15	100,30	85,75	82,40
Min; Max	74,0; 89,3	58,8; 129,2	65,0; 113,6	58,8; 129,2
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	6,10 (11,540)	8,94 (21,303)	6,23 (27,936)	7,10 (20,946)
Median	6,20	4,90	-1,45	1,70
Min; Max	-6,7; 18,7	-8,0; 45,7	-18,9; 60,8	-18,9; 60,8
Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	82,05 (7,849)	100,25 (12,998)	81,06 (8,797)	88,22 (13,377)
Median	82,05	99,60	78,80	87,60
Min; Max	76,5; 87,6	87,6; 114,2	71,8; 93,7	71,8; 114,2
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	7,60 (16,688)	14,33 (17,517)	4,90 (17,490)	8,82 (16,198)
Median	7,60	18,50	5,20	11,80
Min; Max	-4,2; 19,4	-9,7; 30,0	-22,1; 26,0	-22,1; 30,0
Letzte Behandlung (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	84,06 (11,928)	88,91 (14,086)	84,23 (7,789)	86,01 (11,272)
Median	87,60	91,10	85,00	87,80
Min; Max	68,1; 98,8	65,6; 110,5	73,6; 93,9	65,6; 110,5
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	14,82 (10,858)	3,46 (19,931)	4,60 (22,100)	6,99 (18,351)
Median	18,70	-1,80	3,85	3,85
Min; Max	-4,2; 23,1	-18,2; 33,5	-22,1; 41,1	-22,1; 41,1
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Griffkraft (nicht dominante Seite) im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (nicht dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	57,27 (25,330)	81,74 (20,263)	87,55 (31,629)	84,42 (25,124)
Median	66,60	81,10	88,30	81,10
Min; Max	14,6; 80,0	54,8; 103,9	50,0; 130,5	50,0; 130,5
Woche 12 (PTP)				
n	4	7	5	12
Mittelwert (SD)	71,63 (5,797)	82,07 (20,423)	81,36 (33,172)	81,78 (25,056)
Median	69,55	76,70	66,70	75,85
Min; Max	67,4; 80,0	52,1; 111,6	53,0; 128,3	52,1; 128,3
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	4	7	5	12
Mittelwert (SD)	-0,73 (5,276)	0,33 (6,306)	2,04 (3,233)	-0,66 (5,194)
Median	0,40	0,00	-2,20	-1,75
Min; Max	-8,1; 4,4	-8,9; 8,3	5,0; 3,0	-8,9; 8,3
p-Wert ^a	–	–	–	0,7885
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	78,68 (7,816)	82,73 (21,806)	88,52 (35,646)	85,40 (27,861)
Median	79,15	78,50	84,15	78,50
Min; Max	69,7; 86,7	52,1; 115,0	47,0; 139,4	47,0; 139,4
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	6,33 (1,184)	0,99 (11,595)	0,97 (8,001)	0,98 (9,690)
Median	6,70	4,00	-0,85	0,00
Min; Max	4,6; 7,3	-16,2; 14,1	-10,0; 11,6	-16,2; 14,1
p-Wert ^a	–	–	–	0,5349
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	61,48 (28,434)	81,74 (20,263)	87,55 (31,629)	77,18 (27,666)
Median	72,25	81,10	88,30	74,80
Min; Max	14,6; 86,7	54,8; 103,9	50,0; 130,5	14,6; 130,5
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	81,05 (8,826)	82,73 (21,806)	88,52 (35,646)	84,38 (24,503)
Median	78,75	78,50	84,15	78,50
Min; Max	74,1; 92,6	52,1; 115,0	47,0; 139,4	47,0; 139,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (nicht dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	2,37 (5,554)	0,99 (11,595)	0,97 (8,001)	1,31 (8,751)
Median	1,90	4,00	-0,85	0,00
Min; Max	-3,4; 9,1	-16,2; 14,1	-10,0; 11,6	-16,2; 14,1
Woche 48 (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	84,60 (9,277)	84,29 (18,623)	84,80 (20,862)	84,54 (17,185)
Median	79,70	75,00	88,60	79,30
Min; Max	78,8; 95,3	62,5; 110,6	54,5; 104,8	54,5; 110,6
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	8,60 (3,477)	2,54 (5,853)	-2,75 (15,164)	1,69 (10,475)
Median	9,10	4,40	-1,75	4,45
Min; Max	4,9; 11,8	-7,4; 8,3	-26,5; 19,0	-26,5; 19,0
Woche 96 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	80,56 (11,884)	78,54 (21,284)	89,88 (22,463)	82,88 (19,188)
Median	77,10	73,50	96,70	79,60
Min; Max	68,0; 99,8	53,2; 115,1	53,0; 110,6	53,0; 115,1
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	9,70 (14,004)	-3,20 (11,956)	2,33 (19,393)	2,23 (15,355)
Median	7,30	-6,70	2,30	2,30
Min; Max	-9,6; 28,4	-17,8; 15,9	-19,9; 36,8	-19,9; 36,8
Woche 144 (ETP)				
n	4	6	6	16
Mittelwert (SD)	73,43 (19,443)	91,03 (20,551)	90,03 (28,292)	86,26 (23,280)
Median	74,35	95,85	93,35	92,30
Min; Max	51,5; 93,5	58,5; 117,1	45,5; 130,0	45,5; 130,0
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	4	6	6	16
Mittelwert (SD)	-5,25 (18,145)	12,68 (11,868)	2,48 (17,353)	4,37 (16,338)
Median	-4,10	12,25	-1,20	3,50
Min; Max	-23,5; 10,7	-2,1; 32,1	-16,6; 35,1	-23,5; 35,1
Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	89,18 (12,994)	91,80 (21,669)	91,90 (25,716)	91,14 (20,200)
Median	85,80	92,90	97,15	91,30
Min; Max	78,4; 106,7	69,3; 121,2	51,5; 120,6	51,5; 121,2
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – Griffkraft (nicht dominante Seite)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	10,50 (6,956)	8,74 (15,750)	4,35 (23,704)	7,45 (17,009)
Median	9,20	8,00	-0,05	3,60
Min; Max	3,6; 20,0	-11,8; 26,2	-17,3; 50,1	-17,3; 50,1
Woche 240 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	86,47 (10,728)	106,10 (15,179)	85,24 (22,765)	92,50 (19,323)
Median	81,30	108,20	85,00	89,30
Min; Max	79,3; 98,8	86,8; 121,2	52,5; 115,9	52,5; 121,2
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	3	4	5	12
Mittelwert (SD)	4,80 (8,282)	18,37 (22,096)	1,84 (16,512)	8,09 (17,434)
Median	6,50	13,85	2,50	6,10
Min; Max	-4,2; 12,1	-2,1; 47,9	-14,6; 25,1	-14,6; 47,9
Letzte Behandlung (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	81,24 (11,106)	87,77 (19,312)	86,38 (26,144)	85,49 (19,220)
Median	79,30	84,30	92,25	83,65
Min; Max	68,0; 98,8	58,8; 111,1	42,0; 115,9	42,0; 115,9
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	10,38 (11,800)	6,03 (12,752)	-1,17 (14,628)	4,84 (13,245)
Median	9,10	5,60	-6,30	4,80
Min; Max	-4,2; 28,4	-17,8; 21,4	-14,6; 26,8	-17,8; 28,4
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-46 zeigt den beobachteten prozentualen Anteil des vorhergesagten normalen Griffs der dominanten Hand und dessen Veränderung zur Baseline im Studienverlauf. Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel 82,77 % (SD = 22,252 %, Median = 82,60 %). Nach 240 Wochen Behandlung mit AA verbesserte sich dieser Wert in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um weitere 8,82 % (SD = 16,198 %, Median = 11,80 %). Insgesamt zeigte sich beim Vergleich der letzten Behandlung mit der Baseline eine durchschnittliche Verbesserung von 6,99 % (SD = 18,351 %, Median = 3,85 %) in der kombinierten Behandlungsgruppe.

Der prozentuale Anteil der vorhergesagten Griffkraft der nicht dominanten Hand betrug in der kombinierten Behandlungsgruppe zur Baseline im Mittel 84,4 % (SD = 25,124 %, Median = 81,10 %). Im Laufe der Behandlung mit AA verbesserte sich der prozentuale Anteil

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

der vorhergesagten Griffkraft. Zum Zeitpunkt Woche 240 hatte sich der Wert in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um 8,09 % (SD = 17,434 %, Median = 6,10 %) verbessert im Vergleich zur Baseline und zum Zeitpunkt der letzten Behandlung zeigte sich eine Verbesserung von 4,84 % (SD = 13,245 %, Median = 4,80 %) im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension des dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD:Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	29,63 (19,836)	52,19 (23,768)	43,72 (14,504)	48,28 (19,734)
Median	26,55	52,70	45,60	52,40
Min; Max	12,0; 53,4	23,4; 94,5	27,2; 62,8	23,4; 94,5
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	43,50 (NA)	62,43 (38,595)	41,50 (5,903)	55,46 (32,392)
Median	43,50	54,25	41,70	41,70
Min; Max	43,5; 43,5	27,6; 131,6	35,5; 47,3	27,6; 131,6
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	-9,90 (NA)	8,63 (16,207)	5,40 (15,159)	7,56 (14,974)
Median	-9,90	5,80	8,30	7,10
Min; Max	-9,9; -9,9	-12,7; 37,1	-11,0; 18,9	-12,7; 37,1
p-Wert ^a	–	–	–	0,6000
Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	50,80 (5,798)	53,23 (25,286)	52,25 (19,259)	52,84 (21,889)
Median	50,80	44,90	48,35	44,90
Min; Max	46,7; 54,9	22,5; 93,3	36,0; 76,3	22,5; 93,3
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	4,85 (4,738)	8,10 (13,529)	9,48 (19,057)	8,65 (14,941)
Median	4,85	5,05	11,15	9,85
Min; Max	1,5; 8,2	-4,7; 31,9	-15,3; 30,9	-15,3; 31,9
p-Wert ^a	–	–	–	0,7576
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	4	7	6	17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD:Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	32,05 (21,934)	52,19 (23,768)	43,72 (14,504)	44,46 (20,799)
Median	30,65	52,70	45,60	46,70
Min; Max	12,0; 54,9	23,4; 94,5	27,2; 62,8	12,0; 94,5
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	53,60 (6,364)	53,23 (25,286)	52,25 (19,259)	52,97 (19,894)
Median	53,60	44,90	48,35	48,55
Min; Max	49,1; 58,1	22,5; 93,3	36,0; 76,3	22,5; 93,3
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	2,80 (0,566)	8,10 (13,529)	9,48 (19,057)	7,67 (13,706)
Median	2,80	5,05	11,15	6,00
Min; Max	2,4; 3,2	-4,7; 31,9	-15,3; 30,9	-15,3; 31,9
Woche 48 (ETP)				
n	2	5	4	11
Mittelwert (SD)	53,55 (2,475)	53,12 (22,981)	51,45 (18,405)	52,59 (17,730)
Median	53,55	44,90	52,00	51,80
Min; Max	51,8; 55,3	31,3; 79,0	28,6; 73,2	28,6; 79,0
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	2	5	4	11
Mittelwert (SD)	2,75 (3,323)	9,50 (6,634)	8,68 (13,448)	7,97 (8,932)
Median	2,75	7,90	5,90	5,10
Min; Max	0,4; 5,1	2,4; 17,8	-3,9; 26,8	-3,9; 26,8
Woche 96 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	54,45 (2,051)	55,24 (25,686)	50,68 (11,689)	53,21 (17,177)
Median	54,45	51,40	54,70	53,85
Min; Max	53,0; 55,9	26,1; 92,1	37,6; 62,4	26,1; 92,1
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	3,65 (7,849)	9,58 (17,283)	8,70 (11,204)	8,23 (12,830)
Median	3,65	6,40	7,10	6,75
Min; Max	-1,9; 9,2	-13,7; 30,7	-1,2; 26,3	-13,7; 30,7
Woche 144 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	57,45 (3,889)	54,06 (19,002)	50,88 (13,093)	53,30 (14,180)
Median	57,45	54,80	51,70	54,75
Min; Max	54,7; 60,2	28,5; 79,2	36,3; 68,4	28,5; 79,2
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	6,65 (1,909)	12,14 (18,250)	12,14 (18,250)	9,88 (12,667)
Median	6,65	5,10	5,10	5,45

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD:Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Min; Max	5,3; 8,0	-7,7; 36,7	-7,7; 36,7	-7,7; 36,7
Woche 192 (ETP)				
n	2	5	6	13
Mittelwert (SD)	57,70 (5,374)	68,66 (30,055)	61,53 (19,230)	63,68 (21,822)
Median	57,70	66,20	58,65	59,70
Min; Max	53,9; 61,5	43,4; 117,4	43,6; 96,6	43,4; 117,4
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	5	6	13
Mittelwert (SD)	6,90 (11,172)	18,38 (5,638)	17,82 (11,313)	16,35 (9,591)
Median	6,90	20,00	14,95	14,90
Min; Max	-1,0; 14,8	10,4; 23,7	6,7; 33,8	-1,0; 33,8
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	6	10
Mittelwert (SD)	55,70 (NA)	67,20 (30,371)	59,85 (24,044)	61,64 (23,292)
Median	55,70	68,50	49,15	53,50
Min; Max	55,7; 55,7	36,2; 96,9	40,1; 103,5	36,2; 103,5
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	6	10
Mittelwert (SD)	0,80 (NA)	29,07 (14,190)	16,13 (15,949)	18,48 (16,181)
Median	0,80	35,50	16,05	16,05
Min; Max	0,8; 0,8	12,8; 38,9	-7,1; 40,7	-7,1; 40,7
Letzte Behandlung (ETP)				
n	2	7	6	15
Mittelwert (SD)	58,50 (3,960)	67,61 (28,501)	58,68 (24,178)	62,83 (24,073)
Median	58,50	67,60	50,90	55,70
Min; Max	55,7; 61,3	30,7; 109,2	35,2; 103,5	30,7; 109,2
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	2	7	6	15
Mittelwert (SD)	7,70 (9,758)	15,43 (19,227)	14,97 (16,126)	14,21 (16,284)
Median	7,70	18,60	12,10	14,60
Min; Max	0,8; 14,6	-22,0; 37,3	-7,1; 40,7	-22,0; 40,7
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion des dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	49,60 (19,680)	74,80 (33,009)	83,20 (42,703)	78,68 (36,382)
Median	58,30	74,90	73,40	74,90
Min; Max	18,7; 68,0	34,5; 124,1	42,1; 146,7	34,5; 146,7
Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	64,00 (NA)	77,57 (34,303)	70,30 (18,766)	75,14 (28,926)
Median	64,00	73,10	71,20	71,20
Min; Max	64,0; 64,0	44,2; 132,1	51,1; 88,6	44,2; 132,1
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	1	6	3	9
Mittelwert (SD)	5,70 (NA)	2,78 (9,375)	7,10 (17,631)	4,22 (11,718)
Median	5,70	5,10	8,30	8,00
Min; Max	5,7; 5,7	-10,7; 13,0	-11,1; 24,1	-11,1; 24,1
p-Wert ^a	–	–	–	1,0000
Woche 24 (PTP)				
n	2	7	4	11
Mittelwert (SD)	86,05 (0,778)	82,63 (31,645)	86,32 (39,484)	83,97 (32,742)
Median	86,05	90,40	72,35	84,60
Min; Max	85,5; 86,6	42,6; 130,0	57,9; 142,7	42,6; 142,7
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	7	4	11
Mittelwert (SD)	22,90 (7,637)	7,83 (10,848)	2,25 (19,327)	5,80 (13,806)
Median	22,90	8,10	5,55	8,10
Min; Max	17,5; 28,3	-5,7; 25,9	-22,2; 20,1	-22,2; 25,9
p-Wert ^a	–	–	–	0,1026
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	58,76 (29,040)	74,80 (33,009)	83,20 (42,703)	73,14 (34,886)
Median	60,80	74,90	73,40	69,70
Min; Max	18,7; 86,6	34,5; 124,1	42,1; 146,7	18,7; 146,7
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	7	4	13
Mittelwert (SD)	89,35 (12,799)	82,63 (31,645)	86,32 (39,484)	84,80 (30,184)
Median	89,35	90,40	72,35	84,60
Min; Max	80,3; 98,4	42,6; 130,0	57,9; 142,7	42,6; 142,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	7	4	13
Mittelwert (SD)	3,30 (13,576)	7,83 (10,848)	2,25 (19,327)	5,42 (13,231)
Median	3,30	8,10	5,55	8,10
Min; Max	-6,3; 12,9	-5,7; 25,9	-22,2; 20,1	-22,2; 25,9
Woche 48 (ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	101,05 (15,061)	100,25 (29,446)	83,95 (47,207)	94,95 (32,994)
Median	101,05	99,80	72,65	90,70
Min; Max	90,4; 111,7	59,0; 146,4	39,8; 150,7	39,8; 150,7
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	15,00 (15,839)	21,32 (15,844)	-0,13 (10,584)	13,12 (16,387)
Median	15,00	23,40	0,50	7,85
Min; Max	3,8; 26,2	2,2; 41,6	-13,2; 11,7	-13,2; 41,6
Woche 96 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	84,45 (16,476)	90,55 (33,998)	85,06 (17,809)	87,50 (24,873)
Median	84,45	94,00	74,30	82,20
Min; Max	72,8; 96,1	50,6; 140,4	69,9; 110,9	50,6; 140,4
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	-1,60 (17,253)	15,77 (27,327)	9,38 (30,260)	10,64 (26,076)
Median	-1,60	16,20	27,10	16,10
Min; Max	-13,8; 10,6	-26,9; 57,8	-35,8; 31,9	-35,8; 57,8
Woche 144 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	95,20 (12,445)	102,93 (38,404)	79,66 (31,275)	92,79 (32,828)
Median	95,20	113,40	80,00	88,30
Min; Max	86,4; 104,0	50,8; 148,7	49,2; 127,0	49,2; 148,7
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	9,15 (13,223)	33,85 (23,856)	3,98 (16,267)	18,56 (23,667)
Median	9,15	23,60	6,40	16,30
Min; Max	-0,2; 18,5	13,5; 73,2	-19,7; 23,8	-19,7; 73,2
Woche 192 (ETP)				
n	2	5	6	13
Mittelwert (SD)	105,75 (11,102)	107,98 (40,244)	99,42 (29,984)	103,68 (30,696)
Median	105,75	110,90	96,15	110,10
Min; Max	97,9; 113,6	50,7; 163,9	65,4; 146,4	50,7; 163,9
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	5	6	13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	19,70 (11,879)	35,08 (13,152)	16,22 (16,168)	24,01 (16,213)
Median	19,70	36,00	20,15	27,80
Min; Max	11,3; 28,1	16,2; 52,3	-5,9; 35,4	-5,9; 52,3
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	88,70 (NA)	89,20 (38,220)	91,52 (42,609)	90,43 (35,702)
Median	88,70	104,50	73,50	88,70
Min; Max	88,7; 88,7	45,7; 117,4	53,4; 161,0	45,7; 161,0
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	2,10 (NA)	34,03 (29,992)	15,84 (6,901)	20,38 (19,320)
Median	2,10	22,90	14,30	14,30
Min; Max	2,1; 2,1	11,2; 68,0	9,0; 25,9	2,1; 68,0
Letzte Behandlung (ETP)				
n	2	7	6	15
Mittelwert (SD)	95,50 (9,617)	97,33 (41,025)	96,35 (39,689)	96,69 (35,930)
Median	95,50	112,50	92,05	101,00
Min; Max	88,7; 102,3	44,3; 161,3	45,4; 161,0	44,3; 161,3
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	2	7	6	15
Mittelwert (SD)	9,45 (10,394)	22,53 (29,866)	13,15 (22,256)	17,03 (24,427)
Median	9,45	32,20	16,50	16,80
Min; Max	2,1; 16,8	-26,9; 63,1	-19,1; 40,3	-26,9; 63,1
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

In Tabelle 4-48 sind die prozentualen Anteile der vorhergesagten Extension des dominanten Knies als beobachtete Werte und in Veränderung zur Baseline dargestellt. Die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe wiesen zur Baseline deutliche Einschränkungen in der Extension des dominanten Knies auf. Der prozentuale Anteil des vorhergesagten Wertes betrug im Mittel 48,28 % (SD = 19,734 %, Median = 52,40 %). Durch Behandlung mit AA verbesserte sich dieser Wert bereits nach 12 Wochen um 7,56 % (SD = 14,974 %, Median = 7,10 %). Im Laufe der ETP steigerte sich der prozentuale Anteil der vorhergesagten Extension des dominanten Knies kontinuierlich. Nach 240 Wochen AA-Behandlung verbesserte sich der Wert in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um 18,48 % (SD = 16,181 %, Median = 16,05 %) im Vergleich zur Baseline. Die Veränderung von Baseline bis zur letzten Behandlung in allen Patienten betrug im Mittel 14,21 % (SD = 16,284 %, Median = 14,60 %).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die prozentualen Anteile der vorhergesagten Flexion des dominanten Knies sind in Tabelle 4-49 dargestellt. Zur Baseline zeigten die Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe einen prozentualen Anteil des vorhergesagten Wertes im Mittel von 78,68 % (SD = 36,382 %, Median = 74,90 %). Bereits nach 24 Wochen AA-Behandlung verbesserte sich dieser Wert im Mittel um 5,80 % (SD = 13,806 %, Median = 8,10 %) im Vergleich zur Baseline. Auch im weiteren Verlauf der AA-Behandlung steigerte sich der prozentuale Anteil kontinuierlich. In Woche 240 der AA-Behandlung steigerte sich der Wert im Mittel um 20,38 % (SD = 19,320 %, Median = 14,30 %) im Vergleich zur Baseline. Bei der letzten Behandlung zeigte die kombinierte Behandlungsgruppe eine Verbesserung des Wertes im Mittel um 17,03 % (SD = 24,427 %, Median = 16,80 %). Damit zeigte die AA-Behandlung in alle Patienten einen deutlichen Effekt auf die Kraft des Knies.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Extension des nicht dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	30,54 (17,066)	58,01 (27,876)	39,48 (14,941)	49,46 (23,958)
Median	27,90	56,00	37,70	42,10
Min; Max	13,5; 50,6	28,9; 100,4	19,5; 63,1	19,5; 100,4
Woche 12 (PTP)				
n	2	6	3	9
Mittelwert (SD)	50,00 (2,404)	61,82 (31,945)	41,07 (6,231)	54,90 (27,480)
Median	50,00	54,00	44,10	44,10
Min; Max	48,3; 51,7	32,3; 118,3	33,9; 45,2	32,3; 118,3
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	2	6	3	9
Mittelwert (SD)	1,90 (5,940)	5,43 (13,036)	7,80 (9,350)	6,22 (11,378)
Median	1,90	7,25	11,90	11,60
Min; Max	-2,3; 6,1	-17,6; 17,9	-2,9; 14,4	-17,6; 17,9
p-Wert ^a	–	–	–	0,5818
Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	57,25 (3,465)	56,43 (24,836)	51,10 (18,175)	54,30 (21,456)
Median	57,25	48,40	48,25	48,40
Min; Max	54,8; 59,7	34,1; 97,4	32,8; 75,1	32,8; 97,4
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	6	4	10
Mittelwert (SD)	9,15 (7,000)	5,48 (11,374)	10,38 (10,552)	7,44 (10,741)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	9,15	6,15	12,65	9,35
Min; Max	4,2; 14,1	-15,3; 18,4	-4,4; 20,6	-15,3; 20,6
p-Wert ^a	–	–	–	1,0000
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	34,20 (21,838)	58,01 (27,876)	39,48 (14,941)	45,22 (23,809)
Median	27,90	56,00	37,70	39,85
Min; Max	13,5; 59,7	28,9; 100,4	19,5; 63,1	13,5; 100,4
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	55,10 (1,556)	56,43 (24,836)	51,10 (18,175)	54,43 (19,416)
Median	55,10	48,40	48,25	53,20
Min; Max	54,0; 56,2	34,1; 97,4	32,8; 75,1	32,8; 97,4
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	-2,15 (1,909)	5,48 (11,374)	10,38 (10,552)	5,84 (10,424)
Median	-2,15	6,15	12,65	6,15
Min; Max	-3,5; -0,8	-15,3; 18,4	-4,4; 20,6	-15,3; 20,6
Woche 48 (ETP)				
n	2	5	4	11
Mittelwert (SD)	53,65 (2,192)	59,12 (15,311)	50,30 (18,301)	54,92 (14,574)
Median	53,65	57,70	51,05	55,20
Min; Max	52,1; 55,2	43,7; 75,6	28,9; 70,2	28,9; 75,6
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	2	5	4	11
Mittelwert (SD)	-3,60 (5,657)	5,50 (14,059)	9,58 (12,782)	5,33 (12,428)
Median	-3,60	13,40	8,25	7,10
Min; Max	-7,6; 0,4	-10,1; 17,9	-4,6; 26,4	-10,1; 26,4
Woche 96 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	46,23 (9,701)	54,42 (14,700)	56,12 (12,099)	53,18 (12,362)
Median	48,20	53,40	57,70	53,40
Min; Max	35,7; 54,8	38,2; 71,6	42,3; 68,0	35,7; 71,6
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	3,03 (16,264)	6,84 (13,903)	17,16 (11,829)	9,93 (13,885)
Median	0,00	10,80	13,20	10,80
Min; Max	-11,5; 20,6	-13,5; 23,1	4,4; 34,7	-13,5; 34,7
Woche 144 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	61,05 (6,576)	61,10 (21,556)	51,08 (11,690)	56,92 (15,784)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Extension)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	61,05	59,90	57,40	57,50
Min; Max	56,4; 65,7	38,3; 92,3	36,9; 63,2	36,9; 92,3
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	3,80 (10,041)	11,16 (17,341)	12,12 (9,111)	10,33 (12,579)
Median	3,80	9,40	10,60	10,00
Min; Max	-3,3; 10,9	-14,6; 29,6	0,1; 24,1	-14,6; 29,6
Woche 192 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	66,45 (5,020)	83,25 (24,688)	62,64 (18,923)	70,83 (20,680)
Median	66,45	84,30	55,20	69,20
Min; Max	62,9; 70,0	53,6; 110,8	45,5; 92,6	45,5; 110,8
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	9,20 (8,485)	12,70 (8,135)	23,68 (8,966)	17,05 (10,054)
Median	9,20	9,65	22,20	15,20
Min; Max	3,2; 15,2	6,8; 24,7	13,6; 35,7	3,2; 35,7
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	62,60 (NA)	72,10 (32,866)	63,98 (24,590)	66,53 (24,290)
Median	62,60	64,50	54,50	62,60
Min; Max	62,6; 62,6	43,7; 108,1	36,6; 101,5	36,6; 108,1
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	2,90 (NA)	24,00 (9,739)	25,02 (8,120)	22,22 (10,461)
Median	2,90	23,00	22,60	22,60
Min; Max	2,9; 2,9	14,8; 34,2	17,1; 38,4	2,9; 38,4
Letzte Behandlung (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	56,47 (18,480)	68,04 (30,743)	55,43 (25,770)	61,14 (26,165)
Median	62,60	64,40	45,45	57,90
Min; Max	35,7; 71,1	33,7; 110,2	32,8; 101,5	32,8; 110,2
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	13,27 (9,232)	10,03 (11,335)	15,95 (13,883)	12,86 (11,602)
Median	16,30	10,40	13,30	12,85
Min; Max	2,9; 20,6	-3,9; 25,1	-3,9; 38,4	-3,9; 38,4
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Prozent der vorhergesagten Werte für die Flexion des nicht dominanten Knies im HHD-Test) aus RCT ENB-009-10

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	46,06 (23,412)	82,39 (35,008)	66,23 (29,126)	74,93 (32,195)
Median	48,70	81,30	63,90	65,80
Min; Max	19,0; 72,7	32,8; 123,1	31,7; 113,8	31,7; 123,1
Woche 12 (PTP)				
n	2	6	3	9
Mittelwert (SD)	71,90 (16,263)	72,85 (31,546)	65,13 (8,164)	70,28 (25,564)
Median	71,90	66,20	66,70	66,70
Min; Max	60,4; 83,4	43,0; 124,8	56,3; 72,4	43,0; 124,8
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	2	6	3	9
Mittelwert (SD)	3,45 (22,274)	-4,65 (12,177)	3,10 (11,186)	-2,07 (11,789)
Median	3,45	-4,80	4,70	-3,90
Min; Max	-12,3, 19,2	-23,5, 13,2	-8,8, 13,4	-23,5, 13,4
p-Wert ^a	–	–	–	0,9091
Woche 24 (PTP)				
n	1	7	4	11
Mittelwert (SD)	80,70 (NA)	85,93 (33,419)	84,30 (22,157)	85,34 (28,602)
Median	80,70	95,00	74,40	77,00
Min; Max	80,7; 80,7	38,4; 128,1	71,1; 117,3	38,4; 128,1
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	1	7	4	11
Mittelwert (SD)	8,00 (NA)	3,54 (14,513)	9,33 (16,600)	5,65 (14,749)
Median	8,00	5,00	9,25	5,00
Min; Max	8,0; 8,0	-16,7; 30,6	-10,1; 28,9	-16,7; 30,6
p-Wert ^a	–	–	–	0,6667
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	51,50 (30,000)	82,39 (35,008)	66,23 (29,126)	68,42 (32,558)
Median	48,70	81,30	63,90	63,90
Min; Max	19,0; 83,4	32,8; 123,1	31,7; 113,8	19,0; 123,1
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	7	4	13
Mittelwert (SD)	84,35 (5,445)	85,93 (33,419)	84,30 (22,157)	85,18 (26,159)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	84,35	95,00	74,40	80,50
Min; Max	80,5; 88,2	38,4; 128,1	71,1; 117,3	38,4; 128,1
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	7	4	13
Mittelwert (SD)	2,30 (3,536)	3,54 (14,513)	9,33 (16,600)	5,13 (13,561)
Median	2,30	5,00	9,25	4,80
Min; Max	-0,2; 4,8	-16,7; 30,6	-10,1; 28,9	-16,7; 30,6
Woche 48 (ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	89,05 (8,980)	87,65 (23,586)	88,48 (36,717)	88,16 (25,064)
Median	89,05	88,10	75,40	84,90
Min; Max	82,7; 95,4	57,1; 120,4	61,0; 142,1	57,1; 142,1
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	2	6	4	12
Mittelwert (SD)	7,00 (7,071)	0,32 (20,492)	13,50 (12,306)	5,83 (16,581)
Median	7,00	-5,70	12,75	4,70
Min; Max	2,0; 12,0	-22,6; 26,4	0,2; 28,3	-22,6; 28,3
Woche 96 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	87,93 (8,869)	84,73 (29,386)	80,38 (21,648)	84,13 (21,644)
Median	88,65	83,45	78,30	84,90
Min; Max	76,4; 98,0	47,4; 129,2	50,9; 106,1	47,4; 129,2
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	28,30 (29,511)	7,23 (20,758)	14,06 (18,515)	15,13 (22,697)
Median	27,00	11,40	19,20	14,60
Min; Max	-4,3; 63,5	-32,4; 24,2	-7,7; 34,0	-32,4; 63,5
Woche 144 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	103,90 (1,980)	94,70 (40,221)	75,84 (30,063)	88,86 (33,182)
Median	103,90	88,10	65,00	88,10
Min; Max	102,5; 105,3	46,7; 154,7	51,4; 122,6	46,7; 154,7
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	21,85 (0,071)	17,65 (7,407)	9,52 (6,197)	15,17 (7,712)
Median	21,85	14,70	8,80	14,30
Min; Max	21,8; 21,9	11,1; 31,6	3,0; 19,7	3,0; 31,6
Woche 192 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	104,70 (14,142)	109,20 (39,477)	103,86 (24,716)	106,23 (28,530)
Median	104,70	105,60	103,70	104,65
Min; Max	94,7; 114,7	69,1; 173,4	81,8; 142,0	69,1; 173,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: HHD: Prozent vorhergesagt – nicht dominantes Knie (Flexion)	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	2	5	5	12
Mittelwert (SD)	22,65 (12,233)	27,28 (18,809)	37,54 (20,288)	30,78 (18,173)
Median	22,65	26,40	28,20	27,30
Min; Max	14,0; 31,3	-0,9; 50,3	19,8; 66,7	-0,9; 66,7
Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	79,30 (NA)	81,43 (28,972)	85,82 (35,083)	83,63 (28,851)
Median	79,30	94,00	65,30	79,30
Min; Max	79,3; 79,3	48,3; 102,0	59,2; 141,3	48,3; 141,3
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	1	3	5	9
Mittelwert (SD)	-1,40 (NA)	23,17 (9,153)	19,50 (13,794)	18,40 (13,205)
Median	-1,40	20,70	20,30	20,30
Min; Max	-1,4; -1,4	15,5; 33,3	-2,8; 33,6	-2,8; 33,6
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	91,35 (12,448)	94,37 (46,553)	87,18 (31,318)	91,12 (34,040)
Median	88,65	103,40	79,40	88,10
Min; Max	79,3; 108,8	31,3; 175,7	47,9; 141,3	31,3; 175,7
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	31,73 (27,116)	11,99 (29,698)	20,95 (20,244)	19,79 (25,680)
Median	32,40	-0,60	23,15	22,10
Min; Max	-1,4; 63,5	-32,4; 52,6	-14,1; 43,4	-32,4; 63,5
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

In Tabelle 4-50 sind die prozentualen Anteile des vorhergesagten Wertes der Extension des nicht dominanten Knies im Zeitverlauf und als Veränderung zur Baseline dargestellt. Zur Baseline zeigte die kombinierte Behandlungsgruppe einen prozentualen Anteil im Mittel von 49,46 % (SD = 23,958 %, Median = 42,10 %) und damit deutliche Beeinträchtigungen. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA verbesserte sich dieser Wert im Mittel um 6,22 % (SD = 11,378 %, Median = 11,60 %). Im Laufe der ETP führte die Behandlung zu einer Verbesserung des Wertes im Vergleich zur Baseline im Mittel um 5,84 % (SD = 10,424 %, Median = 6,15 %) in Woche 24, um 5,33 % (SD = 12,428 %, Median = 7,10 %) in Woche 48, um 9,93 % (SD = 13,885 %, Median = 10,80 %), um 10,33 % (SD = 12,579 %, Median = 10,00 %), um 17,05 % (SD = 10,054 %, Median = 15,20 %) in Woche 192 und um

22,22 % (SD = 10,461 %, Median = 22,60 %) in Woche 240. Zum Zeitpunkt der letzten Behandlung hatte sich der Wert um 12,86 % (SD = 11,602 %, Median = 12,85 %) im Vergleich zur Baseline verbessert.

Der prozentuale Anteil des vorhergesagten Wertes der Flexion des nicht dominanten Knies ist in Tabelle 4-51 dargestellt. Zur Baseline hatten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe einen prozentualen Anteil des vorhergesagten Wertes von 74,93 % (SD = 32,195 %, Median = 65,80 %). Nach 24 Wochen AA-Behandlung in der PTP verbesserte sich dieser Wert im Mittel um 5,65 % (SD = 14,749 %, Median = 5,00 %) im Vergleich zur Baseline. Während der ETP steigerte sich der prozentuale Anteil der vorhergesagten Werte kontinuierlich. Nach 48 Wochen AA-Behandlung verbesserte sich der Anteil im Mittel um 5,83 % (SD = 16,581 %, Median = 4,70 %), nach 96 Wochen um 15,13 % (SD = 22,697 %, Median = 14,60 %), nach 144 Wochen um 15,17 % (SD = 7,712 %, Median = 14,30 %), nach 192 Wochen um 30,78 % (SD = 18,173 %, Median = 27,30 %) und nach 240 Wochen um 18,40 % (SD = 13,205 %, Median = 20,30 %). Betrachtet man die Veränderung von Baseline bis zur letzten Behandlung mit AA zeigt sich eine mittlere Verbesserung von 19,79 % (SD = 25,680 %, Median = 22,10 %) und damit eine fast vollständige Normalisierung der Flexion des nicht dominanten Knies nach AA-Behandlung.

Der HHD-Test zeigte für alle untersuchten Funktionen der einzelnen Körperregionen, dass die Behandlung mit AA einen positiven Effekt auf die prozentualen Anteile des vorhergesagten Normalwertes hatte. Dies bedeutet, dass sich durch die Behandlung mit AA die Werte der Patienten im Laufe der Zeit immer weiter denen gesunder Vergleichsgruppen annähern. Diese Entwicklungen zeigten sich in allen Gruppen unabhängig der AA-Dosis. Die Unterschiede der behandelten Patienten zur zunächst nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe waren nicht statistisch signifikant, was sich mit der geringen Stichprobengröße und der hohen Varianz innerhalb der Patientengruppen erklären lässt. Dennoch zeigt sich hier deutlich, dass die Behandlung mit AA einen positiven Effekt auf die HPP-Symptome hat.

BOT-2

Der BOT-2 ist ein Test zur Untersuchung der motorischen Fähigkeiten. Er unterteilt sich in mehrere Subtests, die unterschiedliche Funktionen testen. In dieser Studie wurden die Subtests Schnelligkeit und Geschicklichkeit sowie Kraft durchgeführt. Die Leistungen in den Tests werden zunächst mit einer Skala bewertet. Diese Rohwerte werden in standardisierte Punktwerte übertragen und diese in einen Gesamtwert zusammengefasst. Ein höherer Punktwert geht mit einer verbesserten Leistung einher.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gesamtwert für Schnelligkeit/Geschicklichkeit im BOT-2) der RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: BOT-2 Schnelligkeit/ Geschicklichkeit – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Schnelligkeit/ Geschicklichkeit – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	3	7	6	13
Mittelwert (SD)	12,3 (7,57)	13,1 (15,27)	16,5 (13,61)	14,7 (14,03)
Median	9,0	6,0	11,5	6,0
Min; Max	7; 21	0; 39	5; 38	0; 39
Woche 12 (PTP)				
n	2	7	4	11
Mittelwert (SD)	8,0 (1,41)	17,9 (13,42)	11,5 (11,00)	15,5 (12,44)
Median	8,0	14,0	6,0	9,0
Min; Max	7; 9	4; 40	6; 28	4; 40
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	2	7	4	11
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	4,7 (5,59)	0,5 (0,58)	3,2 (4,83)
Median	0,0	4,0	0,5	1,0
Min; Max	0; 0	-1; 15	0; 1	-1; 15
p-Wert ^a	–	–	–	0,3462
Woche 24 (PTP)				
n	2	6	5	11
Mittelwert (SD)	7,5 (2,12)	21,0 (13,30)	14,0 (9,92)	17,8 (11,88)
Median	7,5	17,5	10,0	16,0
Min; Max	6; 9	6; 40	5; 27	5; 40
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	6	5	11
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	6,3 (4,13)	1,8 (2,59)	4,3 (4,10)
Median	-0,5	6,0	1,0	4,0
Min; Max	-1; 0	1; 12	-1; 5	-1; 12
p-Wert ^a	–	–	–	0,1026
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	12,0 (7,94)	13,1 (15,27)	16,5 (13,61)	14,2 (12,92)
Median	9,0	6,0	11,5	6,5
Min; Max	6; 21	0; 39	5; 38	0; 39
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	10,0 (2,83)	21,0 (13,30)	14,0 (9,92)	16,6 (11,27)
Median	10,0	17,5	10,0	12,0
Min; Max	8; 12	6; 40	5; 27	5; 40
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	2	6	5	13
Mittelwert (SD)	2,5 (0,71)	6,3 (4,13)	1,8 (2,59)	4,0 (3,81)
Median	2,5	6,0	1,0	3,0
Min; Max	2; 3	1; 12	-1; 5	-1; 12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Schnelligkeit/ Geschicklichkeit – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Woche 48 (ETP)				
n	3	7	5	15
Mittelwert (SD)	6,3 (5,69)	18,1 (13,38)	16,6 (14,33)	15,3 (12,72)
Median	8,0	17,0	9,0	9,0
Min; Max	0; 11	5; 40	4; 35	0; 40
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	2	7	5	14
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	5,0 (4,40)	4,4 (7,83)	4,4 (5,37)
Median	2,0	4,0	2,0	2,0
Min; Max	2; 2	1; 12	-2; 18	-2; 18
Woche 96 (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	13,8 (13,89)	18,4 (13,72)	20,2 (15,35)	17,9 (13,67)
Median	9,0	18,0	18,5	11,0
Min; Max	3; 34	3; 39	4; 41	3; 41
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	5,3 (6,66)	5,3 (5,25)	3,7 (6,56)	4,7 (5,65)
Median	2,0	5,0	2,0	3,0
Min; Max	1; 13	-1; 13	-2; 16	-2; 16
Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	9,0 (1,73)	13,0 (5,52)	18,2 (16,95)	14,1 (10,97)
Median	8,0	11,0	10,0	10,0
Min; Max	8; 11	7; 21	4; 42	4; 42
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	3	5	5	13
Mittelwert (SD)	-3,0 (8,66)	8,6 (4,51)	3,8 (5,76)	4,1 (7,17)
Median	2,0	9,0	4,0	4,0
Min; Max	-13; 2	3; 15	-2; 13	-13; 15
Woche 192 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	13,7 (7,64)	14,6 (9,94)	20,2 (15,78)	16,8 (12,02)
Median	12,0	12,0	18,0	12,0
Min; Max	7; 22	6; 31	4; 43	4; 43
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	3	5	6	14
Mittelwert (SD)	1,7 (1,15)	5,2 (3,42)	3,7 (5,61)	3,8 (4,21)
Median	1,0	6,0	2,5	3,0
Min; Max	1; 3	0; 9	-2; 14	-2; 14
Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Schnelligkeit/ Geschicklichkeit – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	10,5 (3,54)	16,5 (15,00)	19,4 (17,64)	16,7 (14,30)
Median	10,5	15,0	8,0	12,0
Min; Max	8; 13	0; 36	5; 42	0; 42
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	2	4	5	11
Mittelwert (SD)	3,0 (1,41)	5,8 (7,80)	5,0 (7,48)	4,9 (6,47)
Median	3,0	8,0	2,0	4,0
Min; Max	2; 4	-5; 12	-1; 18	-5; 18
Woche 288 (ETP)				
n	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	–	6,0 (NA)	6,0 (NA)
Median	–	–	6,0	6,0
Min; Max	–	–	6; 6	6; 6
Veränderung von Baseline bis Woche 288 (ETP)				
n	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	–	1,0 (NA)	1,0 (NA)
Median	–	–	1,0	1,0
Min; Max	–	–	1; 1	1; 1
Letzte Behandlung (ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	11,5 (8,10)	18,7 (13,52)	20,0 (16,16)	17,5 (13,21)
Median	10,5	17,0	16,5	13,0
Min; Max	3; 22	5; 39	5; 42	3; 42
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	3	7	6	16
Mittelwert (SD)	2,3 (1,53)	5,6 (4,96)	3,5 (6,86)	4,2 (5,26)
Median	2,0	4,0	1,0	3,0
Min; Max	1; 4	0; 13	-1; 17	-1; 17
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (Gesamtwert für Kraft im BOT-2) der RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: BOT-2 Kraft – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2;1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3;5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Kraft – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2;1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3;5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	9,6 (6,88)	12,3 (12,00)	16,7 (12,45)	14,3 (11,91)
Median	10,0	6,0	14,0	12,0
Min; Max	0; 17	0; 33	2; 33	0; 33
Woche 12 (PTP)				
n	3	6	4	10
Mittelwert (SD)	5,7 (4,04)	18,0 (11,58)	14,3 (13,52)	16,5 (11,80)
Median	5,0	16,0	9,0	11,5
Min; Max	2; 10	7; 35	5; 34	5; 35
Veränderung von Baseline bis Woche 12 (PTP)				
n	3	6	4	10
Mittelwert (SD)	0,3 (1,53)	3,7 (1,63)	1,5 (2,38)	2,8 (2,15)
Median	0,0	3,5	1,5	3,0
Min; Max	-1; 2	2; 6	-1; 4	-1; 6
p-Wert ^a	–	–	–	0,1259
Woche 24 (PTP)				
n	2	6	5	11
Mittelwert (SD)	9,0 (11,31)	16,7 (11,99)	17,2 (10,80)	16,9 (10,89)
Median	9,0	15,0	14,0	14,0
Min; Max	1; 17	2; 33	8; 35	2; 35
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	2	6	5	11
Mittelwert (SD)	4,0 (4,24)	2,3 (2,88)	3,8 (2,77)	3,0 (2,79)
Median	4,0	3,0	3,0	3,0
Min; Max	1; 7	-2; 5	1; 8	-2; 8
p-Wert ^a	–	–	–	0,8333
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	11,0 (7,48)	12,3 (12,00)	16,7 (12,45)	13,4 (10,75)
Median	15,0	6,0	14,0	13,5
Min; Max	1; 17	0; 33	2; 33	0; 33
Woche 24 (PTP/ ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	8,0 (9,54)	16,7 (11,99)	17,2 (10,80)	15,0 (10,94)
Median	3,0	15,0	14,0	12,0
Min; Max	2; 19	2; 33	8; 35	2; 35
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ ETP)				
n	3	6	5	14
Mittelwert (SD)	0,3 (2,89)	2,3 (2,88)	3,8 (2,77)	2,4 (2,93)
Median	2,0	3,0	3,0	2,0
Min; Max	-3; 2	-2; 5	1; 8	-3; 8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Kraft – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2;1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3;5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Woche 48 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	9,3 (5,85)	17,3 (12,24)	14,2 (9,96)	14,1 (10,02)
Median	9,0	16,5	7,0	12,0
Min; Max	3; 16	4; 35	7; 27	3; 35
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	4	6	5	15
Mittelwert (SD)	-0,3 (2,22)	3,0 (3,58)	0,8 (5,12)	1,4 (3,89)
Median	0,0	3,0	0,0	1,0
Min; Max	-3; 2	-1; 9	-5; 7	-5; 9
Woche 96 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	17,0 (10,42)	18,3 (10,37)	19,5 (12,68)	18,4 (10,58)
Median	17,0	19,5	17,0	18,0
Min; Max	6; 31	5; 32	7; 35	5; 35
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	6,0 (5,70)	4,0 (6,07)	2,8 (3,97)	4,2 (5,13)
Median	7,0	2,5	2,0	2,0
Min; Max	0; 14	-1; 16	-3; 9	-3; 16
Woche 144 (ETP)				
n	4	4	5	13
Mittelwert (SD)	10,8 (4,65)	14,8 (7,27)	15,8 (11,43)	13,9 (8,20)
Median	10,0	14,5	13,0	11,0
Min; Max	6; 17	8; 22	6; 34	6; 34
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	4	4	5	13
Mittelwert (SD)	0,8 (5,74)	7,3 (6,65)	1,8 (1,64)	3,2 (5,34)
Median	0,5	5,0	1,0	2,0
Min; Max	-6; 8	2; 17	0; 4	-6; 17
Woche 192 (ETP)				
n	4	4	6	14
Mittelwert (SD)	11,5 (4,51)	15,5 (9,88)	17,2 (11,65)	15,1 (9,24)
Median	10,0	16,5	15,0	12,0
Min; Max	8; 18	3; 26	6; 36	3; 36
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	4	6	14
Mittelwert (SD)	1,5 (5,80)	3,5 (3,42)	0,5 (5,72)	1,6 (4,97)
Median	2,0	4,0	2,0	3,0
Min; Max	-6; 8	-1; 7	-9; 7	-9; 8
Woche 240 (ETP)				
n	2	4	6	12
Mittelwert (SD)	9,5 (0,71)	14,0 (12,25)	16,7 (10,93)	14,6 (10,12)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BOT-2 Kraft – Gesamtwert	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2;1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3;5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	9,5	14,5	15,5	10,0
Min; Max	9; 10	0; 27	5; 32	0; 32
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	2	4	6	12
Mittelwert (SD)	6,5 (2,12)	2,0 (5,42)	0,0 (5,93)	1,8 (5,50)
Median	6,5	4,0	-0,5	3,5
Min; Max	5; 8	-6; 6	-9; 9	-9; 9
Woche 288 (ETP)				
n	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	–	5,0 (NA)	5,0 (NA)
Median	–	–	5,0	5,0
Min; Max	–	–	5; 5	5; 5
Veränderung von Baseline bis Woche 288 (ETP)				
n	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	–	3,0 (NA)	3,0 (NA)
Median	–	–	3,0	3,0
Min; Max	–	–	3; 3	3; 3
Letzte Behandlung (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	14,2 (6,06)	18,3 (10,58)	17,2 (11,09)	16,7 (9,25)
Median	11,0	20,0	16,0	18,0
Min; Max	9; 23	5; 32	5; 34	5; 34
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	3,2 (5,89)	4,0 (6,26)	0,5 (5,58)	2,5 (5,76)
Median	5,0	3,0	1,0	3,0
Min; Max	-6; 8	-1; 16	-9; 8	-9; 16
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe; In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3;5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP; danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht;				
a: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.				

Aufgrund des Alters der Patienten in dieser Studie (Bandbreite: 13 bis 66 Jahre; medianes Alter bei Studieneinschluss: 53,0 Jahre) sowie des Umstands, dass der BOT-2 nur für Patienten bis 21 Jahre validiert ist, werden hier ausschließlich die Gesamtwerte und die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline für die BOT-2-Subtests Schnelligkeit und Geschicklichkeit sowie Kraft dargestellt, da skalierte Werte oder Altersäquivalenz-Werte hier nur eine äußerst begrenzte Aussagekraft haben.

Bereits während der PTP verbesserten sich Gesamtwerte des Subtests Schnelligkeit und Geschicklichkeit bei den mit AA behandelten Patienten. Die kombinierte AA-Behandlungsgruppe wies bis Woche 12 eine durchschnittliche Veränderung zur Baseline von 3,2 Punkten (SD = 4,83 Punkte, Median = 1,0 Punkte) auf. Dahingegen zeigte die Kontrollgruppe keine Veränderung. Nach 24 Wochen verbesserte sich die kombinierte AA-Behandlungsgruppe weiter, die durchschnittliche Veränderung lag zu diesem Zeitpunkt bei 4,3 Punkten (SD = 4,10 Punkte, Median = 4,0 Punkte). In der Kontrollgruppe verschlechterte sich der Wert nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline im Mittel um -0,5 Punkte (SD = 0,71 Punkte, Median = -0,5 Punkte). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-52).

Im Subtest Kraft des BOT-2 zeigte sich in der PTP eine Verbesserung der Gesamtwerte nach Behandlung mit AA. Nach 12 Wochen AA-Behandlung verbesserte sich der Gesamtwert in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um 2,8 Punkte (SD = 2,15 Punkte, Median = 3,0 Punkte). In der Kontrollgruppe kam es zum selben Zeitpunkt zu einer mittleren Veränderung der Werte um 0,3 Punkte (SD = 1,53 Punkte, Median = 0,0 Punkte). Nach 24 Wochen AA-Behandlung zeigten sowohl die kombinierte AA-Behandlungsgruppe als auch die Kontrollgruppe eine Verbesserung im Gesamtwert des Subtests Kraft im Vergleich zur Baseline. Die mittlere Verbesserung in der Kontrollgruppe lag bei 4,0 Punkte (SD = 4,24 Punkte, Median = 4,0 Punkte) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe bei 3,0 Punkte (SD = 2,79, Median = 3,0 Punkte). Auch hier waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-53). In der Kontrollgruppe zeigten 2 Patienten besonders große Veränderungen von Baseline zur Woche 24 im Einzeltest V-ups.

In der ETP zeigten die mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline ebenfalls eine Verbesserung im Subtest Schnelligkeit und Geschicklichkeit. Die mittlere Veränderung von Baseline bis zur letzten AA-Behandlung betrug in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe, d.h. für alle mit AA behandelten Patienten 4,2 Punkte (SD = 5,26 Punkte, Median = 3,0 Punkte) (siehe Tabelle 4-52). Im Subtest Kraft zeigte sich, abgesehen von Woche 48, ebenfalls ein allgemeiner Anstieg des Gesamtwertes in der ETP. Zum Zeitpunkt der letzten Behandlung zeigte sich in der kombinierten Behandlungsgruppe eine mittlere Verbesserung im Vergleich zur Baseline von 2,5 Punkte (SD = 5,76 Punkte, Median = 3,0 Punkte) (siehe Tabelle 4-53).

Verwendung von Bewegungshilfen und Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe

Tabelle 4-54: Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe zur Baseline und Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set

Bewegungshilfe/orthopädischer Eingriff	Kontrollgruppe (N = 6)		AA kombiniert (N = 13)	
	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten mit mindestens einer Bewegungshilfe oder einem orthopädischen Eingriff	3 (50,0)	5 (83,3)	9 (69,2)	8 (61,5)
Bewegungshilfen	3 (50,0)	4 (66,7)	9 (69,2)	7 (53,8)
Einlagen	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiche Einlage	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewegungshilfe/orthopädischer Eingriff	Kontrollgruppe (N = 6)		AA kombiniert (N = 13)	
	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)
Beidseitige Fußorthesen	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,5)	4 (30,8)
Handelsübliche Orthese	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Supramalleolare Orthese	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wechselnde Benutzung einer beidseitigen Fußorthesen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Orthopädischer Schuh	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Orthopädischer Stiefel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthopädische Anhebung des Schuhs	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gehstock	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	2 (15,4)
Krücken	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rollator	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
„Kaye-Walker“ (Gehhilfe mit Geschirr/Gurt)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthopädische Eingriffe	0 (0,0)	3 (50,0)	1 (7,7)	2 (15,4)
Achillessehnenoperation	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handschiene	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Intramedulläre Fixierung des rechten Humerus	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Intramedulläre Fixierung des linken Femurs	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthopädische Anhebung der Ferse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Entfernung einer Zyste vom linken Ringfinger	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Operation zur beidseitigen Entfernung von Implantaten zur Regulierung der Wachstumszone, sog. Eight-Plates	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Drahtentfernung aus dem linken Fuß	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

Für die Kontrollgruppe war die Baseline der Tag der Randomisierung, für die mit AA behandelten Patienten der Tag der ersten Dosis.

Die Angaben der Verwendung einer Bewegungshilfe bzw. der Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffs zur Baseline bezogen sich auf die Verwendung bzw. Notwendigkeit mit Beginn vor der Baseline.

Die Angaben der Verwendung einer Bewegungshilfe zu Woche 24 bezogen sich auf die Verwendung mit Beginn vor Woche 24 und Ende der Verwendung nach Woche 24. Bei der Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffs bezogen sich die Angaben auf orthopädische Eingriffe mit Beginn zwischen der Baseline und Woche 24.

Wenn ein Patient zu einer Visite mehrmals dieselbe Bewegungshilfe verwendete oder derselbe orthopädische Eingriff notwendig war, wurde diese Angabe nur einmal gezählt.

Der prozentuale Anteil an Patienten basierte auf der Gesamtanzahl an Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

In der Studie ENB-009-10 wurde die absolute und prozentuale Anzahl an Patienten ermittelt, die zur bzw. vor Baseline oder zu Woche 24 eine Bewegungshilfe verwendeten oder einen orthopädischen Eingriff benötigten (siehe Tabelle 4-54). Zur Baseline verwendeten 3 von 6 Patienten (50 %) der Kontrollgruppe eine Bewegungshilfe. Zu Woche 24 stieg dieser Anteil um einen Patienten auf 66,7 %. In der mit AA behandelten Gruppe war der Anteil der Patienten mit Bewegungshilfe zur Baseline mit 69,2 % (9 von 13 Patienten) etwas höher, sank jedoch bis Woche 24 um 2 Patienten auf 53,8 %.

In der Kontrollgruppe benötigte zur Baseline keiner der Patienten einen orthopädischen Eingriff. Bis Woche 24 stieg dieser Patientenanteil jedoch deutlich auf 50 % (3 von 6 Patienten) an. In der mit AA behandelten Gruppe stieg dieser Anteil dagegen nur leicht von 7,7 % (1 von 13 Patienten) zur Baseline auf 15,4 % (2 von 13 Patienten) in Woche 24.

Tabelle 4-55: Veränderung der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe von der Baseline zu Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10 Veränderung der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe		Kontrollgruppe (N = 6)			AA kombiniert (N = 13)		
		Baseline		Gesamt	Baseline		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
Verwendung einer Bewegungshilfe							
Woche 24	Ja	3 (100,0)	1 (33,3)	4 (66,7)	6 (66,7)	1 (25,0)	7 (53,8)
	Nein	0 (0,0)	2 (66,7)	2 (33,3)	3 (33,3)	3 (75,0)	6 (46,2)
Gesamt		3 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	13 (100,0)
Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffes							
Woche 24	Ja	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (15,4)
	Nein	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	1 (100,0)	10 (83,3)	11 (84,6)
Gesamt		0 (0,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	12 (100,0)	13 (100,0)
<p>Für die Kontrollgruppe war die Baseline der Tag der Randomisierung, für die mit AA behandelten Patienten der Tag der ersten Dosis.</p> <p>Die Angaben der Verwendung einer Bewegungshilfe bzw. der Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffes zur Baseline bezogen sich auf die Verwendung bzw. Notwendigkeit mit Beginn vor der Baseline.</p> <p>Die Angaben der Verwendung einer Bewegungshilfe zu Woche 24 bezogen sich auf die Verwendung mit Beginn vor Woche 24 und Ende der Verwendung nach Woche 24. Bei der Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffes bezogen sich die Angaben auf orthopädische Eingriffe mit Beginn zwischen der Baseline und Woche 24.</p> <p>Wenn ein Patient zu einer Visite mehrmals dieselbe Bewegungshilfe verwendete oder derselbe orthopädische Eingriff notwendig war, wurde diese Angabe nur einmal gezählt.</p> <p>Der prozentuale Anteil an Patienten basierte auf der Gesamtanzahl an Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.</p>							

In Tabelle 4-55 ist dargestellt, wie sich die Verwendung von Bewegungshilfen bzw. der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe von der Baseline zu Woche 24 veränderte. Von den 3

Patienten in der Kontrollgruppe, die zur Baseline eine Bewegungshilfe verwendeten, benötigten auch in Woche 24 alle 3 Patienten (100,0 %) eine Bewegungshilfe. Im Gegensatz dazu benötigten 3 von 9 Patienten (33,3 %) der mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline noch auf eine Bewegungshilfe angewiesen gewesen waren, nach 24 Wochen Behandlung keine Bewegungshilfe mehr. Bei den Patienten, die zur Baseline keine Bewegungshilfe verwendeten, benötigten in der mit AA behandelten Gruppe nach 24 Wochen 3 von 4 Patienten (75 %) auch weiterhin keine Bewegungshilfe. In der Kontrollgruppe lag dieser Anteil bei 66,7 % (2 von 3 Patienten). Eine Verschlechterung der Mobilität nach 24 Wochen, die sich durch Nutzung von Hilfsmitteln, die zur Baseline nicht genutzt wurden, zeigte, trat sowohl in der Kontrollgruppe bei 1 von 3 Patienten (33,3 %) als auch in der Behandlungsgruppe bei 1 von 4 Patienten (25 %) auf (siehe Tabelle 4-55).

Zur Baseline nutzten insgesamt fünf Patienten (zwei in der Kontrollgruppe, zwei in der 2,1 mg/kg/Woche Behandlungsgruppe und einer in der 3,5 mg/kg/Woche Behandlungsgruppe) Gehhilfen (Rollstuhl, Rollator, Krücken oder Gehstock). Im Verlauf der Therapie mit AA ergaben sich folgende Veränderungen der Notwendigkeit von Gehhilfen: ein Patient war in der Lage, vom Rollstuhl auf Krücken umzusteigen und ein Patient konnte von einem Rollator zu einem Gehstock wechseln. Ein weiterer Patient konnte eigenständig gehen, nachdem er zuvor einen Rollator benötigt hatte. Zwei Patienten konnten auf ihre Gehstöcke verzichten und selbstständig gehen. Bei allen fünf Fällen ist diese Verbesserung der Mobilität nach dem Beginn der Therapie mit AA eingetreten.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die zur Baseline keinen orthopädischen Eingriff benötigten, musste zu Woche 24 bei 3 von 6 Patienten (50 %) ein orthopädischer Eingriff durchgeführt werden. In der mit AA behandelten Gruppe lag dieser Patientenanteil lediglich bei 16,7 % (2 von 12 Patienten). Im Gegensatz zur Kontrollgruppe gab es in der mit AA behandelten Gruppe einen Patienten, der bereits zur Baseline einen orthopädischen Eingriff benötigte. Unter der Behandlung mit AA waren bei diesem Patienten jedoch keine weiteren orthopädischen Eingriffe notwendig (siehe Tabelle 4-55).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Verringerung von Schmerzen und Behinderung - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Einer der Endpunkte der Studie ENB-009-10 war die Verringerung von Schmerzen und Behinderung. Dieser Endpunkt wurde mittels des LEFS und BPI-SF operationalisiert und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p><u>Untere Extremitäten Funktionsfähigkeit Skala - Lower Extremity Functional Scale (LEFS)</u></p> <p>Der LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in einem oder beiden der unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten des Alltags. Zudem eignet sich der LEFS zur zeitlichen Beobachtung von Patienten und der Evaluierung der Wirksamkeit einer erfolgten Intervention.</p> <p>Es handelt sich dabei unter anderem um folgende Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausführen gewöhnlicher Hausarbeiten oder schulischen Aktivitäten, • Ausführen der gewöhnlichen Hobbies und sportlichen Aktivitäten, • In und aus der Badewanne steigen, • Von Raum zu Raum laufen, • Schuhe und Socken anziehen, • Hocken, • Einen Gegenstand aufheben, • Ausführen leichter häuslicher Aktivitäten, • Ausführen schwerer häuslicher Arbeiten. <p>Jedes der Themen wird mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 Punkte: extreme Schwierigkeiten oder Aktivität kann nicht durchgeführt werden, • 1 Punkt: ziemlich viele Schwierigkeiten, • 2 Punkte: moderate Schwierigkeiten, • 3 Punkte: leichte Schwierigkeiten, • 4 Punkte: keine Schwierigkeiten/keine Einschränkungen. <p>Anhand der Einzel-Scores kann ein Gesamtscore ermittelt werden, der von 0-80 reichen kann. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine verbesserte Funktion und ein niedriger Wert eine verschlechterte Funktion.</p> <p>Ein lizenzierter Physiotherapeut ist für die Durchführung dieses Interview-basierten Tests zuständig. Die LEFS wurde zu Studienbeginn als Baseline-Wert und zu den erforderlichen Post-Baseline-Zeitpunkten inkl. Woche 12, 24, 48 und danach alle 6 Monate, durchgeführt. Die Ergebnisse der Bewertungen wurden zentral berechnet.</p> <p>Der minimale klinisch relevante Unterschied (<i>minimal clinically important difference</i>; MCID) wurde über einen statistischen Ansatz (MCID= ± 9) und eine Befragung von Ärzten zum MCID auf der LEFS-Skala in Abhängigkeit des Intervallwertes (MCID= ± 10) ermittelt (124). Damit stellt eine Verbesserung von ≥ 9 Punkten eine klinisch bedeutsame Verbesserung dar (124, 125).</p> <p><u>Statistik</u></p> <p>Es werden deskriptive Statistiken angegeben. Während der PTP werden die Ergebnisse mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen.</p>
	<p><u>Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</u></p> <p>Der BPI-SF ist ein weit verbreiteter Fragebogen zur Selbsteinschätzung, der zur Evaluierung des Schweregrads von Schmerzen und deren Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens entwickelt wurde. Es gibt eine lange (BPI-LF) und eine verkürzte Form (BPI-SF) des Fragebogens, wobei der BPI-SF den bevorzugten Fragebogen darstellt (127, 128).</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 11 Teilen, die auf einer numerischen Skala die Schmerzen (4 Items) und den Einfluss der Schmerzen auf tägliche Aktivitäten („Behinderung durch Schmerzen“, 7 Items),</p>

bezogen auf die letzten 24 Stunden vor dem Ausfüllen des Fragebogens, erheben. Die Beurteilung erfolgt für jedes Item auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten. Dabei bedeutet ein geringerer Score eine geringere Schmerzbelastung und ein höherer Score eine höhere Schmerzbelastung. Die Punkte der Sub-Items werden für die Domänen „Schmerzen“ und „Behinderung durch Schmerzen“ addiert, so sind Summenscores zwischen 0 und 40 für die Domäne „Schmerzen“, und Summenscores zwischen 0 und 70 für die Domäne „Behinderung durch Schmerzen“ möglich. Zudem kann eine visuelle Analogskala (VAS) als post-Behandlungs-Evaluationsmethode im Interview verwendet werden. Der BPI-SF stellt ein valides Instrument zur Messung von Schmerzen dar und kann demnach auch zur Schmerzmessung bei HPP-Patienten verwendet werden. Es ist typischerweise möglich, den BPI-SF innerhalb von 5 Minuten auszufüllen.

Skalen des BPI-SF:

BPI-SF - Schmerzen:

- Schlimmster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden („schlimmster“)
- Geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden („geringster“)
- Durchschnittlicher Schmerz („durchschnittlich“)
- Schmerz zum Zeitpunkt des Tests („gerade“)

BPI-SF – Behinderung durch Schmerzen:

- Allgemeine Aktivitäten
- Stimmung
- Fähigkeit zu Gehen
- Normale Arbeit (inkl. Hausarbeiten)
- Beziehung zu anderen Personen
- Schlaf
- Freude am Leben

Durchführung

Der BPI-SF wurde zu Studienbeginn als Baseline-Wert und zu den erforderlichen Post-Baseline-Zeitpunkten zur Woche 12, 24, 48 und danach alle 6 Monate ausgefüllt. Die Ergebnisse der Bewertungen wurden ebenso zentral berechnet.

Statistische Auswertung

Es werden deskriptive Statistiken angegeben. Während der PTP werden die Ergebnisse der mit AA behandelten Gruppen mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests mit der Kontrollgruppe verglichen.

Schmerzmedikation

Schmerzmedikation sind Medikamente, die nach Level 2 des WHO-ATC-Klassifikationssystem als „N02“ eingestuft wurden, welche in der vorliegenden Studie Opioide und andere Analgetika und Antipyretika einschlossen. Die absolute und prozentuale Anzahl an Patienten, die Schmerzmedikation benötigten, wurde zur Baseline und zu Woche 24 deskriptiv zusammengefasst. Wenn ein Patient mehrere Schmerzmedikamente derselben Klasse benötigte, wurde die Medikation innerhalb dieser Klasse nur einfach gezählt. Ebenso wurde auch die mehrfache Einnahme eines generischen Medikaments innerhalb der entsprechenden Klasse nur einfach gezählt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP						
LEFS	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
BPI-SF	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Schmerz-medikation	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ENB-009-10 ETP						
LEFS	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
BPI-SF	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei beiden zur Operationalisierung dieses Endpunktes eingesetzten Instrumente – LEFS und BPI-SF – handelt es sich um Instrumente zur Selbsteinschätzung der Schmerzen und Behinderung durch den Patienten selbst. Weder die Patienten noch die Untersucher waren verblindet. Es wurden alle a priori-definierten Analysen durchgeführt und berichtet, daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Es konnten alle Patienten des FA-Sets in die Analyse eingeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Erhebungen und beide Studienphasen aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

LEFS

Die LEFS ist ein Test zur Selbsteinschätzung der funktionellen Behinderung der unteren Extremitäten, der aus 20 Einzelfragen besteht. Aus den einzelnen Item-Werten kann ein Gesamtwert ermittelt werden, der von 0 – 80 Punkte reichen kann. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine bessere Funktion.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse des LEFS-Gesamtskalenwert für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung aus RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: LEFS	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	5	7	6	13
Mittelwert (SD)	35,8 (4,66)	40,0 (25,04)	41,7 (15,62)	40,8 (20,39)
Median	35,0	28,0	36,0	35,0
Min; Max	30; 41	17; 78	29; 70	17; 78
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	42,0 (12,73)	52,3 (21,05)	44,8 (21,07)	48,8 (20,53)
Median	37,5	58,0	47,5	53,0
Min; Max	33; 60	22; 78	22; 77	22; 78
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	5,5 (13,70)	12,3 (17,13)	3,2 (13,09)	8,1 (15,51)
Median	2,0	5,0	5,5	5,0
Min; Max	-7; 25	-2; 40	-15; 23	-15; 40
p-Wert ^a	–	–	–	0,7248
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	40,2 (11,73)	40,0 (25,04)	41,7 (15,62)	40,6 (18,06)
Median	33,0	28,0	36,0	34,0
Min; Max	33; 60	17; 78	29; 70	17; 78
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	41,8 (20,55)	52,3 (21,05)	44,8 (21,07)	46,9 (20,18)
Median	44,0	58,0	47,5	52,5
Min; Max	9; 60	22; 78	22; 77	9; 78
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	4	7	6	17
Mittelwert (SD)	8,0 (8,52)	12,3 (17,13)	3,2 (13,09)	8,1 (13,93)
Median	8,0	5,0	5,50	5,0
Min; Max	-2; 18	-2; 40	-15; 23	-15; 40
Woche 48 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	40,8 (17,71)	48,4 (22,63)	43,7 (23,97)	44,5 (20,69)
Median	45,5	51,0	40,5	49,0
Min; Max	8; 56	16; 78	11; 78	8; 78
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	7,2 (8,35)	8,4 (16,62)	2,0 (15,34)	5,9 (13,84)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: LEFS	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	6,0	4,0	4,50	5,50
Min; Max	-4; 19	-10; 31	-26; 17	-26; 31
Woche 96 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	40,5 (18,52)	48,3 (22,46)	44,5 (21,79)	44,6 (20,15)
Median	45,5	59,0	33,5	43,0
Min; Max	7; 57	17; 78	27; 78	7; 78
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	7,0 (8,72)	8,3 (16,79)	2,8 (8,75)	6,1 (12,08)
Median	6,0	0,0	1,0	2,50
Min; Max	-3; 20	-12; 33	-8; 17	-12; 33
Woche 144 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	38,6 (20,19)	50,7 (15,25)	41,0 (26,06)	43,7 (20,40)
Median	49,0	52,5	30,50	50,0
Min; Max	8; 54	22; 64	14; 78	8; 78
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	4	6	6	16
Mittelwert (SD)	4,3 (12,63)	17,0 (16,58)	-0,7 (14,32)	7,2 (16,04)
Median	1,0	18,0	-2,0	6,0
Min; Max	-6; 21	-7; 35	-23; 20	-23; 35
Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	44,5 (6,45)	47,4 (21,05)	46,8 (21,42)	46,4 (17,35)
Median	47,0	59,0	34,5	46,0
Min; Max	35; 49	24; 66	31; 80	24; 80
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	2,5 (10,66)	15,4 (24,98)	5,2 (8,61)	7,9 (16,15)
Median	3,0	8,0	4,0	4,0
Min; Max	-11; 15	-12; 45	-6; 19	-12; 45
Woche 240 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	42,0 (15,92)	52,2 (20,92)	43,3 (22,47)	45,7 (19,33)
Median	49,0	58,0	34,5	50,5
Min; Max	18; 57	16; 69	25; 80	16; 80
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	6,0 (11,58)	20,2 (23,17)	1,7 (9,09)	9,0 (16,79)
Median	8,0	29,0	2,50	4,0
Min; Max	-8; 16	-8; 41	-12; 12	-12; 41
Woche 288 (ETP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: LEFS	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	18,0 (NA)	35,5 (3,54)	29,7 (10,41)
Median	–	18,0	35,5	33,0
Min; Max	–	18; 18	33; 38	18; 38
Veränderung von Baseline bis Woche 288 (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	1,0 (NA)	3,5 (0,71)	2,7 (1,53)
Median	–	1,0	3,50	3,0
Min; Max	–	1; 1	3; 4	1; 4
Letzte Behandlung (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	41,3 (15,53)	51,0 (22,36)	46,0 (19,34)	46,4 (18,82)
Median	45,0	55,0	37,5	51,0
Min; Max	15; 57	18; 78	30; 80	15; 80
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	5	7	6,00	18,00
Mittelwert (SD)	6,4 (10,55)	11,0 (19,28)	4,3 (6,19)	7,5 (13,33)
Median	6,0	7,0	5,50	6,50
Min; Max	-8; 18	-13; 44	-7; 10	-13; 44
LEFS-Werte sind von 0 bis 80 skaliert, höhere Werte sprechen für eine Verbesserung der Funktion in den unteren Extremitäten. Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe. Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests, die die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.				

In Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse der LEFS-Gesamtskalenwerte sowie die Veränderungen zur Baseline im Studienverlauf dargestellt. Während der PTP wurde sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe eine leichte Verbesserung der Skalenwerte im Vergleich zur Baseline beobachtet. Nach 24-wöchiger AA-Behandlung berichteten die mit AA behandelten Patienten eine mittlere Verbesserung von 8,1 Punkten (SD = 15,51, Median = 5,0). Die mittlere Veränderung in der Kontrollgruppe betrug 5,5 Punkte (SD = 13,7, Median = 2,0). Der Unterschied in der Verbesserung der LEFS-Gesamtskalenwerte zwischen den mit AA behandelten Patienten und der Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant.

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (Verbesserung ≥ 9 Punkte) von Baseline bis Woche 24 konnte bei einem von 5 Patienten (20,0 %) in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe beobachtet werden, wohingegen 4 von 13 Patienten (30,8 %) in der kombinierten AA-Gruppe eine klinisch bedeutsame Verbesserung aufwiesen. Damit wurden unter Therapie mit AA

klinisch relevante Verbesserungen der funktionellen Einschränkungen der unteren Extremitäten numerisch häufiger erreicht.

In der ETP zeigten 14 von 18 Patienten (77,8 %) bei der letzten Messung eine Verbesserung des LEFS-Skalenwertes im Vergleich zum Behandlungsbeginn, während 4 von 18 Patienten (22,2 %) keine Verbesserung aufwiesen. 8 von 18 Patienten (44 %) zeigten bei der letzten Messung eine klinisch bedeutsame Verbesserung von mindestens 9 Punkten. Die durchschnittliche Verbesserung aller mit AA behandelten Patienten lag zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung bei 7,5 (SD = 13,33, Median = 6,50) Punkten (siehe Tabelle 4-58).

BPI-SF

Der BPI-SF bietet auf einer numerischen Skala von 0 (keine Schmerzen bzw. Behinderung) bis 10 (starke Schmerzen oder signifikante Beeinträchtigung durch Schmerzen) Informationen über die Intensität von Schmerzen (vier Items) und darüber, inwieweit die Schmerzen die Patienten funktionell beeinträchtigen (sieben Items). Dabei bedeutet ein geringerer Score eine geringere Schmerzbelastung und ein höherer Score eine höhere Schmerzbelastung. Die Punkte der Sub-Items werden für die Domänen „Schmerzen“ und „Behinderung durch Schmerzen“ addiert, so sind Summenscores zwischen 0 und 40 für die Domäne „Schmerzen“, und Summenscores zwischen 0 und 70 für die Domäne „Behinderung durch Schmerzen“ möglich.

Schmerzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse des Endpunkts Verringerung von Schmerzen und Behinderung (Schmerzen im BPI-SF) aus RCT ENB-009-10 FA-Set

ENB-009-10: BPI-SF Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	12,3 (7,17)	10,3 (10,78)	17,8 (8,18)	13,8 (10,07)
Median	12,0	8,0	20,0	15,0
Min; Max	5; 25	0; 30	3; 25	0; 30
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	10,3 (6,60)	6,0 (7,16)	15,2 (8,82)	10,2 (8,98)
Median	10,0	3,0	16,0	7,0
Min; Max	3; 18	0; 21	4; 26	0; 26
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	-4,0 (6,00)	-4,3 (7,04)	-2,7 (6,38)	-3,5 (6,51)
Median	-3,0	-3,0	-0,5	-2,0
Min; Max	-11; 1	-17; 3	-11; 4	-17; 4
p-Wert ^a	–	–	–	0,7315
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6	7	6	19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	9,7 (5,65)	10,3 (10,78)	17,8 (8,18)	12,5 (8,96)
Median	9,50	8,0	20,0	13,0
Min; Max	3; 18	0; 30	3; 25	0; 30
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	8,8 (8,98)	6,0 (7,16)	15,2 (8,82)	9,8 (8,74)
Median	4,0	3,0	16,0	6,50
Min; Max	0; 19	0; 21	4; 26	0; 26
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	-0,4 (9,86)	-4,3 (7,04)	-2,7 (6,38)	-2,7 (7,41)
Median	-2,0	-3,0	-0,5	-2,0
Min; Max	-9; 16	-17; 3	-11; 4	-17; 16
Woche 48 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	8,2 (6,34)	9,0 (8,33)	13,8 (9,02)	10,3 (7,95)
Median	7,50	6,0	14,50	9,0
Min; Max	0; 18	0; 21	3; 25	0; 25
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-1,5 (7,12)	-1,3 (6,16)	-4,0 (9,67)	-2,2 (7,37)
Median	-0,5	-2,0	-1,5	-1,0
Min; Max	-13; 6	-9; 8	-21; 7	-21; 8
Woche 96 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	5,2 (6,08)	9,3 (9,27)	14,8 (7,88)	9,7 (8,48)
Median	3,50	9,0	13,50	9,0
Min; Max	0; 14	0; 26	6; 25	0; 26
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-4,5 (6,50)	-1,0 (6,22)	-3,0 (6,16)	-2,7 (6,12)
Median	-5,0	-2,0	-2,0	-4,0
Min; Max	-13; 7	-9; 11	-13; 3	-13; 11
Woche 144 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	9,0 (6,52)	5,7 (7,92)	13,0 (8,99)	9,2 (8,10)
Median	9,0	2,50	15,0	9,0
Min; Max	0; 18	0; 20	0; 21	0; 21
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	-0,2 (5,76)	-6,3 (8,64)	-4,8 (10,05)	-4,0 (8,37)
Median	0,0	-8,0	-3,0	-4,0
Min; Max	-7; 8	-17; 9	-24; 3	-24; 9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	11,0 (10,03)	7,8 (8,29)	10,2 (7,08)	9,6 (7,81)
Median	6,50	7,0	11,50	7,0
Min; Max	5; 26	0; 19	0; 19	0; 26
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	0,8 (6,08)	-4,0 (10,25)	-7,7 (8,19)	-4,2 (8,60)
Median	0,5	-4,0	-5,0	-3,0
Min; Max	-6; 8	-17; 7	-20; 1	-20; 8
Woche 240 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	7,0 (7,81)	7,8 (7,69)	12,7 (9,11)	9,4 (8,17)
Median	4,0	5,0	15,50	6,50
Min; Max	0; 20	0; 20	0; 21	0; 21
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	-2,2 (6,22)	-4,0 (5,24)	-5,2 (7,68)	-3,9 (6,24)
Median	-1,0	-4,0	-3,5	-3,5
Min; Max	-10; 5	-10; 4	-20; 2	-20; 5
Woche 288 (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	23,0 (NA)	23,5 (0,71)	23,3 (0,58)
Median	–	23,0	23,50	23,0
Min; Max	–	23; 23	23; 24	23; 24
Veränderung von Baseline bis Woche 288 (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	-7,0 (NA)	3,5 (3,54)	0,0 (6,56)
Median	–	-7,0	3,50	1,0
Min; Max	–	-7; -7	1; 6	-7; 6
Letzte Behandlung (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	7,7 (7,50)	6,9 (9,10)	14,0 (10,16)	9,4 (9,08)
Median	7,50	4,0	17,0	7,0
Min; Max	0; 20	0; 23	0; 24	0; 24
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-2,0 (4,65)	-3,4 (3,26)	-3,8 (9,66)	-3,1 (6,01)
Median	-3,5	-4,0	-1,0	-3,0
Min; Max	-7; 5	-8; 0	-21; 6	-21; 6
Die Werte der BPI-SF-Skala Schmerzen reichen von 0 bis 40 und die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen von 0 bis 70. Ein geringerer Wert bedeutet jeweils eine geringere Schmerzbelastung. Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests, die die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.				

In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse der BPI-SF-Skala Schmerzen sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf dargestellt. Die Patienten der Kontrollgruppe bzw. der kombinierten AA-Behandlungsgruppe wiesen zur Baseline mittlere Skalenwerte von 12,3 Punkten (SD = 7,17, Median = 12,0) bzw. 13,8 Punkten (SD = 10,07, Median 15,0) auf. In Woche 24 wurde in beiden Gruppen jeweils von einer Verringerung der Schmerzen um durchschnittlich -4,0 Punkte (SD = 6,00, Median -3,0) bzw. -3,5 Punkte (SD = 6,51, Median = -2,0) berichtet. Damit war die von den Patienten berichtete Reduktion der Schmerzen in den ersten 24 Wochen zwischen den Patientengruppen vergleichbar.

In der ETP lag die mittlere Verbesserung der Schmerzskaalenwerte im Vergleich zur Baseline in der kombinierten Behandlungsgruppe nach 96 Wochen bzw. 144 Wochen AA-Behandlung bei -2,7 Punkten (SD = 6,12, Median = -4,0) bzw. -4,0 Punkten (SD = 8,37, Median = -4,0). Nach 192 Wochen bzw. 240 Wochen AA-Behandlung betrug die mittlere Verbesserung -4,2 Punkte (SD = 8,60, Median = -3,0) bzw. -3,9 Punkte (SD = 6,24, Median = -3,5). Zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung hatte sich im Vergleich zur Baseline der Wert um durchschnittlich -3,1 Punkte (SD = 6,01, Median = -3,0) verbessert. Somit wurde unter der Behandlung mit AA eine leichte Minderung der Schmerzen im Verlauf der ETP erreicht.

Behinderung durch Schmerzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung (Behinderung durch Schmerzen im BPI-SF) aus RCT ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10: BPI-SF Behinderung durch Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline				
n	6	7	6	13
Mittelwert (SD)	21,0 (16,70)	28,3 (23,64)	28,0 (16,20)	28,2 (19,72)
Median	18,0	34,0	29,0	34,0
Min; Max	2; 43	0; 64	2; 50	0; 64
Woche 24 (PTP)				
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	21,0 (14,45)	14,1 (20,75)	16,8 (10,63)	15,4 (16,26)
Median	21,0	1,0	21,0	15,0
Min; Max	8; 34	0; 54	0; 26	0; 54
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (PTP)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Behinderung durch Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	4	7	6	13
Mittelwert (SD)	-7,8 (8,38)	-14,1 (18,37)	-11,2 (14,81)	-12,8 (16,20)
Median	-6,0	-6,0	-10,0	-10,0
Min; Max	-19; 0	-46; 1	-32; 6	-46; 6
p-Wert ^a	–	–	–	0,7189
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe; PTP-Baseline für die AA-Gruppen)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	15,8 (13,93)	28,3 (23,64)	28,0 (16,20)	24,3 (18,65)
Median	9,0	34,0	29,0	24,0
Min; Max	2; 34	0; 64	2; 50	0; 64
Woche 24 (PTP/ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	11,2 (16,66)	14,1 (20,75)	16,8 (10,63)	14,2 (15,99)
Median	4,0	1,0	21,0	9,5
Min; Max	0; 40	0; 54	0; 26	0; 54
Veränderungen von Baseline bis Woche 24 (PTP/ETP)				
n	5	7	6	18
Mittelwert (SD)	-6,0 (15,60)	-14,1 (18,37)	-11,2 (14,81)	-10,9 (15,89)
Median	2,0	-6,0	-10,0	-7,5
Min; Max	-32; 6	-46; 1	-32; 6	-46; 6
Woche 48 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	12,8 (12,67)	20,1 (16,06)	21,8 (20,95)	18,4 (16,37)
Median	9,5	22,0	16,5	15,0
Min; Max	0; 34	0; 41	2; 54	0; 54
Veränderung von Baseline bis Woche 48 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-3,0 (15,43)	-8,1 (22,03)	-6,2 (25,01)	-5,9 (20,16)
Median	0,5	-6,0	-1,0	0,0
Min; Max	-33; 12	-34; 22	-47; 18	-47; 22
Woche 96 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	9,2 (12,56)	19,0 (20,66)	27,3 (19,60)	18,5 (18,66)
Median	2,5	21,0	26,0	21,0
Min; Max	0; 28	0; 54	0; 60	0; 60
Veränderung von Baseline bis Woche 96 (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-6,7 (15,20)	-9,3 (20,36)	-0,7 (17,42)	-5,7 (17,33)
Median	-5,0	-10,0	-2,5	-3,0
Min; Max	-33; 14	-35; 21	-29; 24	-35; 24
Woche 144 (ETP)				
n	5	6	6	17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Behinderung durch Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	12,2 (14,57)	8,8 (19,74)	24,8 (18,76)	15,5 (18,37)
Median	6,0	0,0	25,5	6,0
Min; Max	0; 34	0; 49	0; 49	0; 49
Veränderung von Baseline bis Woche 144 (ETP)				
n	5	6	6	17
Mittelwert (SD)	-5,0 (16,88)	-24,2 (17,86)	-3,2 (24,86)	-11,1 (21,53)
Median	0,0	-26,5	6,0	-9,0
Min; Max	-32; 12	-46; 4	-50; 17	-50; 17
Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	15,0 (14,17)	16,0 (20,11)	22,2 (19,41)	18,2 (17,45)
Median	13,0	5,0	22,5	15,0
Min; Max	0; 34	0; 43	0; 49	0; 49
Veränderung von Baseline bis Woche 192 (ETP)				
n	4	5	6	15
Mittelwert (SD)	-6,0 (18,17)	-16,6 (25,15)	-5,8 (25,15)	-9,5 (22,42)
Median	1,5	-21,0	-1,0	0,0
Min; Max	-33; 6	-46; 13	-47; 27	-47; 27
Woche 240 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	11,2 (12,87)	21,2 (27,69)	29,7 (25,08)	21,3 (22,81)
Median	7,0	2,0	33,0	13,5
Min; Max	0; 29	0; 53	0; 64	0; 64
Veränderung von Baseline bis Woche 240 (ETP)				
n	5	5	6	16
Mittelwert (SD)	-6,0 (13,69)	-11,4 (15,58)	1,7 (27,60)	-4,8 (20,01)
Median	-5,0	-11,0	6,5	-3,5
Min; Max	-26; 12	-34; 4	-48; 28	-48; 28
Woche 288 (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	60,0 (-)	48,0 (7,07)	52,0 (8,54)
Median	–	60,0	48,0	53,0
Min; Max	–	60; 60	43; 53	43; 60
Veränderung von Baseline bis Woche 288 (ETP)				
n	0	1	2	3
Mittelwert (SD)	–	-4,0 (-)	20,0 (1,41)	12,0 (13,89)
Median	–	-4,0	20,0	19,9
Min; Max	–	-4; -4	19; 21	-4; 21
Letzte Behandlung (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	10,2 (11,79)	18,0 (28,77)	35,7 (26,10)	21,1 (24,86)
Median	6,0	0,0	46,5	6,0
Min; Max	0; 29	0; 60	0; 62	0; 62

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BPI-SF Behinderung durch Schmerzen	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)				
n	6	7	6	19
Mittelwert (SD)	-5,7 (12,27)	-10,3 (19,36)	7,7 (27,35)	-3,2 (20,87)
Median	-4,5	-4,0	20,0	-2,0
Min; Max	-26; 12	-35; 14	-44; 26	-44; 26
Die Werte der BPI-SF-Skala Schmerzen reichen von 0 bis 40 und die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen von 0 bis 70. Ein geringerer Wert bedeutet jeweils eine geringere Schmerzbelastung. Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe. Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht.				
a: P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests, die die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.				

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse der BPI-SF-Skala Behinderung durch Schmerzen dargestellt. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe wurde eine numerisch größere, jedoch statistisch nicht signifikante Verringerung der Behinderung durch Schmerzen anhand der Skalenwerte beobachtet als in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe. So betrug die von den Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe berichtete Verbesserung der Behinderung durch Schmerzen nach 24 Wochen AA-Behandlung im Mittel -12,8 Punkte (SD = 16,20, Median = -10,0). In der Kontrollgruppe veränderte sich der Skalenwert um durchschnittlich -7,8 Punkte (SD = 8,38, Median = -6,0).

Am Ende der AA-Behandlung in der ETP hatte sich der Skalenwert für Behinderung durch Schmerzen bei allen mit AA behandelten Patienten um durchschnittlich -3,2 Punkte (SD = 20,87, Median = -2,0) verringert.

Schmerzmedikation

Tabelle 4-61: Einnahme von Schmerzmedikation zur Baseline und in Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set

WHO ATC Klasse Generischer Name	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) N = 6		AA kombiniert N = 13	
	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)
Patienten, die mindestens eine Schmerzmedikation einnahmen	3 (50,0)	3 (50,0)	11 (84,6)	7 (53,8)
Opioide	2 (33,3)	1 (16,7)	9 (69,2)	4 (30,8)
Fentanyl	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Hydromorphon	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Morphin	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

WHO ATC Klasse Generischer Name	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) N = 6		AA kombiniert N = 13	
	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)
Oxycocet	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
Oxycodon	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Panadeine Co	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	3 (23,1)
Tramadol	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vicodin	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Andere Analgetika und Antipyretika	3 (50,0)	3 (50,0)	9 (69,2)	6 (46,2)
Medinait	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Para-Seltzer (Paracetamol, Koffein)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Paracetamol	2 (33,3)	2 (33,3)	8 (61,5)	5 (38,5)
Pregabalin, Antikonvulsivum mit Zulassung für neuropathische Schmerzen, Epilepsie und generalisierte Angststörung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Salizylate	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Für die Kontrollgruppe war die Baseline der Tag der Randomisierung, für die mit AA behandelten Patienten der Tag der ersten Dosis.

Die Medikamente wurden mit dem WHO-Drug Lexikon Dictionary Version August 2010 codiert.

Die Angaben zu der Einnahme einer Schmerzmedikation zur Baseline waren die mit einem Startdatum vor der Baseline.

Die Angaben zu der Einnahme einer Schmerzmedikation zu Woche 24 waren die mit einem Startdatum vor Woche 24 und einem Enddatum nach Woche 24.

Wenn ein Patient mehrerer Schmerzmedikamente derselben Klasse verwendete, wurde die Medikation innerhalb dieser Klasse nur einfach gezählt. Ebenso wurde auch die mehrfache Einnahme eines generischen Medikaments innerhalb der entsprechenden Klasse nur einfach gezählt.

Der prozentuale Anteil an Patienten basierte auf der Gesamtanzahl an Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

In der Studie ENB-009-10 wurde die absolute und die prozentuale Anzahl an Patienten ermittelt, die eine Schmerzmedikation benötigten (siehe Tabelle 4-61). Von der Baseline zu Woche 24 sank die Notwendigkeit von Opioiden in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe um 16,7 % von 2 von 6 Patienten (33,3 %) zur Baseline auf 1 von 6 Patienten (16,7 %) zu Woche 24. In der mit AA behandelten Gruppe sank der Anteil an Patienten mit Opioid-Behandlung um 38,4 % von 9 von 13 Patienten (69,2 %) auf 4 von 13 Patienten (30,8 %).

Bei der Notwendigkeit von anderen Analgetika und Antipyretika zeigte sich unter der Behandlung mit AA ein Rückgang der Schmerzmedikation von 9 von 13 Patienten (69,2 %) zur Baseline auf 6 von 13 Patienten (46,2 %) in Woche 24, während in der Kontrollgruppe der Anteil der Patienten, die andere Analgetika und Antipyretika benötigten, unverändert blieb (jeweils 50 % zur Baseline sowie zu Woche 24). Somit nahm unter der Behandlung mit AA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

bis Woche 24 die Notwendigkeit von Schmerzmitteln für die Patienten ab, während in der Kontrollgruppe nur 1 Patient auf Schmerzmittel verzichten konnte.

Tabelle 4-62: Veränderung der Einnahme von Schmerzmedikation von der Baseline zu Woche 24 in der Studie ENB-009-10 – FA-Set

ENB-009-10 Veränderung der Einnahme von Schmerzmedikation		Kontrollgruppe (N = 6)			AA kombiniert (N = 13)		
		Baseline		Gesamt	Baseline		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
Opioide							
Woche 24	Ja	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	4 (44,4)	0 (0,0)	4 (30,8)
	Nein	1 (50,0)	4 (100,0)	5 (83,3)	5 (55,6)	4 (100,0)	9 (69,2)
Gesamt		2 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	13 (100,0)
Andere Analgetika und Antipyretika							
Woche 24	Ja	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	6 (66,7)	0 (0,0)	6 (46,2)
	Nein	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (50,0)	3 (33,3)	4 (100,0)	7 (53,8)
Gesamt		3 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	13 (100,0)
<p>Für die Kontrollgruppe war die Baseline der Tag der Randomisierung, für die mit AA behandelten Patienten der Tag der ersten Dosis.</p> <p>Die Medikamente wurden mit dem WHO-Drug Lexikon Dictionary Version August 2010 codiert.</p> <p>Die Angaben zu der Einnahme einer Schmerzmedikation zur Baseline waren die mit einem Startdatum vor der Baseline.</p> <p>Die Angaben zu der Einnahme einer Schmerzmedikation zu Woche 24 waren die mit einem Startdatum vor Woche 24 und einem Enddatum nach Woche 24.</p> <p>Wenn ein Patient mehrerer Schmerzmedikamente derselben Klasse verwendete, wurde die Medikation innerhalb dieser Klasse nur einfach gezählt. Ebenso wurde auch die mehrfache Einnahme eines generischen Medikaments innerhalb der entsprechenden Klasse nur einfach gezählt.</p> <p>Der prozentuale Anteil an Patienten basierte auf der Gesamtanzahl an Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe.</p>							

In Tabelle 4-62 ist dargestellt, wie sich die Notwendigkeit von Schmerzmedikation von der Baseline zu Woche 24 veränderte. Von den Patienten der Kontrollgruppe, die zur Baseline Opioide benötigten, nahmen zu Woche 24 50 % der Patienten (1 von 2 Patienten) kein Opioid mehr ein. In der mit AA behandelten Gruppe war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 auf Opioide verzichten konnten, mit 55,6 % (5 von 9 Patienten) vergleichbar.

Hinsichtlich der Notwendigkeit von Analgetika oder Antipyretika benötigten alle Patienten (100 %) der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe, die zur Baseline ein Analgetikum oder Antipyretikum benötigten, auch in Woche 24 weiterhin ein Analgetikum oder Antipyretikum. Unter der Behandlung mit AA benötigten in Woche 24 jedoch nur noch 33,3 % der Patienten (3 von 9 Patienten), die zur Baseline ein Analgetikum oder Antipyretikum einnahmen, ein Medikament dieser Klasse. Damit war unter der Behandlung mit AA bei einem größeren Anteil

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

an Patienten ein Absetzen von Opioiden sowie von Analgetika und Antipyretika möglich als in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 Verbesserung des Wachstums – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Wachstumsverbesserung

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Einer der Endpunkte der Studie ENB-009-10 war die Verbesserung des Wachstums, gemessen anhand der anthropometrischen Parameter Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) und der Spannweite der Arme (nur bei Jugendlichen, nicht bei Erwachsenen).</p> <p><i>Durchführung</i></p> <p>Die Größe wurde mittels eines an der Wand befestigten Stadiometers, einem Längenmesssystem, (wie in der Anleitung für Physiotherapie beschrieben) ermittelt. Für Adoleszente (< 18 Jahre) wurden Größe (cm), Gewicht (kg) und Body Mass Index (BMI) (kg/m²) über die Dauer der Studie gemessen und analysiert. Für die gemessenen Werte wurden Z-Scores ermittelt, welche einen Vergleich mit den nach Alter und Geschlecht standardisierten Werten der Durchschnittsbevölkerung für Größe, Gewicht und BMI, erlauben. Die Vergleichsdaten der Z-Scores basieren auf einer repräsentativen Stichprobe gesunder Kinder in den USA (Wachstumscharts des Centers für Disease Control (75)).</p> <p>Die Erhebung der Messpunkte erfolgte zum Screening, zur Baseline und in den Wochen 6, 12 und 24, danach zu Woche 36, 48 und dann alle 6 Monate. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Parameter pro Behandlungsgruppe und für die zusammengefasste Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt ausgewiesen. Außerdem wurde die Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung deskriptiv ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline in den Wochen 12 und 24 der PTP wurde mittels exakter Wilcoxon-Rangsummen-Tests zwischen allen mit AA behandelten Patienten und der Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) statistisch verglichen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Wachstumsverbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP	Hoch	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch
ENB-009-10 ETP	Hoch	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Wachstumsverbesserung wurde nur für adolescente Patienten erhoben. Patient und Untersucher waren dabei nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Als sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekt ist die geringe Patientenzahl zu nennen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wachstumsverbesserung aufgrund der beschriebenen Faktoren als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Wachstums für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Das Wachstum wurde im Zeitverlauf während der primären sowie der Extensionsphase bei adoleszenten Patienten des FA-Sets gemessen. Drei Patienten der Kontrollgruppe, sowie drei Patienten der schon in der PTP mit AA behandelten Gruppen waren im entsprechenden Alter. Die Ergebnisse für Körpergröße, Gewicht und BMI werden als mittels z-Transformation standardisierte Werte dargestellt, um ein Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen zu ermöglichen.

Körpergröße

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (Größe, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set

ENB-009-10: Größe - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline^a (PTP)				
n	3	2	1	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Größe - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	-4,6 (2,11)	-1,8 (2,05)	-1,1 (-)	-1,6 (1,51)
Median	-5,0	-1,8	-1,1	-1,1
Min; Max	-7; -2	-3; -0	-1; -1	-3; -0
Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mean (SD)	-2,4 (-)	-1,7 (1,98)	-1,0 (-)	-1,5 (1,45)
Median	-2,4	-1,7	-1,0	-1,0
Min; Max	-2; -2	-3; -0	-1; -1	-3; -0
Veränderung von Baseline zu Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,0 (-)	0,1 (0,07)	0,0 (-)	0,1 (0,07)
Median	-0,0	0,1	0,0	0,1
Min; Max	-0; -0	0; 0	0; 0	0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	0,5000
Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-2,4 (-)	-1,7 (2,03)	-1,1 (-)	-1,5 (1,49)
Median	-2,4	-1,7	-1,1	-1,1
Min; Max	-2; -2	-3; -0	-1; -1	-3; -0
Veränderung von Baseline zu Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,0 (-)	0,1 (0,02)	-0,0 (-)	0,0 (0,05)
Median	-0,0	0,1	-0,0	0,1
Min; Max	-0; -0	0; 0	-0; -0	-0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	1,0000
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-4,5 (1,92)	-1,8 (2,05)	-1,1 (-)	-3,1 (2,24)
Median	-5,1	-1,8	-1,1	-2,8
Min; Max	-6; -2	-3; -0	-1; -1	-6; -0
24 Wochen AA-Behandlung (PTP/ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-4,3 (1,68)	-1,7 (2,03)	-1,1 (-)	-2,9 (2,07)
Median	-5,1	-1,7	-1,1	-2,8
Min; Max	-5; -2	-3; -0	-1; -1	-5; -0
Veränderung von Baseline bis 24 Wochen AA-Behandlung (PTP/ETP)^c				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Größe - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	0,3 (0,39)	0,1 (0,02)	-0,0 (-)	0,1 (0,27)
Median	0,0	0,1	-0,0	0,1
Min; Max	0; 1	0; 0	-0; -0	-0; 1
48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-3,8 (1,56)	-1,8 (2,06)	-1,2 (-)	-2,7 (1,81)
Median	-3,6	-1,8	-1,2	-2,8
Min; Max	-5; -2	-3; -0	-1; -1	-5; -0
Veränderung von Baseline bis 48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	0,8 (1,50)	0,0 (0,00)	-0,1 (-)	0,4 (1,05)
Median	0,1	0,0	-0,1	0,0
Min; Max	-0; 3	0; 0	-0; -0	-0; 3
96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	-4,9 (1,70)	-3,0 (-)	-1,3 (-)	-3,5 (1,99)
Median	-4,9	-3,0	-1,3	-3,3
Min; Max	-6; -4	-3; -3	-1; -1	-6; -1
Veränderung von Baseline bis 96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	0,7 (2,38)	0,3 (-)	-0,2 (-)	0,4 (1,45)
Median	0,7	0,3	-0,2	0,0
Min; Max	-1; 2	0; 0	-0; -0	-1; 2
144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	-6,0 (-)	-3,0 (-)	–	-4,5 (2,14)
Median	-6,0	-3,0	–	-4,5
Min; Max	-6; -6	-3; -3	–	-6; -3
Veränderung von Baseline bis 144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	0,1 (-)	0,3 (-)	–	0,2 (0,14)
Median	0,1	0,3	–	0,2
Min; Max	0; 0	0; 0	–	0; 0
Letzte Behandlung mit AA (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-4,9 (2,24)	-1,7 (1,90)	-1,3 (-)	-3,2 (2,46)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Größe - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	-6,1	-1,7	-1,3	-2,6
Min; Max	-6; -2	-3; -0	-1; -1	-6; -0
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP) ^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,56)	0,2 (0,15)	-0,2 (-)	-0,1 (0,43)
Median	-0,1	0,2	-0,2	-0,0
Min; Max	-1; 0	0; 0	-0; -0	-1; 0
<p>Die Tabelle zeigt nur Daten der adoleszenten Patienten.</p> <p>a: Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe.</p> <p>b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.</p> <p>c: Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP-Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP-Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Der letzte Beobachtungszeitpunkt kann nach Woche 144 liegen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde auf eine tabellarische Darstellung der Werte nach Woche 144 verzichtet.</p>				

Zu Beginn der Studie war bei den meisten Patienten ein deutlicher Minderwuchs festzustellen. Die mittels z-Transformation standardisierte Körpergröße der Patienten lag nur bei einem Patienten der Kontrollgruppe bei 0, was einer alterstypischen Körpergröße entspricht. Bei allen anderen Patienten lag die Körpergröße mindestens eine Standardabweichung unter dem alterstypischen Wert.

In Tabelle 4-65 sind die Z-Scores der Größe im Studienverlauf dargestellt. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen mit einem mittleren Z-Score von -4,6 (SD = 2,11, Median = -5,0) einen deutlichen Minderwuchs auf. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe lag die Körpergröße zur Baseline im Mittel 1,6 (SD = 1,5, Median = -1,1) Standardabweichungen unterhalb der Körpergröße gesunder Gleichaltriger, was ebenfalls eine unterdurchschnittliche Größe widerspiegelt.

Während der ersten 24 Wochen der Studie wurden keine wesentlichen Veränderungen der Z-Scores der Körpergröße festgestellt. Dabei ist zu beachten, dass in der Kontrollgruppe nur der Wert von einem Patienten vorlag. Auch im weiteren Studienverlauf in der ETP zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen der Z-Scores der Körpergröße. Bei der letzten Behandlung hatte sich der Z-Score in der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel um -0,1 (SD = 0,43, Median = -0,0) im Vergleich zur Baseline verändert. Damit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung der Körpergröße im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

Gewicht

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (Gewicht, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Gewicht - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline^a (PTP)				
n	3	2	1	3
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,34)	0,0 (0,60)	0,0 (-)	0,0 (0,42)
Median	-1,1	0,0	0,0	0,0
Min; Max	-6; -0	-0; 0	0; 0	-0; 0
Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,4 (-)	-0,1 (0,74)	0,2 (-)	-0,0 (0,56)
Median	-0,4	-0,1	0,2	0,2
Min; Max	-0; -0	-1; 0	0; 0	-1; 0
Veränderung von Baseline zu Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,1 (-)	-0,2 (0,15)	0,2 (-)	-0,1 (0,23)
Median	-0,1	-0,2	0,2	-0,1
Min; Max	-0; -0	-0; -0	0; 0	-0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	1,0000
Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,8 (-)	-0,2 (0,87)	0,4 (-)	0,0 (0,69)
Median	-0,8	-0,2	0,4	0,4
Min; Max	-1; -1	-1; 0	0; 0	-1; 0
Veränderung von Baseline zu Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,5 (-)	-0,2 (0,27)	0,4 (-)	-0,0 (0,38)
Median	-0,5	-0,2	0,4	-0,0
Min; Max	-1; -1	-0; -0	0; 0	-0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	0,5000
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-2,9 (2,38)	0,0 (0,60)	0,0 (-)	-1,4 (2,21)
Median	-2,4	0,0	0,0	-0,6
Min; Max	-5; -1	-0; 0	0; 0	-5; 0
24 Wochen AA-Behandlung (PTP/ETP)^c				
n	3	2	1	6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Gewicht - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Mittelwert (SD)	-3,5 (3,41)	-0,2 (0,87)	0,4 (-)	-1,7 (2,92)
Median	-2,1	-0,2	0,4	-0,8
Min; Max	-7; -1	-1; 0	0; 0	-7; 0
Veränderung von Baseline bis 24 Wochen AA-Behandlung (PTP/ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,13)	-0,2 (0,27)	0,4 (-)	-0,3 (0,82)
Median	-0,1	-0,2	0,4	-0,1
Min; Max	-2; 0	-0; -0	0; 0	-2; 0
48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-3,5 (3,39)	-0,1 (0,64)	-0,1 (-)	-1,8 (2,86)
Median	-2,6	-0,1	-0,1	-0,6
Min; Max	-7; -1	-1; 0	-0; -0	-7; 0
Veränderung von Baseline bis 48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,03)	-0,2 (0,04)	-0,1 (-)	-0,4 (0,71)
Median	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2
Min; Max	-2; 0	-0; -0	-0; -0	-2; 0
96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	-6,0 (3,60)	-0,4 (-)	0,6 (-)	-3,0 (4,11)
Median	-6,0	-0,4	0,6	-1,9
Min; Max	-9; -3	-0; -0	1; 1	-9; 1
Veränderung von Baseline bis 96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	-2,1 (1,42)	-0,9 (-)	0,6 (-)	-1,1 (1,51)
Median	-2,1	-0,9	0,6	-1,0
Min; Max	-3; -1	-1; -1	1; 1	-3; 1
144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	-8,5 (-)	-0,2 (-)	–	-4,3 (5,83)
Median	-8,5	-0,2	–	-4,3
Min; Max	-8; -8	-0; -0	–	-8; -0
Veränderung von Baseline bis 144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	-3,0 (-)	-0,7 (-)	–	-1,8 (1,63)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: Gewicht - Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
Median	-3,0	-0,7	–	-1,8
Min; Max	-3; -3	-1; -1	–	-3; -1
Letzte Behandlung mit AA (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-4,8 (4,98)	-0,4 (0,25)	0,6 (-)	-2,4 (4,11)
Median	-3,5	-0,4	0,6	-0,6
Min; Max	-10; -1	-1; -0	1; 1	-10; 1
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-2,0 (2,61)	-0,4 (0,35)	0,6 (-)	-1,0 (1,98)
Median	-1,1	-0,4	0,6	-0,4
Min; Max	-5; 0	-1; -0	1; 1	-5; 1
Die Tabelle zeigt nur Daten der adoleszenten Patienten. a: Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe. b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen. c: Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP-Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP-Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Der letzte Beobachtungszeitpunkt kann nach Woche 144 liegen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde auf eine tabellarische Darstellung der Werte nach Woche 144 verzichtet.				

In Tabelle 4-66 sind die Z-Scores des Gewichts der Patienten dargestellt. Zu Beginn der Studie wiesen die Patienten der Kontrollgruppe ein deutliches Untergewicht auf. Das mittels z-Transformation standardisierte, durchschnittliche Gewicht der Patienten der Kontrollgruppe lag mit -2,6 (SD = 3,34, Median = -1,1) deutlich unter dem für das individuelle Alter typischen Gewicht. Im Gegensatz dazu entsprach das Gewicht der mit AA behandelten Patienten mit einem mittleren Z-Score von 0,0 (SD = 0,42, Median = 0,0) dem altersentsprechenden Durchschnittsgewicht.

Nach den ersten 24 Wochen der Studie wurde bei dem Patienten der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe, von dem Daten zu diesem Zeitpunkt vorlagen, eine weitere Verschlechterung des Z-Scores um -0,5 beobachtet. Bei den 3 Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe blieben die Z-Scores mit einer mittleren Veränderung von -0,0 (SD = 0,38, Median = -0,0) stabil. Zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung betrug der mittlere Z-Score des Gewichts -2,4 (SD = 4,11, Median = -0,6).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Wachstumsverbesserung (BMI, Z-Scores) aus RCT ENB-009-10 (PTP/ETP) – FA-Set

ENB-009-10: BMI – Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
PTP: Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) im Vergleich zu mit AA behandelten Patienten				
Baseline^a (PTP/ETP)				
n	3	2	1	3
Mittelwert (SD)	0,8 (1,47)	0,7 (1,38)	0,6 (-)	0,7 (0,98)
Median	1,1	0,7	0,6	0,6
Min; Max	-1; 2	-0; 2	1; 1	-0; 2
Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	0,5 (1,55)	0,8 (-)	0,6 (1,11)
Median	1,0	0,5	0,8	0,8
Min; Max	1; 1	-1; 2	1; 1	-1; 2
Veränderung von Baseline zu Woche 12 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,1 (-)	-0,2 (0,17)	0,2 (-)	-0,1 (0,25)
Median	-0,1	-0,2	0,2	-0,1
Min; Max	-0; -0	-0; -0	0; 0	-0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	1,0000
Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	0,6 (-)	0,5 (1,68)	1,0 (-)	0,7 (1,22)
Median	0,6	0,5	1,0	1,0
Min; Max	1; 1	-1; 2	1; 1	-1; 2
Veränderung von Baseline zu Woche 24 (PTP)				
n	1	2	1	3
Mittelwert (SD)	-0,5 (-)	-0,3 (0,30)	0,4 (-)	-0,0 (0,43)
Median	-0,5	-0,3	0,4	-0,0
Min; Max	-1; -1	-0; -0	0; 0	-0; 0
p-Wert ^b	–	–	–	0,5000
ETP: AA-Behandlung aller Patienten				
Baseline (ETP-Baseline für die Kontrollgruppe, PTP-Baseline für die AA-Gruppen)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	0,7 (0,80)	0,7 (1,38)	0,6 (-)	0,7 (0,80)
Median	0,6	0,7	0,6	0,6
Min; Max	-0; 2	-0; 2	1; 1	-0; 2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10: BMI – Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-0,4 (2,47)	0,5 (1,68)	1,0 (-)	0,1 (1,83)
Median	0,4	0,5	1,0	0,7
Min; Max	-3; 2	-1; 2	1; 1	-3; 2
Veränderung von Baseline bis 24 Wochen AA-Behandlung (ETP/PTP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-1,1 (1,75)	-0,3 (0,30)	0,4 (-)	-0,5 (1,27)
Median	-0,2	-0,3	0,4	-0,1
Min; Max	-3; 0	-0; -0	0; 0	-3; 0
48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-2,1 (5,38)	0,6 (1,47)	0,6 (-)	-0,7 (3,76)
Median	0,6	0,6	0,6	0,6
Min; Max	-8; 1	-0; 2	1; 1	-8; 2
Veränderung von Baseline bis 48 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-2,8 (4,71)	-0,2 (0,09)	0,0 (-)	-1,4 (3,31)
Median	-0,1	-0,2	0,0	-0,1
Min; Max	-8; 0	-0; -0	0; 0	-8; 0
96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	-4,1 (7,57)	1,0 (-)	1,3 (-)	-1,5 (5,33)
Median	-4,1	1,0	1,3	1,1
Min; Max	-9; 1	1; 1	1; 1	-9; 1
Veränderung von Baseline bis 96 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	2	1	1	4
Mittelwert (SD)	-4,8 (6,44)	-0,7 (-)	0,7 (-)	-2,4 (4,68)
Median	-4,8	-0,7	0,7	-0,5
Min; Max	-9; -0	-1; -1	1; 1	-9; 1
144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	-2,2 (-)	1,2 (-)	–	-0,5 (2,39)
Median	-2,2	1,2	–	-0,5
Min; Max	-2; -2	1; 1	–	-2; 1
Veränderung von Baseline bis 144 Wochen AA-Behandlung (ETP)^c				

ENB-009-10: BMI – Z-Score	Kontrollgruppe	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche	Mit AA behandelte Patienten kombiniert
n	1	1	0	2
Mittelwert (SD)	-2,1 (-)	-0,6 (-)	–	-1,3 (1,11)
Median	-2,1	-0,6	–	-1,3
Min; Max	-2; -2	-1; -1	–	-2; -1
Letzte Behandlung mit AA (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-0,6 (2,64)	0,3 (1,15)	1,3 (-)	0,0 (1,91)
Median	0,6	0,3	1,3	0,9
Min; Max	-4; 1	-0; 1	1; 1	-4; 1
Veränderung von Baseline bis letzte Behandlung mit AA (ETP)^c				
n	3	2	1	6
Mittelwert (SD)	-1,3 (1,98)	-0,4 (0,23)	0,7 (-)	-0,7 (1,48)
Median	-0,3	-0,4	0,7	-0,3
Min; Max	-4; 0	-1; -0	1; 1	-4; 1
Die Tabelle zeigt nur Daten von adolescenten Patienten. a: Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe. b: Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung in der PTP) vergleichen. c: Der angegebene Zeitpunkt wurde relativ zum Start der AA-Behandlung errechnet. Bei Patienten der Kontrollgruppe begann die AA-Behandlung zu Beginn der ETP-Phase, bei den Patienten der AA-Gruppen zu Beginn der PTP-Phase. In der ETP erhielten alle Patienten zunächst 3,5 mg/kg/Woche AA für ungefähr 24 Wochen nach der PTP, danach wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Der letzte Beobachtungszeitpunkt kann nach Woche 144 liegen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde auf eine tabellarische Darstellung der Werte nach Woche 144 verzichtet.				

Zu Beginn der Studie wiesen sowohl die Patienten der Kontrollgruppe als auch die mit AA behandelten Patienten mit mittleren Z-Scores von 0,8 (SD = 1,47, Median = 1,1) und 0,7 (SD = 0,98, Median = 0,6) einen BMI auf, der nur leicht über dem Durchschnitt der gesunden, gleichaltrigen Bevölkerung lag (siehe Tabelle 4-67).

Nach 24 Wochen hatte sich der Z-Score des Patienten der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe, von dem Daten zu diesem Zeitpunkt vorlagen, um -0,5 verringert. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe blieb der BMI mit einer durchschnittlichen Veränderung des Z-Scores im Vergleich zur Baseline um -0,0 (SD = 0,43, Median = -0,0) nach 24 Wochen AA-Behandlung unverändert. Zum Zeitpunkt der letzten AA-Behandlung im Rahmen der ETP betrug der mittlere Z-Score des Gewichts 0,0 (SD = 1,91, Median = -0,3) und lag damit im Normbereich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen (einschließlich auffälliger Laborparameter), Symptom oder Erkrankung, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Hohe ALP-Spiegel wurden nach Beginn der Behandlung mit AA nicht als UE klassifiziert, da diese zirkulierende Level von AA widerspiegeln. Der Prüfarzt schätzte die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UE ein.</p> <p>Der Schweregrad von UE wurde wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Das Ereignis erfordert minimale oder keine Behandlung und behindert die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht. • Moderat: Das Ereignis geht mit einem geringen Grad an Unannehmlichkeit oder Sorge bezüglich der therapeutischen Maßnahmen einher. Moderate Ereignisse können das Funktionsniveau etwas beeinträchtigen. • Schwer: Das Ereignis führt zur Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten des Patienten und erfordert ggf. eine medikamentöse Therapie oder eine andere Behandlung. Schwere Ereignisse schränken den Patienten normalerweise deutlich ein. <p>Die UE wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. • Zusammenhang unwahrscheinlich: Der aktuelle Wissensstand deutet darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Studienmedikation und dem Ereignis unwahrscheinlich ist und es gibt eine andere plausible Erklärung für das Ereignis. • Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden. • Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann nicht vernünftig mit den bekannten Charakteristika des klinischen Zustands des Patienten oder durch andere verabreichte Therapien erklärt werden.

- Definitiver Zusammenhang: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann mit einer positiven Re-Challenge oder unterstützenden Labordaten bestätigt werden.

Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:

- Tod,
- unmittelbar lebensbedrohlich,
- benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung (Hospitalisierungen und/oder operative Eingriffe, die während der Studie stattfinden, aber vor Studieneintritt geplant waren, werden nicht als SUE gewertet, vorausgesetzt, dass der Patient sich nicht in unerwarteter Weise verschlechtert),
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,
- persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Alle UE, die keines der obigen Kriterien erfüllen, wurden als nicht schwerwiegende UE betrachtet.

Alle UE wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 13.0) kodiert.

Injektions-assoziierte Reaktionen (IAR) sind definiert als systemische Anzeichen/Symptome/Befunde, die innerhalb von 3 Stunden nach der Gabe der Studienmedikation auftreten und vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt werden. IAR können systemische Hypersensitivitätsreaktionen widerspiegeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) sind definiert als UE, die an der Stelle der AA-Gabe lokalisiert sind, zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studienteilnahme auftreten und vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt werden.

Statistische Auswertung

Die Analysen dieses Endpunktes wurden mit den Daten des Safety Sets durchgeführt, welches aus allen Patienten besteht, die AA erhalten haben, unabhängig davon, ob sie aus der Studie ausgeschieden sind. Beim Safety Set wurde keine Imputation vorgenommen. Die Daten der Patienten wurden je nach der Behandlung ausgewertet, die die Patienten tatsächlich erhalten haben (alle Patienten hatten die Behandlung erhalten, die ihnen eingangs zugeteilt worden war). Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignissen wurden jeweils berechnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENB-009-10 PTP	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ENB-009-10 ETP	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ENB-009-10 handelt es sich während der ersten 24 Wochen (PTP) um eine randomisierte, kontrollierte, zweiarmige Studie, die aufgrund des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotential eingestuft wurde. Nach 24 Wochen wurde die Studie als nicht-randomisierte einarmige offene Studie weitergeführt (ETP) und ist aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse waren Patient und Untersucher nicht verblindet. In die Auswertung unerwünschter Ereignisse wurden alle Patienten des Safety Sets eingeschlossen. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Als sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekt ist die geringe Studiengröße zu nennen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-70: Auftreten unerwünschter Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA-Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	45	6 (100,0)	243	7 (100,0)	81	6 (100,0)	324	13 (100,0)	82	6 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	45	6 (100,0)	243	7 (100,0)	81	6 (100,0)	324	13 (100,0)	82	6 (100,0)
Nicht therapieassoziiert ^b	45	6 (100,0)	110	7 (100,0)	69	6 (100,0)	179	13 (100,0)	20	5 (83,3)
Therapieassoziiert ^b	0	0 (0,0)	133	4 (57,1)	12	2 (33,3)	145	6 (46,2)	62	4 (66,7)
Milde UE	20	6 (100,0)	182	7 (100,0)	56	5 (83,3)	238	12 (92,3)	74	5 (83,3)
Moderate UE	17	4 (66,7)	40	6 (85,7)	23	5 (83,3)	63	11 (84,6)	5	3 (50,0)
Schwere UE	8	3 (50,0)	21	2 (28,2)	2	2 (33,3)	23	4 (30,8)	3	1 (16,7)
UE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	133	4 (57,1)	12	2 (33,3)	145	6 (46,2)	64	4 (66,7)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektopische Kalzifikation	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA-Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4	4 (66,7)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)
Nicht therapieassoziiert ^b	4	4 (66,7)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)
Therapieassoziiert ^b	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Moderate SUE	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Schwere SUE	4	2 (33,3)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)
SUE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA-Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
<p>UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.</p> <p>a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.</p> <p>b: Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.</p>										

Tabelle 4-71: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsdauer während der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^c (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	398	19 (100,0)	525	19 (100,0)	670	19 (100,0)	749	17 (100,0)	745	16 (100,0)	856	15 (100,0)	186	3 (100,0)	1145	19 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	398	19 (100,0)	525	19 (100,0)	670	19 (100,0)	749	17 (100,0)	745	16 (100,0)	856	15 (100,0)	186	3 (100,0)	1145	19 (100,0)
Nicht therapieassoziiert ^b	190	18 (94,7)	272	19 (100,0)	372	19 (100,0)	411	17 (100,0)	454	16 (100,0)	562	15 (100,0)	173	3 (100,0)	731	19 (100,0)
Therapieassoziiert ^b	208	10 (52,6)	253	14 (73,7)	298	15 (78,9)	338	16 (94,1)	291	15 (93,8)	294	14 (93,3)	13	3 (100,0)	414	19 (100,0)
Milde UE	306	17 (89,5)	406	19 (100,0)	521	19 (100,0)	582	17 (100,0)	548	16 (100,0)	548	15 (100,0)	71	3 (100,0)	864	19 (100,0)
Moderate UE	66	14 (73,7)	87	18 (94,7)	109	19 (100,0)	127	17 (100,0)	152	16 (100,0)	152	15 (100,0)	76	3 (100,0)	229	19 (100,0)
Schwere UE	26	5 (26,3)	32	5 (26,3)	40	7 (36,8)	40	7 (41,2)	45	7 (43,8)	45	7 (43,8)	39	3 (100,0)	52	10 (52,6)
UE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	209	10 (52,6)	251	13 (68,4)	291	13 (68,4)	318	16 (94,1)	267	15 (93,8)	271	14 (93,3)	13	3 (100,0)	385	19 (100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^c (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0	0	0 (0,0)	4	1 (5,9)	4	1 (6,3)	4	1 (6,7)	0	0 (0,0)	5	2 (10,5)
Ektope Kalzifizierung	2	2 (10,5)	5	3 (15,8)	11	8 (42,1)	16	11 (64,7)	16	11 (68,8)	16	10 (66,7)	0	0 (0,0)	17	11 (57,9)
Lipodystrophie	1	1 (5,3)	5	4 (21,1)	11	6 (31,6)	17	6 (35,3)	20	7 (43,8)	21	7 (46,7)	3	2 (66,7)	31	12 (63,2)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	3	3 (17,6)	2	2 (12,5)	4	2 (13,3)	0	0 (0,0)	5	3 (15,8)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4	3 (15,8)	6	4 (21,1)	6	4 (21,1)	11	4 (23,5)	14	6 (37,5)	23	6 (40,0)	2	1 (33,3)	29	9 (47,4)
Nicht therapie-assoziiert ^b	4	4 (15,8)	6	4 (21,1)	6	4 (21,1)	5	3 (17,6)	8	5 (31,3)	17	5 (33,3)	2	1 (33,3)	21	8 (42,1)
Therapie-assoziiert ^b	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6	1 (5,9)	6	1 (6,3)	6	1 (6,7)	0	0 (0,0)	8	2 (10,5)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Moderate SUE	2	2 (10,5)	4	3 (15,8)	4	3 (15,8)	9	3 (17,6)	11	5 (31,3)	16	5 (33,3)	2	1 (33,3)	21	8 (42,1)
Schwere SUE	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,)	3	1 (6,3)	6	2 (13,3)	0	0 (0,0)	6	2 (10,5)
SUE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^c (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
ISR	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hypersensitivität (IAR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (5,9)	4	1 (6,3)	4	1 (6,7)	0	0 (0,0)	5	2 (10,5)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

b: Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

c: Falls UE nach der letzten Behandlung eines Patienten mit AA auftreten, werden diese nicht in den einzelnen Behandlungswochen genannt, finden sich aber in der kumulativen Auflistung der UE.

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 19 Patienten der Studie ENB-009-10 (Safety Set) herangezogen. Im Verlauf der Studie wurde für jeden Patienten mindestens ein UE berichtet. Tabelle 4-70 gibt einen Überblick der UE, die während der PTP und während der ersten 24 Wochen der ETP bei den Patienten der vormaligen Kontrollgruppe in der Studie ENB-009-10 auftraten. Tabelle 4-71 fasst das Auftreten von UE nach der Dauer der Behandlung mit AA zusammen. Insgesamt wurde AA von allen Patienten gut toleriert. Im Studienverlauf kam es zu keinem Todesfall.

Während der PTP wurden bei 13 Patienten der kombinierten AA-Gruppe insgesamt 324 UE festgestellt, während es bei den 6 Patienten der Kontrollgruppe insgesamt 45 UE waren. Der Großteil der UE war im Schweregrad mild (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 238/324 Ereignisse, 73 %) und stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 179/324 Ereignisse, 55 %). Für die Patienten der Kontrollgruppe, die in den ersten 24 Wochen der Extensionsphase (ETP) mit AA behandelt wurden, wurden in diesem Zeitraum insgesamt 82 UE berichtet. Auch in dieser Patientengruppe war der Großteil der UE im Schweregrad mild (74/82 Ereignisse, 90 %), allerdings waren die meisten UE therapieassoziiert (62/82 Ereignisse, 76 %) (siehe Tabelle 4-70). Bei sechs Patienten in der kombinierten mit AA-behandelten Gruppe wurden UE berichtet, die nach Ansicht der Prüfer in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten. Dies war bei keinem Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Diese therapieassoziierten UE waren alle ISR, welche von den Prüfern mit den Schweregraden mild und moderat bewertet wurden. Bemerkenswert ist, dass Patienten der zunächst nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe in den ersten 24 Studienwochen (PTP) mehr schwerwiegende UE erlebten (4 Ereignisse, 4/6 Patienten, 66,7 %) als in den ersten 24 Wochen AA-Behandlung im Rahmen der ETP (2 Ereignisse, 1/6 Patienten, 16,7 %). In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe traten in der PTP zwei schwerwiegende UE bei zwei Patienten auf (2 Ereignisse, 2/13 Patienten, 15,4 %). Alle diese schweren UE waren nicht mit der Therapie assoziiert (siehe Tabelle 4-70).

Im Laufe der ETP erhöhte sich erwartungsgemäß der prozentuale Anteil an Patienten mit UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Insgesamt wurden während der Studie ENB-09-10 1145 UE in allen Patienten (19/19 Patienten, 100 %) festgestellt. Der Großteil der UE war im Schweregrad mild (864/1145 Ereignisse, 75 %) und stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (731/1145 Ereignisse, 64 %). Ein Patient erlebte 4 mit der Injektion assoziierte Reaktionen (IAR) zwischen Woche 96 und 144.

Bei 11 Patienten wurde im Behandlungsverlauf jeweils eine milde ektope Kalzifizierung beobachtet und bei einem Patienten zeigte sich während der Behandlung in Woche 48 eine zur HPP sekundäre ektope Kalzifizierung der Bindehaut und Hornhaut. Bei 12 Patienten zeigte sich jeweils eine milde Lipodystrophie und bei 3 weiteren Patienten Ereignisse milder Kraniosynostose. Einer der Patienten erlebte zwei Ereignisse einer Kraniosynostose, die als SUE eingestuft wurden und in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Insgesamt kam es während der Behandlung mit AA (kumulative Behandlungsdauer) bei 9 Patienten zu 29 SUE. Die Mehrheit dieser Ereignisse war von moderater Schwere (21/29, 72 %) und nicht mit der AA-Therapie assoziiert (21/29, 72 %). Die SUE umfassten u.a. fünf IAR,

zwei Kraniosynostosen und eine ISR (siehe Tabelle 4-71). Ein Patient trat aufgrund von 2 UE (Hypersensitivitäts- und anaphylaktoide Reaktionen, die als moderate SUE kategorisiert wurden) aus der Studie aus. Dieser Patient erhielt jedoch nach der Zulassung von AA weitere AA-Behandlungen, ohne dass solche Reaktionen auftraten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	45	6 (100,0)	243	7 (100,0)	81	6 (100,0)	324	13 (100,0)	82	6 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0 (0,0)	145	5 (71,4)	20	5 (83,3)	165	10 (76,9)	65	5 (83,3)
Rötung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	61	3 (42,9)	5	2 (33,3)	66	5 (38,5)	21	4 (66,7)
Hämatom an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	14	3 (42,9)	6	1 (16,7)	20	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	20	4 (57,1)	0	0 (0,0)	20	4 (30,8)	5	2 (33,3)
Fatigue	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	5	3 (50,0)	5	3 (23,1)	0	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	16	3 (42,9)	0	0 (0,0)	16	3 (23,1)	1	1 (16,7)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	9	2 (28,6)	0	0 (0,0)	9	2 (15,4)	8	2 (33,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	10	2 (28,6)	0	0 (0,0)	10	2 (15,4)	2	2 (33,3)
Peripheres Ödem	0	0 (0,0)	7	1 (14,3)	1	1 (16,7)	8	2 (15,4)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Asthenie	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Gesichtsschmerz	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Unnormales Gefühl	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	3	1 (14,3)	0	0 (0,0)	3	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Lokale Schwellung	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Schmerzen durch das medizinische Gerät	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Schmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Verlagerung des Gerätes	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Atrophie an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Raumforderung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (16,7)
Reaktion an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	20	1 (16,7)
Wärme an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21	3 (50,0)	39	4 (57,1)	24	5 (83,3)	63	9 (69,2)	8	4 (66,7)
Rückenschmerzen	3	1 (16,7)	3	2 (28,6)	3	3 (50,0)	6	5 (38,5)	1	1 (16,7)
Gelenkschwellung	0	0 (0,0)	7	2 (28,6)	3	3 (50,0)	10	5 (38,5)	0	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	1	1 (16,7)	13	2 (28,6)	7	3 (50,0)	20	5 (38,5)	1	1 (16,7)
Arthralgie	2	1 (16,7)	6	2 (28,6)	3	2 (33,3)	9	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0	0 (0,0)	3	1 (14,3)	2	2 (33,3)	5	3 (23,1)	2	2 (33,3)
Nackenschmerzen	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Arthritis	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Arthropathie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	4	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Muskuloskelettaler Schmerz	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	1	1 (16,7)
Muskuloskelettale Steifheit	3	1 (16,7)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1	1 (16,7)
Myalgie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Knoten an den Extremitäten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (16,7)	4	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Thoraxdeformation	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behdlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behdlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Kiefererkrankung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Muskelspasmen	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)
Sehnenerkrankung	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Sehnenschmerzen	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Sehnenentzündung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5	3 (50,0)	5	3 (42,9)	7	4 (66,7)	12	7 (53,8)	5	3 (50,0)
Nasopharyngitis	2	2 (33,3)	0	0 (0,0)	2	2 (33,3)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Sinusitis	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	1	1 (16,7)
Divertikulitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Rhinitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Tinea pedis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Zahninfektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Virale Infektion	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Gastroenteritis	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Infektion der unteren Atemwege	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Pharyngitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Staphylokokkeninfektion	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	1	1 (16,7)	10	3 (42,9)	5	4 (66,7)	15	7 (53,8)	0	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1	1 (16,7)	4	2 (28,6)	1	1 (16,7)	5	3 (23,1)	0	0 (0,0)
Benommenheit	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Krampf	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Benommenheit bei Belastung	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Dysgeusie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Hypoästhesie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Bewusstlosigkeit	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Parästhesien	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Posttraumatische Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2	1 (16,7)	7	3 (42,9)	3	3 (50,0)	10	6 (46,2)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behdlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behdlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Oropharyngeale Schmerzen	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	2	2 (33,3)	4	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Husten	0	0 (0,0)	3	2 (28,6)	0	0 (0,0)	3	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Atemwegkongestion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Atemwegserkrankung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3	2 (33,3)	5	3 (42,9)	4	2 (33,3)	9	5 (38,5)	0	0 (0,0)
Übelkeit	2	1 (16,7)	2	1 (14,3)	1	1 (16,7)	3	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Verstopfung	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Diarrhoe	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Hyperchlorhydrie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Reizdarmsyndrom	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erbrechen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Zahnverlust	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Untersuchungen	1	1 (16,7)	3	3 (42,9)	2	1 (16,7)	5	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Humanes Choriongonadotropin im Blut abnormal	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Nebenschilddrüsen- hormon im Blut erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Hypertonie	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Herzfrequenz erhöht	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
erhöhtes Gewicht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Vitamin D erniedrigt	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0 (0,0)	4	3 (42,9)	1	1 (16,7)	5	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Dysmenorrhoe	0	0 (0,0)	3	2 (28,6)	0	0 (0,0)	3	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Beckenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Vaginale Blutung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	1 (16,7)	10	2 (28,6)	4	2 (33,3)	14	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Hautzyste	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Rötung	0	0 (0,0)	8	1 (14,3)	0	0 (0,0)	8	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (16,7)	3	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Onychomadese	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Hautausschlag makular	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Beholdungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Beholdungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Narbe	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8	3 (50,0)	3	2 (28,6)	6	1 (16,7)	9	3 (23,1)	2	2 (33,3)
Sturz	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Prellung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Fußfraktur	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Schwellung nach dem Eingriff	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	3	1 (16,7)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	2	1 (7,7)	1	1 (16,7)
Oberschenkelfraktur	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Wadenbeinfraktur	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Oberarmfraktur	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Gelenkverrenkung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	2	1 (16,7)	3	2 (15,4)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behdlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behdlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Ohrbeschwerden	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Ohrjuckreiz	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Augenerkrankungen	3	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Bindehautentzündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Blepharitis	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Keratopathie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0 (0,0)	6	1 (14,3)	1	1 (16,7)	7	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Nebennierenadenom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Melanozytärer Nävus	0	0 (0,0)	6	1 (14,3)	0	0 (0,0)	6	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Lebensmittelallergie	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Gicht	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Psychiatrische Erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	1	1 (16,7)
Insomnie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Albtraum	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Nierensteine	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)

UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-73: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	398	19 (100,0)	525	19 (100,0)	670	19 (100,0)	749	17 (100,0)	745	16 (100,0)	856	15 (100,0)	186	3 (100,0)	1145	19 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	230	15 (78,9)	275	15 (78,9)	319	17 (89,5)	349	17 (100,0)	304	16 (100,0)	320	15 (100,0)	29	3 (100,0)	451	19 (100,0)
Rötung an der Injektionsstelle	87	9 (47,4)	93	11 (57,9)	99	11 (57,9)	110	11 (64,7)	102	11 (68,8)	100	10 (66,7)	1	1 (33,3)	121	13 (68,4)
Hämatom an der Injektionsstelle	20	4 (21,1)	23	5 (26,3)	25	5 (26,3)	31	8 (47,1)	31	8 (50,0)	31	8 (53,3)	0	0 (0,0)	33	10 (52,6)
Verfärbung an der Injektionsstelle	17	4 (21,1)	28	4 (21,1)	45	4 (21,1)	42	4 (23,5)	16	4 (25,0)	20	4 (26,7)	3	1 (33,3)	66	9 (47,4)
Peripheres Ödem	8	2 (10,5)	8	2 (10,5)	12	5 (26,3)	12	5 (29,4)	12	5 (31,3)	13	6 (40,0)	7	1 (33,3)	16	8 (42,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	20	1 (5,3)	25	1 (5,3)	29	1 (5,3)	45	5 (29,4)	51	6 (37,5)	52	5 (33,3)	4	1 (33,3)	56	7 (36,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	25	6 (31,6)	25	6 (31,6)	26	6 (31,6)	24	5 (29,4)	15	4 (25,0)	15	4 (26,7)	0	0 (0,0)	26	6 (31,6)
Atrophie an der Injektionsstelle	1	1 (5,3)	4	3 (15,8)	5	3 (15,8)	1	1 (5,9)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	1	1 (33,3)	8	5 (26,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Juckreiz an der Injektionsstelle	17	4 (21,1)	19	5 (26,3)	19	5 (26,3)	17	3 (17,6)	11	2 (12,5)	11	2 (13,3)	2	1 (33,3)	20	5 (26,3)
Fatigue	5	3 (15,8)	5	3 (15,8)	5	3 (15,8)	6	3 (17,6)	6	3 (18,8)	6	3 (20,0)	3	2 (66,7)	7	4 (21,1)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	6	3 (15,8)	11	4 (23,5)	9	3 (18,8)	9	3 (20,0)	0	0 (0,0)	12	4 (21,1)
Schwellung an der Injektionsstelle	12	4 (21,1)	12	4 (21,1)	12	4 (21,1)	11	3 (17,6)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	12	4 (21,1)
Schmerzen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	0	0 (0,0)	4	3 (15,8)
Gangstörung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)
Verhärtung an der Injektionsstelle	3	1 (5,3)	3	1 (5,3)	4	2 (10,5)	4	2 (11,8)	4	2 (12,5)	4	2 (13,3)	0	0 (0,0)	4	2 (10,5)
Schmerzen mit dem medizinischen Mittel	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)
Asthenie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Achsel Schmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Rötung an der Einstichstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Entzündung an der Einstichstelle	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	5	1 (6,3)	11	1 (6,7)	0	0 (0,0)	17	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Schüttelfrost	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Zyste	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Verlagerung des Gerätes	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Geräteausfall	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Gesichtsschmerz	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Unwohlsein	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Fibrose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Exfoliation an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Blutung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Überempfindlich- keit an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Entzündung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hautfleck an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	8	1 (5,3)	8	1 (5,3)	8	1 (5,9)	8	1 (6,3)	10	1 (6,7)	0	0 (0,0)	10	1 (5,3)
Raumforderung an der Injektionsstelle	3	1 (5,3)	5	1 (5,3)	5	1 (5,3)	5	1 (5,9)	5	1 (6,3)	5	1 (6,7)	0	0 (0,0)	5	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Knoten an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Papel an der Injektionsstelle	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Narbe an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Vesikel an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Wärme an der Injektionsstelle	3	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Lokale Schwellung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Unwohlsein	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Fieber (Pyrexie)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	69	13 (68,4)	88	15 (78,9)	118	16 (84,2)	129	15 (88,2)	140	15 (93,8)	163	15 (100,0)	76	3 (100,0)	207	19 (100,0)
Arthralgie	8	4 (21,1)	13	8 (42,1)	21	9 (47,4)	22	10 (58,8)	25	9 (56,3)	31	10 (66,7)	20	3 (100,0)	41	13 (68,4)
Schmerzen in den Extremitäten	21	6 (31,6)	26	8 (42,1)	32	9 (47,4)	39	11 (64,7)	40	10 (62,5)	45	11 (73,3)	23	3 (100,0)	48	12 (63,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Rückenschmerzen	7	6 (31,6)	8	7 (36,8)	9	8 (42,1)	10	9 (52,9)	10	9 (56,3)	14	9 (60,0)	5	3 (100,0)	15	10 (52,6)
Knochen- schmerzen	7	5 (26,3)	7	5 (26,3)	10	8 (42,1)	9	6 (35,3)	10	6 (37,5)	11	6 (40,0)	3	1 (33,3)	14	9 (47,4)
Muskulo- skelettale Schmerzen	1	1 (5,3)	4	4 (21,1)	5	4 (21,1)	8	7 (41,2)	10	7 (43,8)	11	8 (53,3)	4	3 (100,0)	11	8 (42,1)
Gelenk- schwellung	10	5 (26,3)	11	5 (26,3)	11	5 (26,3)	11	5 (29,4)	10	4 (25,0)	10	4 (26,7)	9	2 (66,7)	16	7 (36,8)
Osteoarthrose	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	4	4 (26,7)	1	1 (33,3)	5	4 (21,1)
Schleimbeutel- entzündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	3	3 (15,8)
Metatarsalgie	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	0	0 (0,0)	7	3 (15,8)
Muskelspasmen	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	4	3 (15,8)
Myalgie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	4	3 (15,8)
Nackenschmerzen	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	3	2 (10,5)	3	2 (11,8)	4	2 (12,5)	4	2 (13,3)	3	1 (33,3)	5	3 (15,8)
Sehnen- entzündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)	3	3 (17,6)	3	3 (18,8)	3	3 (20,0)	1	1 (33,3)	3	3 (15,8)
Arthritis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)
Chondrokalzinose Pyrophosphat	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Eingeschränkte Gelenks- beweglichkeit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Muskelschwäche	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	3	2 (13,3)	1	1 (33,3)	3	2 (10,5)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Muskuloskelettale Steifheit	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Knoten an den Extremitäten	4	1 (5,3)	4	1 (5,3)	4	1 (5,3)	5	2 (11,8)	5	2 (12,5)	5	2 (13,3)	0	0 (0,0)	5	2 (10,5)
Arthropathie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Flanken- schmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Gelenksteifheit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Wärme am Gelenk	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Raumforderung an den unteren Extremitäten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankung des Bewegungs- apparats	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Sakroiliitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Wirbelsäulen- erkrankung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Schnellender Finger	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Handgelenks- deformation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11	5 (26,3)	15	7 (36,8)	24	12 (63,2)	38	15 (88,2)	44	15 (93,8)	61	14 (93,3)	17	3 (100,0)	71	17 (89,5)
Fußfraktur	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	3	3 (15,8)	6	6 (35,3)	9	7 (43,8)	9	7 (46,7)	1	1 (33,3)	10	7 (36,8)
Sturz	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	3	3 (15,8)	4	3 (17,6)	4	3 (18,8)	8	5 (33,3)	4	2 (66,7)	8	5 (26,3)
Verfahrens- bedingte Schmerzen	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	4	3 (15,8)	6	5 (29,4)	7	4 (25,0)	9	4 (26,7)	4	1 (33,3)	11	5 (26,3)
Posttraumatische Schmerzen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	3	3 (18,8)	3	3 (20,0)	1	1 (33,3)	4	4 (21,1)
Prellung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	4	3 (17,6)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	3	2 (66,7)	4	3 (15,8)
Gelenk- verstauchung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	3	3 (20,0)	1	1 (33,3)	3	3 (15,8)
Fußknöchel- fraktur	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Insektenbiss	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	4	2 (10,5)
Schwellung nach dem Eingriff	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)
Schienbeinfraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Zahnfraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Exkoration	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Oberschenkel- fraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Handfraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Darmbeinfraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Gelenk- verrenkung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gelenkverletzung	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Gliedmaßen- verletzung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Meniskusläsion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Verfahrens- bedingte Übelkeit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Verfahrens- bedingtes Erbrechen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Speichenfraktur	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Brustwirbel- fraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Ellenfraktur	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Fraktur der oberen Gliedermaßen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Wunde	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	9	5 (26,3)	21	9 (47,4)	28	11 (57,9)	28	11 (64,7)	33	12 (75,0)	41	13 (86,7)	10	1 (33,3)	52	16 (84,2)
Übelkeit	3	2 (10,5)	6	3 (15,8)	6	3 (15,8)	4	2 (11,8)	4	2 (12,5)	5	3 (20,0)	0	0 (0,0)	7	4 (21,1)
Verstopfung	1	1 (5,3)	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	3	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	4	3 (15,8)
Dyspepsie	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	3	3 (20,0)	0	0 (0,0)	3	3 (15,8)
Zahnverlust	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	3	3 (18,8)	3	3 (20,0)	1	1 (33,3)	3	3 (15,8)
Oberbauch- schmerzen	0	0 (0,0)	4	2 (10,5)	4	2 (10,5)	4	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	6	2 (10,5)
Diarrhoe	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	3	2 (10,5)	3	2 (11,8)	3	2 (12,5)	3	2 (13,3)	2	1 (33,3)	3	2 (10,5)
Refluxkrankheit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Lockerer Zahn	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Erbrechen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Abdominelle Beschwerden	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Abdominelle Hernie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Abdominelle Raumforderung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	2	1 (33,3)	2	1 (5,3)
Colitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Kolonpolyp	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Zahnkaries	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Dysphagie	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gastrointestinale Blutung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gastrointestinale Motilitätsstörung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Zahnfleisch- hypertrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Schwellung der Gingiva	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Zahnfleisch- entzündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Hyperchlor- hydrien	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Orale Hypoästhesie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Reizdarmsyndrom	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Zahnerkrankung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17	10 (52,6)	28	13 (68,4)	45	14 (73,7)	50	13 (76,5)	56	13 (81,3)	77	13 (86,7)	8	2 (66,7)	106	16 (84,2)
Infektion der oberen Atemwege	3	3 (15,8)	7	4 (21,1)	12	6 (31,6)	13	5 (29,4)	7	4 (25,0)	8	4 (26,7)	0	0 (0,0)	22	7 (36,8)
Nasopharyngitis	2	2 (10,5)	5	5 (26,3)	6	5 (26,3)	4	4 (23,5)	5	4 (25,0)	6	5 (33,3)	1	1 (33,3)	8	6 (31,6)
Sinusitis	2	2 (10,5)	4	3 (15,8)	7	3 (15,8)	8	3 (17,6)	13	3 (18,8)	18	3 (20,0)	0	0 (0,0)	20	5 (26,3)
Gastroenteritis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	3	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Influenza	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Zahninfektion	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	4	2 (12,5)	4	2 (13,3)	3	1 (33,3)	5	2 (10,5)
Abszess	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Akute Sinusitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Adenovirus- infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Bronchiolitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Cellulitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (6,7)	0	0 (0,0)	4	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Bakterielle Bindehaut- entzündung	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Infektiöse Diarrhoe	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Divertikulitis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Ohreninfektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Endokarditis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Enterovirus- infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Virale Gastroenteritis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Gastrointestinale Infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Herpes zoster	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Infektion der unteren Atemwege	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Orale Candidose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Mittelohrent- zündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Paronychie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Pharyngitis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Infektion nach dem Eingriff	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Infektion der Atemwege viral	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Rhinitis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Abszess durch Staphylokokken	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (6,7)	0	0 (0,0)	4	1 (5,3)
Staphylokokkeninfektion	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Staphylokokkeninfektion der Haut	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Tinea cruris	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Tinea-Infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Tinea pedis	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Infektion der Harnwege	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Bakterielle Vaginitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Virale Infektion	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Viral Pharyngitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Vulvovaginale mykotische Infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14	6 (31,6)	26	9 (47,4)	33	11 (57,9)	37	12 (70,6)	35	12 (75,0)	41	13 (86,7)	10	3 (100,0)	69	15 (78,9)
Benommenheit	2	2 (10,5)	4	4 (21,1)	5	5 (26,3)	6	6 (35,3)	6	6 (37,5)	6	6 (40,0)	1	1 (33,3)	7	7 (36,8)
Kopfschmerzen	5	3 (15,8)	11	3 (15,8)	14	4 (21,1)	19	4 (23,5)	9	4 (25,0)	10	4 (26,7)	1	1 (33,3)	29	6 (31,6)
Parästhesien	1	1 (5,3)	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	2	1 (5,9)	6	3 (18,8)	7	3 (20,0)	3	1 (33,3)	9	4 (21,1)
Hypoästhesie	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	4	2 (13,3)	2	1 (33,3)	5	3 (15,8)
Krampf	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Migräne	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	3	1 (5,9)	5	2 (12,5)	5	2 (13,3)	0	0 (0,0)	5	2 (10,5)
Gleichgewichts- störung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Brennendes Gefühl	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Exerzielle Benommenheit	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Dysgeusie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hirndruck erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Bewusstlosigkeit	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Neuralgie	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Periphere Neuropathie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Posttraumatische Kopfschmerzen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Sinus- Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	14	4 (21,1)	17	5 (26,3)	18	5 (26,3)	21	7 (41,2)	28	11 (68,8)	30	11 (73,3)	14	3 (100,0)	36	13 (68,4)
Hautausschlag makular	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	4	3 (15,8)
Hautzyste	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Hautläsion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Akne	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Aktinische Keratose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Blase	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Kontaktdermatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Dermatitis Windel	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Trockene Haut	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Rötung	8	1 (5,3)	8	1 (5,3)	8	1 (5,3)	8	1 (5,9)	8	1 (6,3)	8	1 (6,7)	8	1 (33,3)	8	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Übermäßige Haut	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Eingewachsener Nagel	3	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Eingewachsenes Haar	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Onychalgie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Onychomadese	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Photodermatose	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Hautausschlag	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Hautausschlag papulös	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Narbe	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hautverfärbung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hauthyper- pigmentierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Augen- erkrankungen	3	3 (15,8)	7	5 (26,3)	12	9 (47,4)	18	11 (64,7)	24	10 (62,5)	25	9 (60,0)	0	0 (0,0)	28	12 (63,2)
Ablagerung im Auge	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	4 (21,1)	8	7 (41,2)	8	7 (43,8)	7	6 (40,0)	0	0 (0,0)	8	7 (36,8)
Glaskörper- abhebung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (11,8)	3	3 (18,8)	3	3 (20,0)	0	0 (0,0)	3	3 (15,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Konjunktivale Ablagerung	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Tränenfluss erhöht	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Sehnervschwund	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Katarakt	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Bindehautverfärbung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Bindehauterkrankung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Bindehautentzündung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hornhautablagerung	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Trockene Augen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Augenirritation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Augenlid- erkrankung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Photopsie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Punktueller Keratitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	6 (31,6)	15	9 (47,4)	15	9 (47,4)	11	8 (47,1)	13	8 (50,0)	17	10 (66,7)	1	1 (33,3)	24	12 (63,2)
Husten	3	2 (10,5)	5	4 (21,1)	5	4 (21,1)	3	3 (17,6)	3	3 (18,8)	4	4 (26,7)	0	0 (0,0)	6	5 (26,3)
Oropharyngeale Schmerzen	4	4 (21,1)	4	4 (21,1)	4	4 (21,1)	4	3 (17,6)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	5	4 (21,1)
Verstopfte Nase	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Rhinorrhoe	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Aspiration	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Bronchiale Hyperaktivität	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Trockener Hals	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Emphysem	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hypoxie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Atemfunktions- störung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Atemweg- kongestion	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Nebenhöhlen- verstopfung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Schlafapnoe- syndrom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Untersuchungen	5	4 (21,1)	6	4 (21,1)	12	7 (36,8)	16	7 (41,2)	17	7 (43,8)	23	8 (53,3)	3	2 (66,7)	26	10 (52,6)
Alaninamino- transferase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Aspartatamino- transferase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	3	2 (13,3)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Nebenschild- drüsenhormon im Blut erhöht	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (10,5)	2	2 (11,8)	3	2 (12,5)	3	2 (13,3)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Hypertonie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Verringertes 25- Hydroxycholecalc iferol im Blut	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Humanes Choriongonado- tropin im Blut abnormal	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gamma- Glutamyltrans- ferase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Hämoglobin erniedrigt	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Herzfrequenz verringert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Herzfrequenz erhöht	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Lymphozytenzahl erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Neutrophilenzahl erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Körperliche Untersuchung abnormal	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Rote Blutkörperchen im Urin	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Nierenanomalie im Ultraschall	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erhöhtes Gewicht	1	1 (5,3)	2	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Weißer Blutkörperchen erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2	2 (10,5)	3	3 (15,8)	5	5 (26,3)	5	5 (29,4)	6	6 (37,5)	6	6 (40,0)	1	1 (33,3)	8	8 (42,1)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Einschlaf- störungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Angst	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Depression	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Insomnie	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Absichtliche Selbstverletzung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Albtraum	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Schlafstörung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	1 (5,3)	4	2 (10,5)	8	5 (26,3)	10	6 (35,3)	10	6 (37,5)	11	7 (46,7)	4	2 (66,7)	11	7 (36,8)
Nephrokalzinose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Nierensteine	1	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	3	2 (11,8)	3	2 (12,5)	3	2 (13,3)	1	1 (33,3)	3	2 (10,5)
Blasenschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hämaturie	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	3	1 (5,3)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	3	1 (33,3)	3	1 (5,3)
Nierenzyste	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Nierenschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	5	4 (21,1)	6	4 (21,1)	14	7 (36,8)	15	6 (35,3)	8	5 (31,3)	8	5 (33,3)	2	1 (33,3)	16	7 (36,8)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Brustver- kalkungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Brustknoten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Dysmenorrhoe	3	2 (10,5)	4	2 (10,5)	8	2 (10,5)	7	1 (5,9)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	8	2 (10,5)
Ovarialzyste	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Beckenschmerzen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Spermatozele	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Vaginale Blutung	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3	2 (10,5)	3	2 (10,5)	5	4 (21,1)	5	4 (23,5)	8	4 (25,0)	10	4 (26,7)	0	0 (0,0)	12	5 (26,3)
Ohrbeschwerden	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	2	2 (10,5)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Ohrenschalz- pfropf	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Oherschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Ohrjuckreiz	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Tinnitus	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Trommelfell- erkrankung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Trommelfell- perforation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Schwindel	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Erkrankungen des Immunsystems	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	3	2 (11,8)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	0	0 (0,0)	6	4 (21,1)
Saisonale Allergie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Anaphylaktoide Reaktion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Lebensmittel- allergien	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Impfreaktion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	3	2 (10,5)	3	2 (11,8)	4	3 (18,8)	4	3 (20,0)	2	1 (33,3)	6	4 (21,1)
Nebennieren- adenom	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Gutartige Neubildung der Niere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Lipom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (33,3)	2	1 (5,3)
Neubildung der Lunge	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Uterusleiomyom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Endokrine Erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Struma	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hypothyreose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Anämie	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	1 (5,9)	2	1 (6,3)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Herz- erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Vorhofflimmern	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Arnold-Chiari- Malformation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Leber- und Gallen- erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Lebersteatose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	2	1 (5,3)	7	1 (5,3)	7	1 (5,3)	7	1 (5,9)	7	1 (6,3)	7	1 (6,7)	7	1 (33,3)	7	1 (5,3)
Gicht	2	1 (5,3)	7	1 (5,3)	7	1 (5,3)	7	1 (5,9)	7	1 (6,3)	7	1 (6,7)	7	1 (33,3)	7	1 (5,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Kolon- polypektomie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Gefäß- erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Hypertonie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der MedDRA Version 13.0 codiert.
 Die Spalten stellen jeweils die Anzahl an Ereignissen und Patienten dar.
 Unerwünschte Ereignisse jeder Kategorie der Behandlungsdauer sind Ereignisse, die am Tag oder nach der ersten Dosis AA bis einschließlich zu dem in der jeweiligen Kategorie genannten Zeitpunkt begannen.
 Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
 a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Kategorie der Behandlungsdauer.
 b: Wenn bei einem Patienten UE zwischen zwei a priori definierten Zeitpunkten auftraten und der Patient nicht mindestens so lange wie der nächste a priori definierte Zeitraum mit AA behandelt wurde, wurden diese UE nur unter der kumulativen Behandlungsdauer gezählt.

Tabelle 4-72 zeigt das Auftreten von UE während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP in der vormals unbehandelten Kontrollgruppe nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT). In Tabelle 4-73 ist das Auftreten von UE nach SOC und PT und nach Behandlungsdauer dargestellt.

Während der PTP trat in der kombinierten Gruppe der mit AA behandelten Patienten etwas mehr als die Hälfte der berichteten UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (165/324 Ereignissen, 51 %, bei 10/13 Patienten). Hierzu zählten auch Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Rötung an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle. Von den 165 Ereignissen bei den mit AA behandelten Patienten wurden die meisten in der Behandlungsgruppe mit einer Dosierung von 2,1 mg/kg/Woche berichtet (145 Ereignisse bei 5 Patienten). Im Vergleich dazu wurden bei 5 Patienten der Gruppe mit einer Dosierung von 3,5 mg/kg/Woche insgesamt nur 20 Ereignisse berichtet. Dieses beobachtete Ungleichgewicht kann möglicherweise auf Inkonsistenzen in der Berichterstattung von ISR zurückzuführen sein, z.B. multiple ISR an einer einzigen Injektionsstelle, welche von unterschiedlichen Prüfarzten in verschiedenen Studienzentren durchgeführt wurde.

Während der PTP und den ersten 24 Wochen AA-Behandlung der Kontrollgruppe in der ETP erlebten 6 Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe 145 ISR und 4 Patienten der Kontrollgruppe zeigten 64 ISR (siehe Tabelle 4-70). Während der ETP zeigten 19 Patienten insgesamt 385 ISR. Die häufigste ISR war dabei Rötung an der Injektionsstelle (121/385, 31 %) (siehe Tabelle 4-73). Die Mehrzahl dieser Ereignisse war von milder Schwere (369/385, 95,8 %) und löste sich vollständig auf (325/385, 84,4 %). Es gab keine ISR, die als SUE klassifiziert wurden, und es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von ISR.

Auch die im gesamten Behandlungsverlauf am häufigsten berichteten UE waren der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuzuordnen und die Häufigkeit von UE nach SOC und PT war mit kumulativer Behandlungsdauer ähnlich.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-74: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Schweregrad in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere- grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	3	(50,0)
	Moderat	2	(33,3)	4	(57,1)	3	(50,0)	7	(53,8)	2	(33,3)
	Schwer	3	(50,0)	2	(28,6)	2	(33,3)	4	(30,8)	1	(16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Schmerzen am Verabreichungsort	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	2	(33,3)	4	(30,8)	4	(66,7)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	3	(50,0)	4	(30,8)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	1	(16,7)
Rötung an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	3	(42,9)	2	(33,3)	5	(38,5)	4	(66,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hämatom an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	3	(42,9)	1	(16,7)	4	(30,8)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	2	(33,3)
	Moderat	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Fatigue	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(50,0)	3	(23,1)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	3	(42,9)	0	(0,0)	3	(23,1)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	2	(33,3)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	2	(33,3)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Peripheres Ödem	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Asthenie	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gesichtsschmerz	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unnormales Gefühl	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Papel an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Lokale Schwellung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Schmerzen durch das medizinische Gerät	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Schmerzen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Fieber (Pyrexie)	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verlagerung des Gerätes	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
Atrophie an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Raumforderung an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Wärme an der Injektionsstelle	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Mild	1	(16,7)	2	(28,6)	1	(16,7)	3	(23,1)	2	(33,3)
	Moderat	1	(16,7)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	2	(33,3)
	Schwer	1	(16,7)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	0	(0,0)
Rückenschmerzen	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
Gelenkschwellung	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
Arthralgie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Knochenschmerzen	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(33,3)	2	(15,4)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
Nackenschmerzen	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Arthritis	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Arthropathie	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
Brustmuskelschmerzen	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Muskuloskelettale Schmerzen	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	1	(16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Myalgie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Knoten an den Extremitäten	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Thoraxdeformation	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Kiefererkrankung	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Muskelspasmen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Sehnenerkrankung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Sehnenschmerzen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Sehnenentzündung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	2	(28,6)	2	(33,3)	4	(30,8)	1	(16,7)
	Schwer	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
Nasopharyngitis	Mild	2	(33,3)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Sinusitis	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Infektion der oberen Atemwege	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Divertikulitis	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gastroenteritis viral	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Rhinitis	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Tinea pedis	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zahninfektion	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Virale Infektion	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gastroenteritis	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Infektion der unteren Atemwege	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Pharyngitis	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Staphylokokkeninfektion	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	Mild	1	(16,7)	2	(28,6)	2	(33,3)	4	(30,8)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Kopfschmerzen	Mild	1	(16,7)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Benommenheit	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Krampf	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Benommenheit bei Belastung	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Dysgeusie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hypoästhesie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bewusstlosigkeit	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Parästhesien	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Posttraumatische Kopfschmerzen	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Mild	0	(0,0)	3	(42,9)	1	(16,7)	4	(30,8)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	2	(33,3)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	1	(16,7)	3	(23,1)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Husten	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Verstopfte Nase	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Atemwegkongestion	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Atemwegserkrankung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mild	2	(33,3)	2	(28,6)	2	(33,3)	4	(30,8)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Übelkeit	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verstopfung	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Diarrhoe	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hyperchlorhydrie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Reizdarmsyndrom	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erbrechen	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zahnverlust	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Untersuchungen	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Humanes Choriongonadotropin im Blut abnormal	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hypertonie	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Herzfrequenz erhöht	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erhöhtes Gewicht	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Vitamin D erniedrigt	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	1	(16,7)	3	(23,1)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Dysmenorrhoe	Mild	0	(0,0)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Beckenschmerzen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Vaginale Blutung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen der Haut und des	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	2	(33,3)	3	(23,1)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Unterhautzellgewebes	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Hautzyste	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Rötung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Eingewachsener Nagel	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Onychomadese	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hautausschlag makular	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Narbe	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Mild	1	(16,7)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	1	(16,7)
	Moderat	1	(16,7)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	1	(16,7)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Sturz	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Prellung	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Fußfraktur	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gelenkverstauchung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Schwellung nach dem Eingriff	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Posttraumatische Schmerzen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberschenkelfraktur	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Wadenbeinfraktur	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberarmfraktur	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gelenkverrenkung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Ohrbeschwerden	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Ohrjuckreiz	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Augenerkrankungen	Mild	2	(33,3)	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(15,4)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bindehautentzündung	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Tränenfluss erhöht	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Blepharitis	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Konjunktivale Ablagerung	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Keratopathie	Mild	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nebennierenadenom	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Melanozytärer Nävus	Mild	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Lebensmittelallergie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Gicht	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(7,7)	0	(0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Insomnie	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(7,7)	0	(0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere-grad	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP	
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
		n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Albtraum	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nierensteine	Mild	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(16,7)
	Moderat	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Schwer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hatte, so wurde er/sie nur einmal für diese SOC für die schwerste Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die schwerste Kategorie gezählt.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-75: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer und Schweregrad in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen ^c	Mild	5 (26,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	9 (47,4)	13 (68,4)	12 (63,2)	10 (58,8)	9 (56,3)	6 (40,0)	0 (0,0)	9 (47,4)
	Schwer	5 (26,3)	5 (26,3)	7 (36,8)	7 (41,2)	7 (43,8)	9 (60,0)	3 (100,0)	10 (52,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Mild	8 (42,1)	7 (36,8)	8 (42,1)	8 (47,1)	8 (50,0)	7 (46,7)	0 (0,0)	8 (42,1)
	Moderat	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (35,3)	5 (31,3)	4 (26,7)	2 (66,7)	6 (31,6)
	Schwer	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (21,1)	3 (17,6)	3 (18,8)	4 (26,7)	1 (33,3)	5 (26,3)
Rötung an der Injektionsstelle	Mild	9 (47,4)	11 (57,9)	11 (57,9)	11 (64,7)	11 (68,8)	10 (66,7)	1 (33,3)	13 (68,4)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatom an der Injektionsstelle	Mild	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	8 (47,1)	8 (50,0)	8 (53,3)	0 (0,0)	10 (52,6)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	Mild	4 (21,1)	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	1 (33,3)	8 (42,1)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Peripheres Ödem	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	4 (21,1)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Reaktion an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	4 (23,5)	5 (31,3)	4 (26,7)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	Mild	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (23,5)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	Mild	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	2 (66,7)	3 (15,8)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	Mild	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (21,1)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangstörung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen durch das medizinische Gerät	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Asthenie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Achselnschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung an der	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Einstichstelle	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung an der Einstichstelle	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyste	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verlagerung des Gerätes	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Geräteausfall	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesichtsschmerz	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Unnormales Gefühl	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fibrose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Exfoliation an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Narbe an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bläschen an der Injektionsstelle	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wärme an der Injektionsstelle	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokale Schwellung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Mild	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (31,6)	6 (35,3)	5 (31,3)	4 (26,7)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	5 (26,3)	7 (36,8)	7 (36,8)	6 (35,3)	7 (43,8)	6 (40,0)	0 (0,0)	8 (42,1)
	Schwer	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	5 (33,3)	3 (100,0)	5 (26,3)
Arthralgie	Mild	1 (5,3)	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	7 (36,8)
	Moderat	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (23,5)	3 (18,8)	4 (26,7)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	2 (66,7)	2 (10,5)
Schmerzen in den Extremitäten	Mild	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (21,1)	5 (29,4)	4 (25,0)	5 (33,3)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (15,8)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	2 (66,7)	4 (21,1)
	Schwer	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
Rückenschmerzen	Mild	3 (15,8)	4 (21,1)	4 (21,1)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	2 (66,7)	3 (15,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Knochenschmerzen	Mild	3 (15,8)	3 (15,8)	6 (31,6)	5 (29,4)	5 (31,3)	5 (33,3)	0 (0,0)	7 (36,8)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Muskuloskelettale Schmerzen	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	1 (5,3)	3 (15,8)	3 (15,8)	6 (35,3)	5 (31,3)	6 (40,0)	2 (66,7)	6 (31,6)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Gelenkschwellung	Mild	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Osteoarthritis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Schleimbeutelentzündung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metatarsalgie	Mild	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskel spasmen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Sehnenentzündung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Chondrokalzinose Pyrophosphat	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an den Extremitäten	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropathie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Gelenksteifheit	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Wärme am Gelenk	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung an den unteren Extremitäten	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankung des Bewegungsapparats	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sakroiliitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulenerkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schnellender Finger	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handgelenksdeformation	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Mild	2 (10,5)	1 (5,3)	5 (26,3)	6 (35,3)	5 (31,3)	5 (33,3)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	3 (15,8)	6 (31,6)	6 (31,6)	8 (47,1)	9 (56,3)	8 (53,3)	2 (66,7)	10 (52,6)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Fußfraktur	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	6 (35,3)	6 (37,5)	6 (40,0)	1 (33,3)	6 (31,6)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	2 (66,7)	3 (15,8)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fußknöchelfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung nach dem Eingriff	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schienbeinfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exkoration	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Oberschenkelfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Darmbeinfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Gelenkverrenkung	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverletzung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliedmaßenverletzung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meniskusläsion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Übelkeit	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurales Erbrechen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Speichenfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustwirbelfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ellenfraktur	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fraktur der oberen Gliedmaßen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wunde	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mild	4 (21,1)	8 (42,1)	8 (42,1)	8 (47,1)	7 (43,8)	7 (46,7)	0 (0,0)	8 (42,1)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	3 (15,8)	3 (17,6)	5 (31,3)	6 (40,0)	1 (33,3)	8 (42,1)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfung	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberbauchschmerzen	Mild	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Diarrhoe	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Refluxkrankheit	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lockerer Zahn	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Hernie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Raumforderung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolonpolyp	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Blutung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Motilitätsstörung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfleischhypertrophie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung der Gingiva	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperchlorhydrie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie oral	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizdarmsyndrom	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnerkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Mild	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	4 (23,5)	3 (18,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Moderat	5 (26,3)	7 (36,8)	7 (36,8)	7 (41,2)	8 (50,0)	10 (66,7)	1 (33,3)	11 (57,9)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
Infektion der oberen Atemwege	Mild	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (26,3)	4 (23,5)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	6 (31,6)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	Mild	1 (5,3)	3 (15,8)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahninfektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abszess	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Sinusitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Adenovirusinfektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiolitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cellulitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung bakteriell	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektiöse Diarrhoe	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohreninfektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokarditis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterovirusinfektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Gastroenteritis viral	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Herpes zoster	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Infektion der unteren Atemwege	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orale Candidose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paronychie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion nach dem Eingriff	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege viral	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abszess durch Staphylokokken	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Staphylokokkeninfektion der Haut	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea cruris	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea-Infektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea pedis	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Vaginitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Pharyngitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Vulvovaginale mykotische Infektion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Mild	3 (15,8)	5 (26,3)	5 (26,3)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Moderat	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (21,1)	4 (23,5)	4 (25,0)	5 (33,3)	0 (0,0)	7 (36,8)
	Schwer	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (17,6)	4 (25,0)	4 (26,7)	2 (66,7)	4 (21,1)
Benommenheit	Mild	1 (5,3)	3 (15,8)	4 (21,1)	5 (29,4)	5 (31,3)	5 (33,3)	1 (33,3)	6 (31,6)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
Parästhesien	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampf	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Migräne	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gleichgewichtsstörung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brennendes Gefühl	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benommenheit bei Belastung	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysgeusie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirndruck erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Bewusstlosigkeit	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuralgie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Periphere Neuropathie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Kopfschmerzen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinus-Kopfschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Mild	3 (15,8)	4 (21,1)	4 (21,1)	6 (35,3)	10 (62,5)	9 (60,0)	2 (66,7)	11 (57,9)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Hautausschlag makular	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Hautzyste	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akne	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blase	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kontaktdermatitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis Windel	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Übermäßige Haut	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsenes Haar	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychalgie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychomadese	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photodermatose	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag papulös	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Narbe	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautverfärbung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Augenerkrankungen	Mild	3 (15,8)	4 (21,1)	8 (42,1)	9 (52,9)	8 (50,0)	7 (46,7)	0 (0,0)	10 (52,6)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ablagerung im Auge	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (21,1)	7 (41,2)	7 (43,8)	6 (40,0)	0 (0,0)	7 (36,8)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glaskörperabhebung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnervschwund	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarakt	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautverfärbung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehauterkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautablagerung	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Augen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenirritation	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenliderkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Punktförmige Keratitis	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Mild	4 (21,1)	7 (36,8)	7 (36,8)	6 (35,3)	5 (31,3)	6 (40,0)	1 (33,3)	8 (42,1)
	Moderat	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	4 (26,7)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	Mild	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (21,1)	3 (17,6)	3 (18,8)	4 (26,7)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	Mild	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Rhinorrhoe	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspiration	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiale Hyperreaktivität	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockener Hals	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emphysem	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoxie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegserkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegkongestion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafapnoesyndrom	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	5 (26,3)	6 (35,3)	5 (31,3)	5 (33,3)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Moderat	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	2 (12,5)	3 (20,0)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenschilddrüsen-	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
hormon im Blut erhöht	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
25- Hydroxycholecalciferol im Blut erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Humanes Choriongonadotropin im Blut abnormal	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobin erniedrigt	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Herzfrequenz verringert	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erhöht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körperliche Untersuchung abnormal	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rote Blutkörperchen im Urin	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenanomalie im Ultraschall	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Gewicht	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Leukozyten	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	3 (15,8)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	4 (25,0)	4 (26,7)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einschlafstörungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insomnie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Absichtliche Selbstverletzung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Albtraum	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafstörung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Mild	1 (5,3)	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (23,5)	4 (25,0)	5 (33,3)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierensteine	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Blasenschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämaturie	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenzyste	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Mild	3 (15,8)	3 (15,8)	5 (26,3)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustverkalkungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustknoten	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysmenorrhoe	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beckenschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spermatozele	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (23,5)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	4 (21,1)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrbeschwerden	Mild	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenschmalzpfropf	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenschmerzen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrjuckreiz	Mild	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinnitus	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trommelfellerkrankung	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trommelfellperforation	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Schwindel	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anaphylaktoide Reaktion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebensmittelallergie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impfreaktion	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebennierenadenom	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige Neubildung der Niere	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipom	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uterusleiomyom	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Struma	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	Mild	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Erkrankungen	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Arnold-Chiari- Malformation	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebersteatose	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Gicht	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolonpolypektomie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Schwere -grad	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	Mild	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mithilfe der MedDRA Version 13.0 codiert.

In jeder Kategorie der Behandlungsdauer werden Ereignisse dargestellt, die im Zeitraum vom Tag der ersten Dosis AA bis einschließlich dem in der jeweiligen Kategorie genannten Zeitpunkt aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt. Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Kategorie der Behandlungsdauer.

b: Wenn bei einem Patienten UE zwischen zwei a priori definierten Zeitpunkten auftraten und der Patient nicht mindestens so lange wie der nächste a priori definierte Zeitraum mit AA behandelt wurde, wurden diese UE nur unter der kumulativen Behandlungsdauer gezählt.

c: Unter Patienten mit Ereignissen werden Patienten nur einmal gelistet. Dabei wird der Patient jeweils bei der Kategorie des höchsten bei diesem Patienten beobachteten Schweregrades gezählt.

In Tabelle 4-74 ist das Auftreten von UE während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach SOC und PT und nach Schweregrad dargestellt. Tabelle 4-75 zeigt das Auftreten von UE nach SOC und PT und nach Schweregrad über die gesamte Behandlungszeit.

Während der PTP wurden mehr UE der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als mild oder moderat im Schweregrad eingeschätzt (mild: 1 Patient, moderat: 7 Patienten) als in der Kontrollgruppe (mild: 1 Patient, moderat: 2 Patienten). Dabei wurden in der Kontrollgruppe bei einem größeren Anteil an Patienten (3/6, 50 %) schwere UE festgestellt als in der kombinierten mit AA behandelten Gruppe (4/13, 31 %). Patienten der Kontrollgruppe hatten während der ersten 24 Wochen AA-Behandlung in der ETP überwiegend milde (3 Patienten) oder moderate (2 Patienten) UE. Bei einem Patienten gab es schwere UE (siehe Tabelle 4-74).

Bei Betrachtung aller behandelten Patienten über die gesamte Behandlungsdauer traten bei 9/19 Patienten (47 %) moderate UE und bei 10/19 Patienten (53 %) schwere UE auf. Bei den meisten der schweren UE handelte es sich um Ereignisse aus den SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (5 Patienten) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (5 Patienten). Dabei traten bei mehr als einem Patienten schwere Ereignisse der PTs Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Arthralgie auf. Die Mehrheit der milden und moderaten UE betrafen PTs, die den ISR zuzuordnen waren, wie Rötung an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-76: Unerwünschte Ereignisse während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Kausalität in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	Nicht assoziiert	6 (100,0)	3 (42,9)	4 (66,7)	7 (53,8)	2 (33,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	4 (66,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (50,0)	4 (30,8)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	4 (66,7)
Rötung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	3 (42,9)	2 (33,3)	5 (38,5)	4 (66,7)
Hämatom an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	4 (30,8)	2 (33,3)
Fatigue	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (16,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Verfärbung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (33,3)
Schwellung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (33,3)
Peripheres Ödem	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesichtsschmerz	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unnormales Gefühl	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
Lokale Schwellung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Schmerzen durch das medizinische Gerät	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verlagerung des Gerätes	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Raumforderung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Reaktion an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Wärme an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht assoziiert	3 (50,0)	4 (57,1)	5 (83,3)	9 (69,2)	4 (66,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Rückenschmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	Nicht assoziiert	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (38,5)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	Nicht assoziiert	1 (16,7)	2 (28,6)	2 (33,3)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	2 (33,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropathie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Muskuloskelettale Schmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	Nicht assoziiert	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an den Extremitäten	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thoraxdeformation	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kiefererkrankung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenerkrankung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenschmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Sehnenentzündung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht assoziiert	3 (50,0)	3 (42,9)	4 (66,7)	7 (53,8)	3 (50,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	Nicht assoziiert	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea pedis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Zahninfektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht assoziiert	1 (16,7)	3 (42,9)	4 (66,7)	7 (53,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benommenheit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Krampf	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benommenheit bei Belastung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysgeusie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bewusstlosigkeit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parästhesien	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Kopfschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht assoziiert	1 (16,7)	3 (42,9)	3 (50,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Husten	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	Nicht assoziiert	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Überlastung der Atemwege	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegserkrankung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht assoziiert	2 (33,3)	3 (42,9)	2 (33,3)	5 (38,5)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	Nicht assoziiert	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Hyperchlorhydrie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizdarmsyndrom	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Humanes Choriongonadotropin im Blut abnormal	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Erhöhtes Gewicht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin D erniedrigt	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht assoziiert	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysmenorrhoe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beckenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht assoziiert	1 (16,7)	2 (28,6)	2 (33,3)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautzyste	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychomadese	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makular	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Narbe	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht assoziiert	3 (50,0)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	2 (33,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fußfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung nach dem Eingriff	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wadenbeinfraktur	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberarmfraktur	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverrenkung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrbeschwerden	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrjuckreiz	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	Nicht assoziiert	2 (33,3)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blepharitis	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keratopathie	Nicht assoziiert	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Nebennierenadenom	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Melanozytärer Nävus	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebensmittelallergie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gicht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insomnie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Albtraum	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Erste Behandlungsphase (PTP)				Erste 24 Behandlungs- wochen der ETP
		Kontrollgruppe (keine AA- Behandlung) (N = 6)	Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)	Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)	Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)	Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierensteine	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.</p> <p>Nicht assoziierte UE sind definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend. Assoziierte UE sind definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend.</p> <p>a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.</p>						

Tabelle 4-77: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, bevorzugter Bezeichnung und Kausalität und Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	Nicht assoziiert	9 (47,4)	5 (26,3)	4 (21,1)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	10 (52,6)	14 (73,7)	15 (78,9)	16 (94,1)	15 (93,8)	14 (93,3)	3 (100,0)	19 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht assoziiert	5 (26,3)	2 (10,5)	4 (21,1)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	10 (52,6)	13 (68,4)	13 (68,4)	16 (94,1)	15 (93,8)	14 (93,3)	3 (100,0)	19 (100,0)
Rötung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	9 (47,4)	11 (57,9)	11 (57,9)	11 (64,7)	11 (68,8)	10 (66,7)	1 (33,3)	13 (68,4)
Hämatom an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	8 (47,1)	7 (43,8)	7 (46,7)	0 (0,0)	9 (47,4)
Verfärbung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	1 (33,3)	9 (47,4)
Peripheres Ödem	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	5 (26,3)	5 (29,4)	5 (31,3)	6 (40,0)	1 (33,3)	8 (42,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	5 (29,4)	6 (37,5)	5 (33,3)	1 (33,3)	7 (36,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	6 (31,6)	6 (31,6)	6 (31,6)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	6 (31,6)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Atrophie an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	3 (15,8)	3 (15,8)	1 (5,9)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	5 (26,3)
Juckreiz an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	5 (26,3)
Fatigue	Nicht assoziiert	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	2 (66,7)	4 (21,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	3 (15,8)	4 (23,5)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	4 (21,1)
Schwellung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (21,1)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
Schmerzen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangstörung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
Schmerzen durch das medizinische Gerät	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Achsel Schmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Rötung an der Einstichstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung an der Einstichstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Zyste	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verlagerung des Gerätes	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gerätestörung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesichtsschmerz	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unnormales Gefühl	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Fibrose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exfoliation an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Blutung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Entzündung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Hautfleck an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Raumforderung an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Knoten an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Papel an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Narbe an der	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Injektionsstelle	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Bläschen an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
Wärme an der Injektionsstelle	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Lokale Schwellung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Nicht assoziiert	13 (68,4)	15 (78,9)	16 (84,2)	12 (70,6)	11 (68,8)	11 (73,3)	3 (100,0)	15 (78,9)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (17,6)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	4 (21,1)
Arthralgie	Nicht assoziiert	4 (21,1)	8 (42,1)	9 (47,4)	10 (58,8)	9 (56,3)	10 (66,7)	3 (100,0)	13 (68,4)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	Nicht assoziiert	6 (31,6)	8 (42,1)	9 (47,4)	9 (52,9)	8 (50,0)	9 (60,0)	3 (100,0)	10 (52,6)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
Rückenschmerzen	Nicht assoziiert	6 (31,6)	7 (36,8)	8 (42,1)	9 (52,9)	9 (56,3)	9 (60,0)	3 (100,0)	10 (52,6)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	Nicht assoziiert	5 (26,3)	5 (26,3)	8 (42,1)	6 (35,3)	6 (37,5)	6 (40,0)	1 (33,3)	9 (47,4)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettaler Schmerz	Nicht assoziiert	1 (5,3)	4 (21,1)	4 (21,1)	7 (41,2)	7 (43,8)	8 (53,3)	3 (100,0)	8 (42,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	Nicht assoziiert	5 (26,3)	5 (26,3)	5 (26,3)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	2 (66,7)	7 (36,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteoarthrose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	4 (26,7)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimbeutel- entzündung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metatarsalgie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Sehnenentzündung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chondrokalzinose Pyrophosphat	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Muskuloskelettale Steifheit	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an den Extremitäten	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropathie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenksteifheit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wärme am Gelenk	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung an den unteren Extremitäten	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankung des Bewegungsapparats	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen im Iliosakralgelenk	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulen- erkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Schnellender Finger	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handgelenks- deformation	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und	Nicht assoziiert	5 (26,3)	7 (36,8)	12 (63,2)	15 (88,2)	15 (93,8)	14 (93,3)	3 (100,0)	17 (89,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fußfraktur	Nicht assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	6 (35,3)	7 (43,8)	7 (46,7)	1 (33,3)	7 (36,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	5 (33,3)	2 (66,7)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	2 (66,7)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fußknöchelfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung nach	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
dem Eingriff	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schienbeinfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exkoration	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Darmbeinfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverrenkung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverletzung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliedmaßen- verletzung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Meniskusläsion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Übelkeit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurales Erbrechen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Speichenfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustwirbelfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ellenfraktur	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fraktur der oberen Gliedermaßen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wunde	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Nicht assoziiert	5 (26,3)	9 (47,4)	11 (57,9)	10 (58,8)	11 (68,8)	12 (80,0)	1 (33,3)	15 (78,9)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Übelkeit	Nicht assoziiert	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (15,8)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	0 (0,0)	4 (21,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberbauchschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Refluxkrankheit	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lockerer Zahn	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Abdominelle Hernie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Raumforderung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolonpolyp	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Blutung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Motilitätsstörung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfleisch- hypertrophie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung der	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Gingiva	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gingivitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperchlorhydrie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie oral	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Reizdarmsyndrom	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnerkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht assoziiert	10 (52,6)	13 (68,4)	14 (73,7)	13 (76,5)	13 (81,3)	13 (86,7)	2 (66,7)	16 (84,2)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	Nicht assoziiert	3 (15,8)	4 (21,1)	6 (31,6)	5 (29,4)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	7 (36,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	Nicht assoziiert	2 (10,5)	5 (26,3)	5 (26,3)	4 (23,5)	4 (25,0)	5 (33,3)	1 (33,3)	6 (31,6)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	Nicht assoziiert	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Gastroenteritis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahninfektion	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abszess	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Sinusitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Adenovirusinfektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiolitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cellulitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautent- zündung bakteriell	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektiöse Diarrhoe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohreninfektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokarditis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterovirusinfektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herpes Zoster	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orale Candidose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Mittelohrentzündung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paronychie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion nach dem Eingriff	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege viral	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abszess durch Staphylokokken	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Staphylokokken- infektion	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Staphylokokken- infektion der Haut	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea cruris	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea-Infektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea pedis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Vaginitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Pharyngitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Viral Infektion der oberen Atemwege	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale mykotische Infektion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht assoziiert	6 (31,6)	9 (47,4)	11 (57,9)	11 (64,7)	11 (68,8)	12 (80,0)	3 (100,0)	14 (73,7)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Benommenheit	Nicht assoziiert	2 (10,5)	4 (21,1)	5 (26,3)	6 (35,3)	6 (37,5)	6 (40,0)	1 (33,3)	7 (36,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	Nicht assoziiert	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (21,1)	3 (17,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Parästhesien	Nicht assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	3 (18,8)	3 (20,0)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampf	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Migräne	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gleichgewichtsstöru ng	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brennendes Gefühl	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benommenheit bei Belastung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysgeusie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirndruck erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bewusstlosigkeit	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuralgie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Kopfschmerzen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinus- Kopfschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Nicht assoziiert	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (35,3)	10 (62,5)	10 (66,7)	3 (100,0)	11 (57,9)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
Hautausschlag makular	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Hautzyste	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akne	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blase	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kontaktdermatitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis Windel	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übermäßige Haut	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Eingewachsener Nagel	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsenes Haar	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychalgie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychomadese	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photodermatose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag papulös	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Narbe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautverfärbung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hauthyperpigmen-	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
tierung	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Augen- erkrankungen	Nicht assoziiert	2 (10,5)	3 (15,8)	3 (15,8)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	6 (31,6)	9 (52,9)	9 (56,3)	8 (53,3)	0 (0,0)	9 (47,4)
Ablagerung im Auge	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (21,1)	7 (41,2)	7 (43,8)	6 (40,0)	0 (0,0)	7 (36,8)
Glaskörperabhebung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
Tränenfluss erhöht	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnervschwund	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarakt	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautverfärbung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Bindehauterkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Konjunktivitis	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautablagerung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Trockene Augen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenirritation	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenliderkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Punktförmige Keratitis	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht assoziiert	6 (31,6)	9 (47,4)	9 (47,4)	8 (47,1)	8 (50,0)	10 (66,7)	1 (33,3)	12 (63,2)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	Nicht assoziiert	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (21,1)	3 (17,6)	3 (18,8)	4 (26,7)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Oropharyngeale Schmerzen	Nicht assoziiert	4 (21,1)	4 (21,1)	4 (21,1)	3 (17,6)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	4 (21,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	Nicht assoziiert	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspiration	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiale Hyperaktivität	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockener hals	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emphysem	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoxie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegs- erkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegkongestion	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							Kumulativ ^b (N = 19)
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenhöhlen- verstopfung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafapnoesyndrom	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	Nicht assoziiert	4 (21,1)	4 (21,1)	7 (36,8)	7 (41,2)	6 (37,5)	7 (46,7)	2 (66,7)	9 (47,4)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Alanin- Aminotransferase erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartatamino- transferase erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenschilddrüsen- hormon im Blut erhöht	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Hypertonie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
25-Hydroxychole- calciferol im Blut erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Phosphatase im Blut erhöht	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Humanes Choriogonadotropin im Blut abnormal	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobin erniedrigt	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz verringert	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzfrequenz erhöht	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erhöht	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körperliche Untersuchung abnormal	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rote Blutkörperchen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
im Urin	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenanomalie im Ultraschall	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Gewicht	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhte Leukozyten	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht assoziiert	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (26,3)	5 (29,4)	6 (37,5)	6 (40,0)	1 (33,3)	8 (42,1)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einschlafstörungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insomnie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Absichtliche Selbstverletzung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Albtraum	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafstörung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	3 (15,8)	4 (23,5)	4 (25,0)	5 (33,3)	2 (66,7)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
Nephrokalzinose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Nierensteine	Nicht assoziiert	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Blasenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämaturie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenzyste	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der	Nicht assoziiert	4 (21,1)	4 (21,1)	7 (36,8)	6 (35,3)	5 (31,3)	5 (33,3)	1 (33,3)	7 (36,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustverkalkungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustknoten	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysmenorrhoe	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beckenschmerzen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spermatozele	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	4 (21,1)	4 (23,5)	4 (25,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	5 (26,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrbeschwerden	Nicht assoziiert	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							Kumulativ ^b (N = 19)
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenschmalzpfropf	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenschmerzen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrjuckreiz	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinnitus	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trommelfell- erkrankung	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trommelfell- perforation	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindel	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Saisonale Allergie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Anaphylaktoide Reaktion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Lebensmittelallergie	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impfreaktion	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (15,8)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Nebennierenadenom	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige Neubildung der Niere	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipom	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
Uterusleiomyom	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,5)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kropf	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arnold-Chiari-	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	Kumulativ ^b (N = 19)
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Malformation	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallen- erkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebersteatose	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gicht	Nicht assoziiert	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolonpolypektomie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäß- erkrankungen	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	Nicht assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (5,3)
	Assoziiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mithilfe der MedDRA Version 13.0 codiert.
In jede Kategorie der Behandlungsdauer werden Ereignisse dargestellt, die im Zeitraum vom Tag der ersten Dosis Asfotase alfa bis einschließlich dem in der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kausalität	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa							Kumulativ ^b (N = 19)
		24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)	144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)	192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)	240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)	288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)	
		n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	
<p>jeweiligen Kategorie genannten Zeitpunkt aufgetreten sind.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.</p> <p>Nicht assoziierte UE sind definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend. Assoziierte UE sind definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend.</p> <p>a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Kategorie der Behandlungsdauer.</p> <p>b: Wenn bei einem Patienten UE zwischen zwei a priori definierten Zeitpunkten auftraten und der Patient nicht mindestens so lange wie der nächste a priori definierte Zeitraum mit AA behandelt wurde, wurden diese UE nur unter der kumulativen Behandlungsdauer gezählt.</p>									

Tabelle 4-76 zeigt das Auftreten von UE während der PTP in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten und in den ersten 24 Wochen der AA-Behandlung der zuvor nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe in der ETP nach SOC, PT und nach Kausalität. In Tabelle 4-77 sind UE nach Behandlungsdauer mit AA nach SOC, PT und Kausalität dargestellt.

Während der PTP traten in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe bei allen 6 Patienten nur UE auf, die nicht mit der Therapie assoziiert waren. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe traten alle therapieassoziierten UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Das häufigste UE war bei 5 der 13 Patienten (46 %) eine Rötung an der Injektionsstelle. In den ersten 24 Wochen AA-Behandlung in der zuvor nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe traten bei 4 von 6 Patienten (67 %) UE auf, die mit der Therapie assoziiert waren. Diese betrafen alle die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (siehe Tabelle 4-76).

Konsistent mit den Beobachtungen während der PTP trat auch über die gesamte Behandlungsdauer die Mehrzahl der mit der Studienmedikation zusammenhängenden UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Dazu gehörten insbesondere ISR, wie Rötung an der Injektionsstelle (bei 13 von 19 Patienten, 68 %), Hämatom an der Injektionsstelle (bei 9 von 19 Patienten, 47 %), Verfärbung an der Injektionsstelle (bei 9 von 19 Patienten, 47 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (bei 6 von 19 Patienten, 32 %), Atrophie an der Injektionsstelle (bei 5 von 19 Patienten, 26 %), Juckreiz an der Injektionsstelle (bei 5 von 19 Patienten, 26 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (bei 4 von 19 Patienten, 21 %) IAR (siehe Tabelle 4-77). Die Häufigkeit von mit der Studienmedikation zusammenhängenden UE war dabei zwischen den Kategorien der Behandlungsdauer ähnlich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-78: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) während der PTP und der ersten 24 Wochen der ETP nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	4	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Nebennierenadenom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Krampf	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Verlagerung des Gerätes	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2	2 (33,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Gastroenteritis	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen der ETP	
	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung) (N = 6)		Asfotase alfa 2,1 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase alfa 3,5 mg/kg/Woche (N = 6)		Kombinierte AA- Behandlungsgruppe (N = 13)		Mit AA behandelte Kontrollgruppe (N = 6)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Staphylokokkeninfektion	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Oberarmfraktur	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-79: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung und nach Behandlungsdauer in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Patienten mit Ereignissen	4	3 (15,8)	6	4 (21,1)	6	4 (21,1)	11	4 (23,5)	14	6 (37,5)	23	6 (40,0)	2	1 (33,3)	29	9 (47,4)
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)	2	1 (5,3)	3	2 (11,8)	3	2 (12,5)	4	3 (20,0)	2	1 (33,3)	5	4 (21,1)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	2	2 (11,8)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	1	1 (33,3)	2	2 (10,5)
Rückenschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Muskelschwäche	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	1	1 (33,3)	1	1 (5,3)
Osteoarthritis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	5	4 (21,1)
Krampf	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	2 (10,5)
Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Hirndruck erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	4	2 (11,8)	4	2 (12,5)	4	2 (13,3)	0	0 (0,0)	5	3 (15,8)
Schüttelfrost	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	1 (5,9)	3	1 (6,3)	3	1 (6,7)	0	0 (0,0)	3	1 (5,3)
Verlagerung des Gerätes	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Überempfindlich- keit an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	2	2 (12,5)	2	2 (13,3)	0	0 (0,0)	2	2 (10,5)
Colitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Orale Hypoästhesie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	2	1 (6,3)	8	2 (13,3)	0	0 (0,0)	8	2 (10,5)
Abszess	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Cellulitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Endokarditis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Enterovirus- infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Abszess durch Staphylokokken	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (6,7)	0	0 (0,0)	2	1 (5,3)
Staphylokokken- infektion	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Arnold-Chiari- Malformation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Trommelfell- perforation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Anaphylaktoide Reaktion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Systemorgan- klassen Bevorzugte Bezeichnung	Behandlungsdauer mit Asfotase alfa															
	24 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		48 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		96 Wochen Behandlung mit AA (N = 19)		144 Wochen Behandlung mit AA (N = 17)		192 Wochen Behandlung mit AA (N = 16)		240 Wochen Behandlung mit AA (N = 15)		288 Wochen Behandlung mit AA (N = 3)		Kumulativ ^b (N = 19)	
	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a	n	n (%) ^a
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)
Nebennieren- adenom	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,3)	1	1 (5,9)	1	1 (6,3)	1	1 (6,7)	0	0 (0,0)	1	1 (5,3)

Unerwünschte Ereignisse wurden mithilfe der MedDRA Version 13.0 codiert.

Die Spalten zeigen jeweils die Anzahl der Ereignisse und der Patienten sowie den prozentualen Anteil an allen Patienten der Gruppe.

In jede Kategorie der Behandlungsdauer werden Ereignisse dargestellt, die im Zeitraum vom Tag der ersten Dosis Asfotase alfa bis einschließlich dem in der jeweiligen Kategorie genannten Zeitpunkt aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt. Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.

a: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Kategorie der Behandlungsdauer.

b: Wenn bei einem Patienten UE zwischen zwei a priori definierten Zeitpunkten auftraten und der Patient nicht mindestens so lange wie der nächste a priori definierte Zeitraum mit AA behandelt wurde, wurden diese UE nur unter der kumulativen Behandlungsdauer gezählt.

Tabelle 4-80: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach bevorzugter Bezeichnung, Schweregrad und Kausalität in der Studie ENB-009-10 (Safety Set)

Patient	Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Studientag des Ereignisbeginns ^a / Studienphase	Schweregrad	Zusammenhang mit der Studienmedikation
009-01-04	Orale Hypoästhesie	982/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Schüttelfrost	982/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Schmerzen in den Extremitäten	982/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Schüttelfrost	1006/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Schüttelfrost	1006/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Kopfschmerzen	1006/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
009-01-05	Staphylokokkeninfektion	94/PTP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Staphylokokkeninfektion	308/ETP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Verlagerung des Gerätes ^b	308/ETP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Enterovirusinfektion	1439/ETP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Hirndruck erhöht	1600/ETP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Arnold-Chiari-Malformation	1871/ETP	Schwer	Unwahrscheinlich
009-01-08	Krampf	148/PTP	Moderat	Unwahrscheinlich
009-01-09	Oberarmfraktur	102/PTP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Oberschenkelfraktur	102/PTP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Gastroenteritis	172/PTP	Schwer	Kein Zusammenhang
009-02-01	Krampf	1724/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Krampf	1727/ETP	Mild	Kein Zusammenhang
009-03-03	Trommelfellperforation	1077/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
009-03-06	Colitis	1284/ETP	Moderat	Unwahrscheinlich
009-03-07	Osteoarthritis	1708/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
009-01-06	Schmerzen in den Extremitäten	210/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Muskelschwäche	210/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
009-03-01	Nebennierenadenom	140/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Cellulitis	1500/ETP	Mild	Kein Zusammenhang
	Abszess durch Staphylokokken	1500/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Rückenschmerzen	1500/ETP	Schwer	Kein Zusammenhang
	Endokarditis	1519/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Abszess	1519/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Cellulitis	1519/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang

	Abszess durch Staphylokokken	1519/ETP	Moderat	Kein Zusammenhang
	Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	1864/ETP	Moderat	Wahrscheinlich
	Anaphylaktoide Reaktion	1871/ETP	Moderat	Wahrscheinlich

Unerwünschte Ereignisse wurden mithilfe der MedDRA Version 13.0 codiert.

UE während der PTP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA, aber bevor der ersten Dosis während der ETP auftraten. UE in der Kontrollgruppe während der ETP sind alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis AA auftraten.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

a: Der Studientag des Ereignisbeginns ist für die Kontrollgruppe relativ zum Tag der Randomisierung und für die AA-Behandlungsgruppe relativ zum Tag der ersten AA-Dosis gezählt.

b: Das Ereignis ist im Zusammenhang mit der vertikal expandierbaren Titan-Rippenprothese (VEPTR®) aufgetreten.

Tabelle 4-78 zeigt das Auftreten von SUE während der PTP und den ersten 24 Wochen der ETP in der ehemaligen Kontrollgruppe nach SOC und PT. In Tabelle 4-79 ist das Auftreten von SUE nach Behandlungsdauer mit AA dargestellt. In Tabelle 4-80 sind alle aufgetretenen SUE zudem pro Patient, PT, Schweregrad und Kausalität zusammengefasst.

Insgesamt wurden in der Studie ENB-009-10 33 SUE bei 10 Patienten berichtet (siehe Tabelle 4-80). Dabei traten in der PTP 4 SUE bei 2 Patienten der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe auf (2/6 Patienten, 33 %). In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe traten 2 SUE bei 2 Patienten auf (2/13 Patienten, 15 %). In den ersten 24 Wochen der AA-Behandlung der zuvor nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe traten 2 SUE bei einem Patienten auf (1/6 Patienten, 17 %) (siehe Tabelle 4-78). Unter der Behandlung mit AA wurden im gesamten Behandlungsverlauf insgesamt 29 SUE bei 9 Patienten berichtet (siehe Tabelle 4-79). Am häufigsten betrafen die SUE die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8/29 SUE, 28 %) (siehe Tabelle 4-79). Die meisten SUE der gesamten Behandlungsdauer (21/29 SUE, 72,4 %), wurden vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Bei Patient 009-01-04 traten 6 SUE auf (orale Hypoästhesie, 3 Ereignisse mit Schüttelfrost, Schmerzen in den Extremitäten und Kopfschmerzen), die vom Prüfarzt als wahrscheinlich mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Bei Patient 009-03-01 traten 2 SUE auf (Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle und anaphylaktoide Reaktion), die vom Prüfarzt als wahrscheinlich mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden und zu Therapieabbruch und Beendigung der Studienteilnahme führten. Nach der Zulassung von AA erhielt dieser Patient jedoch erneute Behandlungen mit AA ohne unerwünschte Reaktionen. Insgesamt löste sich der Großteil der SUE ohne Folgeerkrankungen auf (27/29, 93 %). Betrachtet man aufgetretene IAR zeigte sich, dass in der PTP keine IAR auftraten. In der ETP wurden bei 2 Patienten 5 IAR berichtet. Kurz vor Woche 144 erlebte Patient 009-01-04 4 IAR (orale Hypoästhesie und 3 Ereignisse mit Schüttelfrost). Alle 4

Ereignisse wurden als SUE kategorisiert und vom Prüfarzt mit moderatem Schweregrad sowie wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Die AA-Dosis wurde jedoch nicht verändert und bei allen 4 Ereignissen verschwanden die Symptome ohne bleibende Schäden zu hinterlassen. Patient 009-03-01 zeigte eine anaphylaktoide Reaktion von moderater Schwere mit wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, die zudem als SUE klassifiziert wurde. Außerdem berichtete der Patient von Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, ebenfalls ein SUE von moderater Schwere mit wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Außerdem wurde eine positive Re-challenge beobachtet. Die Therapie wurde schließlich, auch aufgrund der anaphylaktoiden Reaktion, abgebrochen. Bei beiden Ereignissen verschwanden die Symptome jedoch ohne bleibende Schäden zu hinterlassen und der Patient erhielt nach der Zulassung von AA erneute Behandlungen mit AA ohne unerwünschte Reaktionen.

Zusammenfassende Bewertung der unerwünschten Ereignisse

AA wurde von fast allen Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum gut toleriert. Nur ein Patient brach aufgrund von UE die Behandlung ab. Dieser Patient erhielt nach der Zulassung von AA jedoch erneute Behandlungen mit AA ohne unerwünschte Reaktionen. Die Mehrzahl der UE war von mildem Schweregrad (864/1145 Ereignisse, 75 %) und stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (731/1145 Ereignisse, 64 %) (siehe Tabelle 4-71). Auch die meisten SUE, die während der AA-Behandlung auftraten (21/29, 72 %), wurden vom Prüfarzt als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt (siehe Tabelle 4-80). Im Verlauf der Studie ist keiner der Patienten verstorben. Somit weist AA ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in

tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der Studie ENB-009-10 waren Subgruppenanalysen für den potenziellen Effektmodifikator Alter (<18 Jahre; ≥18 Jahre) a priori geplant, um den Effekt der Behandlung mit AA bei erwachsenen und adoleszenten HPP-Patienten unabhängig voneinander bewerten zu können. Aufgrund der geringen Anzahl adoleszenter Patienten (<18 Jahre) in den AA-Behandlungsgruppen sowie in der Kontrollgruppe werden die Ergebnisse für diese Altersgruppe nur für die kombinierte AA-Behandlungsgruppe (n = 3) und die Kontrollgruppe (n = 3) dargestellt. Da bei den erwachsenen Patienten ein Patient einen Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter hatte, wurden zusätzlich a priori geplante Subgruppenanalysen für erwachsene HPP-Patienten mit pädiatrischem (perinatal, infantil oder juvenil) Beginn der HPP (n = 12) durchgeführt (Bezeichnung „Adulte mit pädiatrischem Beginn“).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind die geringen Stichprobengrößen und die sich daraus ergebende Variabilität innerhalb und zwischen den einzelnen Subgruppen zur Baseline und im weiteren Studienverlauf zu berücksichtigen. Aufgrund der geringen Studienteilnehmerzahl der Studie ENB-009-10 und den damit einhergehenden kleinen Stichprobengrößen der einzelnen Subgruppen konnten außerdem keine Interaktions- bzw. Homogenitätstests zur statistischen Testung einer potenziellen Effektmodifikation durchgeführt werden.

4.3.1.3.7.1 Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen – RCT

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Plasma-PPI- und PLP-Konzentration – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 Plasma-PPI- /Plasma-PLP- Konzentration	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	Alle mit AA behandelte Patienten kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Plasma-PPI-Konzentration (µM)						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	5,877 (0,6604)	7,913 (3,9835)	6,295 (1,5701)	4,928 (2,0593)	5,536 (1,8878)	4,860 (0,5139)
95 %-KI	(4,236; 7,517)	(0,000; 17,809)	(3,797; 8,793)	(2,371; 7,485)	(4,084; 6,987)	(3,583; 6,137)
Median	5,850	7,470	6,190	4,980	5,530	5,100
Min; Max	5,23; 6,55	4,17; 12,10	4,60; 8,20	2,15; 7,40	2,15; 8,20	4,27; 5,21
Woche 24						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	5,817 (0,4236)	5,870 (2,0928)	3,505 (0,2323)	2,670 (1,5743)	3,041 (1,2055)	3,727 (0,4219)
95 %-KI	(4,764; 6,869)	(0,671; 11,069)	(3,135; 3,875)	(0,715; 4,625)	(2,115; 3,968)	(2,679; 4,775)
Median	5,640	5,260	3,460	2,470	3,300	3,590
Min; Max	5,51; 6,30	4,15; 8,20	3,30; 3,80	0,75; 5,02	0,75; 5,02	3,39; 4,20
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	-0,060 (1,0193)	-2,043 (4,1709)	-2,790 (1,4903)	-2,258 (1,4739)	-2,494 (1,4134)	-1,133 (0,6048)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma-PPi- /Plasma-PLP- Konzentration	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	Alle mit AA behandelte Patienten kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Median	-0,340	-0,020	-2,870	-2,990	-2,990	-0,900
Min; Max	-0,91; 1,07	-6,84; 0,73	-4,40; -1,02	-3,18; 0,32	-4,40; 0,32	-1,82; -0,68
p-Wert ^a	–	–	0,0571	0,1429	0,0364	0,7000
Schätzer ^b	–	–	-2,925	-2,270	-2,640	-0,880
95%-KI ^b	–	–	–	-4,250; 1,230	-4,250; -0,110	–
p-Wert ^c	0.7836	0,8801	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0,2717
Plasma-PLP-Konzentration (ng/mL)						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	289,67 (159,644)	429,00 (421,648)	354,00 (219,522)	405,22 (502,259)	382,46 (380,699)	801,33 (732,975)
95 %-KI	(0,00; 686,25)	(0,00; 1476,43)	(4,69; 703,31)	(0,00; 1028,86)	(89,82; 675,09)	(0,00; 2622,14)
Median	199,00	275,00	339,50	267,00	267,00	673,00
Min; Max	196,0; 474,0	106,0; 906,0	160,0; 577,0	28,8; 1270,0	28,8; 1270,0	141,0; 1590,0
Woche 24						
n	2	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	578,00 (342,240)	311,67 (198,172)	52,70 (60,025)	21,50 (18,348)	35,37 (42,307)	125,43 (91,374)
95 %-KI	(0,00; 3652,90)	(0,00; 803,95)	(0,00; 148,21)	(0,00; 44,28)	(2,85; 67,89)	(0,00; 352,42)
Median	578,00	255,00	30,00	12,50	21,60	123,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 Plasma-PPi- /Plasma-PLP- Konzentration	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	Alle mit AA behandelte Patienten kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	336,0; 820,0	148,0; 532,0	9,8; 141,0	2,5; 47,1	2,5; 141,0	35,3; 218,0
Veränderung von Baseline zur Woche 24^d						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	123,60 (231,037)	-117,33 (224,431)	-301,30 (186,482)	-383,72 (492,195)	-347,09 (368,857)	-675,90 (707,023)
Median	140,0	-20,00	-298,60	-254,50	-254,50	-455,00
Min; Max	-115,2; 346,0	-374,0; 42,0	-486,4; -121,6	-1236,2; -17,2	-1236,2; -17,2	-1467,0; -105,7
p-Wert ^a	–	–	0,0571	0,1429	0,0364	0,2000
Schätzer ^b	–	–	-419,40	-394,50	-394,50	-435,00
95%-KI ^b	–	–	–	-1582,20, 98,00	-1121,00, -6,40	–
p-Wert ^c	0,1802	0,1984	0,0020	0,0005	< 0,0001	0,0106
<p>Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.</p> <p>Der Normbereich für die Plasma-PPi-Konzentration beträgt für 13- bis 18-Jährige < 0,75 – 4,78 µM und für Erwachsene (> 18 Jahre) 1,00 – 5,82 µM.</p> <p>Der Normbereich für die Plasma-PLP-Konzentration beträgt für 5- bis 18-Jährige 5,74 – 61,15 ng/mL und für Erwachsene (> 18 Jahre) 2,81 – 26,70 ng/mL.</p> <p>a: Der P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>b: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt.</p> <p>c: Der p- Wert basiert auf einem gemischten linearen Modell für wiederholte Messungen und testet, ob der Schätzer von 0 verschieden ist.</p> <p>d: Bei den Adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn basieren die deskriptiven Werte und der Behandlungseffekt (Vergleich Behandlungsgruppe mit Kontrollgruppe) auf imputierten Werten mittels LOCF. p-Werte der Kontrollgruppe und der AA-Gruppe basieren auf Daten ohne Imputation.</p>						

Plasma-PPI-Konzentration

Die durchschnittliche PPI-Konzentration erwachsener Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn betrug in der Kontrollgruppe 5,877 μM (SD = 0,6604, Median = 5,850) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe 5,536 μM (SD = 1,8878, Median = 5,530). Damit wiesen die Patienten im Mittel leicht erhöhte PPI-Konzentrationen bzw. PPI-Konzentrationen am oberen Ende des Normbereichs auf (1,00 – 5,82 μM). Die PPI-Konzentrationen der kombinierten AA-Behandlungsgruppe erwachsener Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigten von der Baseline bis Woche 24 mit einer mittleren Veränderung von -2,494 μM (SD = 1,4134, Median = -2,990) eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$) auf einen durchschnittlichen, im Normbereich liegenden Wert von 3,041 μM (SD = 1,2055, Median = 3,30). In der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe wurde dagegen nur eine minimale Reduktion der PPI-Konzentration um durchschnittlich -0,060 μM (SD = 1,0193, Median = -0,340) beobachtet. Die Verbesserung der PPI-Konzentration in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war signifikant größer als in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0364$) (siehe Tabelle 4-81).

In der Gruppe der adoleszenten Patienten waren die Plasma-PPI-Konzentrationen zur Baseline mit durchschnittlich 7,913 μM (SD = 3,9835, Median = 7,470) in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe und 4,860 μM (SD = 0,5139, Median = 5,100) erhöht (Normbereich: < 0,75 – 4,78 μM). Nach 24 Wochen AA-Behandlung war im Mittel eine Reduktion der PPI-Konzentration von -1,133 μM (SD = 0,6048, Median = -0,900) zu beobachten. Dies führte zu einer Normalisierung der PPI-Werte im Mittel auf 3,727 μM (SD = 0,4219, Median = 3,590) μM . In der Kontrollgruppe verringerte sich die PPI-Konzentration um durchschnittlich -2,043 μM (SD = 4,1709, Median = -0,020), jedoch blieben die Werte mit 5,870 μM (SD = 2,0928, Median = 5,260) erhöht. Der Unterschied in der Veränderung der Plasma-PPI-Konzentration zwischen der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe und den mit AA behandelten Patienten war statistisch nicht signifikant.

Plasma-PLP-Konzentration

Die durchschnittliche PLP-Konzentration der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn betrug zur Baseline in der kombinierten AA-Gruppe 382,46 ng/mL (SD = 380,699, Median = 267,00) und in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe 289,67 ng/mL (SD = 159,644, Median = 199,00). Damit wiesen die Patienten zur Baseline deutlich erhöhte Plasma-PLP-Konzentrationen auf (Normbereich: 2,81 – 26,70 ng/mL). In der kombinierten AA-Gruppe war nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline eine signifikante Reduktion der PLP-Konzentration um durchschnittlich -347,09 ng/mL (SD = 368,857, Median = -254,50) auf 35,37 ng/mL (SD = 42,307, Median = 21,60) zu verzeichnen. Die nicht mit AA behandelte Kontrollgruppe wies dagegen mit durchschnittlich 578,00 ng/mL (SD = 342,240, Median = 578,00) weiterhin deutlich erhöhte PLP-Konzentrationen auf.

Auch bei adoleszenten Patienten lagen die PLP-Konzentrationen mit durchschnittlich 801,33 ng/mL (SD = 732,975, Median = 673,00) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe und 429,00 ng/mL (SD = 421,648, Median = 275,00) in der Kontrollgruppe zur Baseline

deutlich über dem Normbereich (5,74 – 61,15 ng/mL). Mit einer mittleren Reduktion der PLP-Konzentration von -675,90 ng/mL (SD = 707,023, Median = -455,00) war in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe nach 24 Wochen Behandlung eine signifikante Reduktion der PLP-Konzentration zu beobachten ($p = 0,0106$). Die Kontrollgruppe zeigte im gleichen Zeitraum nur eine mittlere Veränderung von -117,33 ng/mL (SD = 224,431, Median = -20,00, $p = 0,1984$). Der Unterschied in der Verbesserung der Plasma-PLP-Konzentration zwischen Kontrollgruppe und der AA-Behandlungsgruppe war statistisch nicht signifikant.

Somit zeigte sich unter AA-Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen eine deutliche Reduktion der ALP-Substrate PPI und PLP im Plasma.

4.3.1.3.7.2 Verbesserung der Knochenmineralisierung – RCT**Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)**

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel (Z-Scores) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

Knochenmineral- dichte der Lendenwirbel – Z-Scores	Kontrollgruppe		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Baseline						
n	3	2	4	4	8	3
Mittelwert (SD)	1,10 (4,504)	-2,65 (0,354)	2,35 (2,258)	2,00 (1,532)	2,18 (1,796)	-1,67 (1,457)
95 %-KI	(-10,1; 12,3)	(-5,8; 0,5)	(-1,2; 5,9)	(-0,4; 4,4)	(0,7; 3,7)	(-5,3; 2,0)
Median	3,60	-2,65	2,25	1,60	2,20	-1,50
Min; Max	-4,1; 3,8	-2,9; -2,4	-0,3; 5,2	0,8; 4,0	-0,3; 5,2	-3,2; -0,3
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	2	4	4	8	3
Mittelwert (SD)	0,17 (0,208)	-0,30 (0,283)	0,25 (0,173)	0,25 (0,173)	0,25 (0,160)	0,23 (0,115)
95 %-KI	(-0,4; 0,7)	(-2,8; 2,2)	(-0,0; 0,5)	(-0,0; 0,5)	(0,1; 0,4)	(-0,1; 0,5)
Median	0,10	-0,30	0,25	0,30	0,30	0,30
Min; Max	0,0; 0,4	-0,5; -0,1	0,1; 0,4	0,0; 0,4	0,0; 0,4	0,1; 0,3
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,5273	0,2000
Schätzer ^b	–	–	–	–	0,05	0,50
95 %-KI ^b	–	–	–	–	(-0,30; 0,40)	(NA; NA)

Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.

a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.

b: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Der Knochenmineralgehalt und die -dichte des Lendenwirbels wurde mittels DXA gemessen. Zur Baseline betragen die mittleren Z-Scores der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn 1,10 (SD = 4,50, Median = 3,60) in der Kontrollgruppe und 2,18 (SD = 1,80, Median = 2,20) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 4-82). Damit zeigten die erwachsenen Patienten keine Defizite hinsichtlich der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel. Dagegen zeigte sich bei den adoleszenten Patienten mit durchschnittlichen Z-Scores von -2,65 (SD = 0,35, Median = -2,65) in der Kontrollgruppe und -1,67 (SD = 1,46, Median = -1,50) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe eine verringerte Knochenmineraldichte der Lendenwirbel.

In beiden Altersgruppen waren anhand der Z-Scores leichte Verbesserungen der Knochenmineralisierung zu beobachten (siehe Tabelle 4-82). So zeigte sich bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn der kombinierten AA-Behandlungsgruppe in Woche 24 eine mittlere Veränderung des Z-Scores der Knochenmineraldichte des Lendenwirbels von 0,25 (SD = 0,160, Median = 0,30) und bei den adoleszenten Patienten um 0,23 (SD = 0,115, Median = 0,30). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Knochenmineraldichte nach AA-Behandlung im Vergleich zur nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Der Effekt von AA auf die Knochenmineralisierung wurde auch mittels transiliakaler Knochenbiopsie untersucht. Wie in Tabelle 4-83 dargestellt, betrug das durchschnittliche Osteoidvolumen der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline 9,2 % (SD = 4,1, Median = 7,5) in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe und 7,6 % (SD = 4,2, Median = 7,6) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe. Bei den adoleszenten Patienten betrug das Osteoidvolumen im Mittel 14,0 % (SD = 4,1, Median = 12,5) bzw. 4,7 % (SD = 1,9, Median = 5,3).

In Woche 24 zeigte sich in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe bei adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn im Mittel eine Verringerung des Osteoidvolumens relativ zur Baseline um -2,2 % (SD = 2,2, Median = -1,5). Bei den adoleszenten mit AA behandelten Patienten war im Mittel hingegen eine Zunahme des Osteoidvolumens um 3,4 % (SD = 5,1, Median = 3,4) zu beobachten. In der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe veränderte sich das Osteoidvolumen im Vergleich zur Baseline bei erwachsenen Patienten um durchschnittlich 0,2 % (SD = 3,2, Median = -0,9) und bei den adoleszenten Patienten um 0,2 % (SD = 6,8, Median = -2,3).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der Veränderung der Osteoiddicke (siehe Tabelle 4-83). Die durchschnittliche Osteoiddicke betrug zur Baseline bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn 11,16 μm (SD = 0,62, Median = 10,85) in der Kontrollgruppe und 10,16 μm (SD = 5,07, Median = 8,75) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe. Bei den adoleszenten Patienten lag die durchschnittliche Osteoiddicke zur Baseline bei 14,16 μm (SD = 0,73, Median = 14,29) in der Kontrollgruppe und 7,25 μm (SD = 0,83, Median = 7,30) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe.

Auch hier war in Woche 24 in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe bei adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn im Mittel eine Verringerung der Osteoiddicke relativ zur Baseline um $-1,8 \mu\text{m}$ (SD = 1,9, Median = -1,44) zu beobachten. Bei den adoleszenten Patienten zeigte sich dagegen eine Zunahme der Osteoiddicke um durchschnittlich $3,9 \mu\text{m}$ (SD = 4,0, Median = 3,9). In der Kontrollgruppe zeigte sich bei den erwachsenen Patienten eine Verringerung der Osteoiddicke um durchschnittlich $-2,2 \mu\text{m}$ (SD = 2,0, Median = -1,27) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn bzw. und bei den adoleszenten Patienten um $-0,1 \mu\text{m}$ (SD = 9,2, Median = -4,92).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der transiliakalen Beckenkammbiopsie – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
Subgruppe	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%)						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	9,186 (4,0997)	13,992 (4,1477)	8,841 (4,8726)	6,590 (3,8945)	7,591 (4,2303)	4,742 (1,9093)
95 %-KI	0,000; 19,370	3,689; 24,296	1,088; 16,595	1,754; 11,425	4,339; 10,842	0,000; 9,485
Median	7,540	12,547	9,408	4,917	7,639	5,255
Min; Max	6,16; 13,85	10,76; 18,67	2,63; 13,92	3,13; 12,66	2,63; 13,92	2,63; 6,34
Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)						
n	3	3	4	5	9	2
Mittelwert (SD)	9,391 (3,8553)	14,187 (10,9823)	8,155 (5,5353)	3,218 (2,0373)	5,412 (4,5097)	9,198 (4,3307)
95 %-KI	(0,000; 18,969)	(0,000; 41,469)	(0,000; 16,963)	(0,688; 5,747)	(1,946; 8,878)	(0,000; 48,108)
Median	9,962	10,271	8,924	2,962	3,092	9,198
Min; Max	5,28; 12,93	5,70; 26,59	1,09; 13,68	0,81; 6,46	0,81; 13,68	6,14; 12,26
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)						
n	3	3	4	5	9	2
Mittelwert (SD)	0,206 (3,1809)	0,195 (6,8348)	-0,686 (0,7133)	-3,372 (2,2305)	-2,179 (2,1638)	3,399 (5,0998)
95 %-KI	7,696; 8,107	16,783; 17,174	-1,821; 0,449	-6,142; -0,603	-3,842; -0,515	-42,421; 49,219
Median	-0,923	-2,276	-0,617	-2,317	-1,538	3,399

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
Subgruppe	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	-2,26; 3,80	-5,06; 7,92	-1,54; 0,03	-6,20; -0,95	-6,20; 0,03	-0,21; 7,01
Osteoiddicke (µm)						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	11,160 (0,6167)	14,156 (0,7322)	11,324 (4,7111)	9,231 (5,6929)	10,161 (5,0739)	7,252 (0,8269)
95 %-KI	9,628; 12,692	12,337; 15,974	3,828; 18,821	2,162; 16,300	6,261; 14,062	5,198; 9,306
Median	10,852	14,288	9,257	8,443	8,745	7,303
Min; Max	10,76; 11,87	13,37; 14,81	8,44; 18,34	4,37; 18,43	4,37; 18,43	6,40; 8,05
Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)						
n	3	3	4	5	9	2
Mittelwert (SD)	9,008 (1,3952)	14,043 (9,8506)	9,701 (6,1832)	7,201 (3,7427)	8,312 (4,8038)	11,588 (3,5074)
95 %-KI	(5,542; 12,474)	(0,000; 38,513)	(0,000; 19,539)	(2,554; 11,848)	(4,620; 12,005)	(0,000; 43,101)
Median	9,578	9,369	7,879	5,779	7,266	11,588
Min; Max	7,42; 10,03	7,40; 25,36	4,41; 18,63	3,81; 13,53	3,81; 18,63	9,11; 14,07
Veränderung von Baseline bis Woche 24 (Kontrollgruppe, keine AA-Behandlung) bzw. Woche 48 (AA-Behandlung)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
Subgruppe	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
n	3	3	4	5	9	2
Mittelwert (SD)	-2,152 (2,0104)	-0,112 (9,2471)	-1,624 (1,7865)	-2,030 (2,2254)	-1,849 (1,9285)	3,910 (4,0369)
95 %-KI	-7,146; 2,842	-23,084; 22,859	-4,467; 1,219)	-4,793; 0,734	-3,332; -0,367	-32,360; 40,180
Median	-1,273	-4,919	-1,377	-2,664	-1,437	3,910
Min; Max	-4,45; -0,73	-5,97; 10,55	-4,03; 0,29	-4,91; 0,84	-4,91; 0,84	1,06; 6,76
<p>Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.</p> <p>Veränderung zur Baseline wurde in der Kontrollgruppe in Woche 24 und in den AA-Behandlungsgruppen in Woche 48 gemessen.</p> <p>Referenzwerte für Kinder und Jugendliche sind in (81) zu finden. Referenzwerte für Erwachsene ab 45 Jahren wurden in (80) ermittelt.</p>						

4.3.1.3.7.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – RCT**6MWT**

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im 6MWT– RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 6MWT	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Gegangene Distanz (m)						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	282,3 (240,10)	153,3 (222,79)	265,3 (37,83)	413,8 (102,05)	347,8 (108,97)	526,3 (97,74)
95 %-KI	0,0; 878,8	0,0; 706,8	205,1; 325,4	287,1; 540,5	264,0; 431,5	283,5; 769,1
Median	401,0	40,0	261,5	402,0	315,0	566,0
Min; Max	6; 440	10; 410	223; 315	300; 540	223; 540	415; 598
Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	262,7 (218,65)	523,0 (NA)	364,5 (90,52)	461,0 (107,32)	418,1 (106,86)	546,7 (88,27)
95 %-KI	(0,0; 805,8)	(NA; NA)	(220,5; 508,5)	(327,7; 594,3)	(336,0; 500,2)	(327,4; 766,0)
Median	355,0	523,0	386,0	455,0	417,0	567,0
Min; Max	13; 420	523; 523	241; 445	319; 578	241; 578	450; 623
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	-19,7 (26,50)	113,0 (NA)	99,3 (82,25)	47,2 (47,20)	70,3 (66,36)	20,3 (17,47)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 6MWT	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
95 %-KI	0,0; 805,8	NA; NA	220,5; 508,5	327,7; 594,3	336,0; 500,2	-23,1; 63,7
Median	-20,0	113,0	98,5	38,0	40,0	25,0
Min; Max	-46; 7	113; 113	18; 182	-2; 121	-2; 182	1; 35
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,0182	0,500
Schätzer ^b	–	–	–	–	65,0	-88,0
95%-KI ^b	–	–	–	–	12,0; 202,0	-112,0; -78,0
Responder ^c , n (%)	0	1 (100,0)	3 (75,0)	3 (60,0)	6 (66,7)	0
Non-Responder ^c , n (%)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)	3 (100,0)
Prozentualer Anteil der prognostizierten Wegstrecke (%)^d						
Baseline						
n	2	1	3	5	8	3
Mittelwert (SD)	85,75 (9,405)	59,30 (NA)	49,73 (6,463)	79,92 (18,288)	68,60 (21,145)	77,47 (12,962)
95 %-KI	1,25; 170,25	NA; NA	33,68; 65,79	57,21; 102,63	50,92; 86,28	45,27; 109,67
Median	85,75	59,30	52,20	77,30	62,80	84,90
Min; Max	79,1; 92,4	59,3; 59,3	42,4; 54,6	57,9; 101,3	42,4; 101,3	62,5; 85,0
Woche 24						
n	2	1	3	5	8	3
Mittelwert (SD)	79,55 (12,940)	75,90 (NA)	64,00 (19,195)	89,68 (20,155)	80,05 (22,673)	80,83 (11,288)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 6MWT	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
95 %-KI	(0,00; 195,81)	(NA; NA)	(16,32; 111,68)	(64,65; 114,71)	(61,10; 99,00)	(52,79; 108,87)
Median	79,55	75,90	61,80	92,70	80,75	85,90
Min; Max	70,4; 88,7	75,9; 75,9	46,0; 84,2	61,9; 109,0	46,0; 109,0	67,9; 88,7
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	2	1	3	5	8	3
Mittelwert (SD)	-6,20 (3,536)	16,60 (NA)	14,27 (15,463)	9,76 (9,623)	11,45 (11,255)	3,37 (2,281)
95 %-KI	-37,97; 25,57	NA; NA	-24,14; 52,68	-2,19; 21,71	2,04; 20,86	-2,30; 9,03
Median	-6,20	16,60	7,20	7,70	7,45	3,80
Min; Max	-8,7; -3,7	16,6; 16,6	3,6; 32,0	0,0; 25,0	0,0; 32,0	0,9; 5,4
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,0444	0,500
Schätzer ^b	–	–	–	–	14,25	-12,80
95%-KI ^b	–	–	–	–	3,70; 40,70	-15,70; -11,20
<p>Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.</p> <p>a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>b: Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.</p> <p>c: Responder wurden anhand der MCID von 31 m bzw. 43 m für Adulte mit pädiatrischem Beginn bzw. Jugendliche (Patienten < 18) definiert.</p> <p>d: Der prozentuale Anteil der prognostizierten Wegstrecke wurde nur berechnet, wenn der Patient den Test über die vollen 6 Minuten absolviert hatte.</p>						

Zur Baseline legten die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn im 6MWT im Durchschnitt in der Kontrollgruppe eine Strecke von 282,3 m (SD = 240,1, Median = 401,0) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe von 347,8 m (SD = 109,0, Median = 315,0) zurück. Dies entsprach 85,8 % (SD = 9,4, Median = 85,8) bzw. 68,6 % (SD = 21,1, Median = 62,8) der normalen vorhergesagten Gehstrecke. Die adoleszenten Patienten gingen in der Kontrollgruppe im Durchschnitt eine Strecke von 153,3 m (SD = 222,8, Median = 40,0) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe von 526,3 m (SD = 97,7, Median = 566,0) (siehe Tabelle 4-84).

Die Veränderungen der gegangenen Distanz und des prozentualen Anteils der prognostizierten Wegstrecke in Woche 24 relativ zur Baseline waren in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe bei adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn signifikant größer als in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0182$ bzw. $p = 0,0444$) (siehe Tabelle 4-84). Dabei lag die mittlere Verbesserung der gegangenen Distanz bei den adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn bei 70,3 m (SD = 66,4, Median = 40,0), während in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung der gegangenen Distanz um durchschnittlich -19,7 m (SD = 26,5, Median = -20,0) zu beobachten war. Die im Mittel bei den mit AA behandelten Patienten beobachtete Verbesserung der zurückgelegten Wegstrecke übertrifft dabei deutlich die MCID für erwachsene Patienten von 31 m. Insgesamt war bei 6/9 Patienten (66,7 %) der kombinierten AA-Behandlungsgruppe eine Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 31 m zu verzeichnen. Somit führte die Behandlung mit AA zu klinisch relevanten Verbesserungen im 6MWT.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im Hinblick auf die Veränderung der gegangenen Distanz als prozentualer Anteil der prognostizierten Wegstrecke. Hier lag die durchschnittliche Verbesserung relativ zur Baseline bei adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn bei 11,5 % (SD = 11,3, Median = 7,5), während sich in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung um durchschnittlich -6,2 % (SD = 3,5, Median = -6,2) zeigte. Damit war auch die Verbesserung des prozentualen Anteils der normalen prognostizierten Gehstrecke bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als bei der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0444$).

Bei den adoleszenten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe waren in Woche 24 ebenfalls leichte Verbesserungen im 6MWT relativ zur Baseline zu beobachten. So verbesserte sich die gegangene Distanz im Mittel um 20,3 m (SD = 17,5, Median = 25,0) und der prozentuale Anteil der prognostizierten Wegstrecke um durchschnittlich 3,4 % (SD = 2,3, Median = 3,8). Dabei zeigte keiner der Patienten eine Verbesserung um mehr als die für adoleszente Patienten ermittelte MCID von 43 m. In Woche 24 lagen in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe nur die Daten eines Patienten vor. Bei diesem verbesserte sich die im 6MWT zurückgelegte Strecke um 113 m (von 410 m zur Baseline auf 523 m in Woche 24). Zum Zeitpunkt des Screenings hatte dieser Patient jedoch bereits 520 m im 6MWT zurückgelegt und zeigte damit nur eine geringe Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Da in der Kontrollgruppe nur die Daten eines Patienten vorlagen, ist ein Vergleich zwischen AA-Behandlungs- und Kontrollgruppe wenig aussagekräftig.

Insgesamt zeigten sich in beiden Altersgruppen unter der Behandlung mit AA Verbesserungen im 6MWT. Bei den erwachsenen Patienten waren diese Verbesserung bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als in der Kontrollgruppe, sodass sich hier eine Überlegenheit von AA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zeigte.

Handdynamometrie (HHD)

Im Hinblick auf die Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Muskelkraft der Hände, Hüften und Knie gab es nach 24 Wochen in keiner der betrachteten Altersgruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zur nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe (Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86). Bei adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn waren in Woche 24 sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe Verbesserungen der Muskelkraft zu beobachten. Bei adoleszenten Patienten war die mittlere Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Muskelkraft der Hände, Hüften und Knie heterogen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die sehr kleinen Stichprobengrößen zu berücksichtigen, die insbesondere für adoleszente Patienten keine Aussage zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse im Vergleich zur nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe zulassen, da zur Woche 24 keine Daten bzw. nur Daten eines Patienten (Griffkraft) in der Kontrollgruppe vorlagen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der Handdynamometrie (dominante Seite) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Griffkraft der dominanten Seite						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	73,33 (7,875)	43,13 (31,641)	82,73 (29,327)	77,86 (23,495)	80,02 (24,599)	86,80 (20,303)
Median	69,40	45,00	74,70	68,20	68,20	88,50
Min; Max	68,2; 82,4	10,6; 73,8	57,6; 123,9	52,8; 108,0	52,8; 123,9	65,7; 106,2
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	0,17 (12,051)	6,90 (NA)	2,13 (8,687)	2,90 (10,135)	2,56 (8,934)	-2,53 (7,032)
Median	0,00	6,90	1,50	0,00	0,00	-5,00
Min; Max	-11,8; 12,3	6,9; 6,9	-6,6; 12,1	-9,1; 17,6	-9,1; 17,6	-8,0; 5,4
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,9000	0,5000
Abduktion der dominanten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	46,43 (15,639)	45,50 (35,355)	40,60 (24,041)	61,62 (47,947)	52,28 (38,587)	56,77 (49,822)
Median	47,70	45,50	35,50	61,30	45,60	33,20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	30,2; 61,4	20,5; 70,5	19,0; 72,4	9,1; 126,2	9,1; 126,2	23,1; 114,0
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	0	3	4	7	2
Mittelwert (SD)	3,87 (9,860)	–	9,50 (6,744)	10,05 (13,726)	9,81 (10,462)	-15,05 (15,061)
Median	6,70	–	11,10	14,85	12,20	-15,05
Min; Max	-7,1; 12,0	–	2,1; 15,3	-9,9; 20,4	-9,9; 20,4	-25,7; -4,4
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,3833	–
Extension der dominanten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	42,80 (7,793)	19,70 (13,011)	35,40 (20,719)	52,72 (38,629)	45,02 (31,470)	46,53 (35,999)
Median	46,10	19,70	33,35	49,90	45,20	38,10
Min; Max	33,9; 48,4	10,5; 28,9	15,2; 59,7	16,5; 111,0	15,2; 111,0	15,5; 86,0
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	2	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	-1,90 (18,526)	–	11,68 (5,614)	10,70 (6,350)	11,19 (5,574)	-4,05 (12,092)
Median	-1,90	–	10,45	8,70	10,40	-4,05
Min; Max	-15,0; 11,2	–	6,3; 19,5	5,9; 19,5	5,9; 19,5	-12,6; 4,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,4000	–
Flexion der dominanten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	4	8	3
Mittelwert (SD)	28,47 (2,401)	23,40 (8,202)	38,93 (14,797)	34,35 (15,272)	36,64 (14,134)	54,17 (27,336)
Median	29,70	23,40	36,60	30,40	34,15	59,10
Min; Max	25,7; 30,0	17,6; 29,2	23,7; 58,8	21,0; 55,6	21,0; 58,8	24,7; 78,7
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	0	4	3	7	2
Mittelwert (SD)	9,53 (6,653)	–	5,95 (7,429)	8,53 (7,184)	7,06 (6,834)	-4,45 (5,303)
Median	6,90	–	7,80	10,40	8,30	-4,45
Min; Max	4,6; 17,1	–	-4,6; 12,8	0,6; 14,6	-4,6; 14,6	-8,2; -0,7
p-Wert ^a	–	–	–	–	1,0000	–
Extension des dominanten Knies						
Baseline						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	35,50 (19,573)	12,00 (NA)	39,23 (16,788)	44,70 (15,991)	42,27 (15,552)	50,90 (11,308)
Median	38,50	12,00	36,05	52,40	42,50	52,70

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	14,6; 53,4	12,0; 12,0	23,4; 61,4	27,2; 62,8	23,4; 62,8	38,8; 61,2
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	2	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	4,85 (4,738)	–	10,60 (15,475)	9,48 (19,057)	10,04 (16,082)	3,10 (11,031)
Median	4,85	–	5,70	11,15	10,50	3,10
Min; Max	1,5; 8,2	–	-0,9; 31,9	-15,3; 30,9	-15,3; 31,9	-4,7; 10,9
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,7111	–
Flexion des dominanten Knies						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	56,17 (13,032)	39,75 (29,769)	60,10 (21,993)	91,42 (42,104)	77,50 (36,609)	67,07 (36,616)
Median	58,30	39,75	62,15	82,30	74,90	50,00
Min; Max	42,2; 68,0	18,7; 60,8	34,5; 81,6	42,8; 146,7	34,5; 146,7	42,1; 109,1
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	2	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	22,90 (7,637)	–	14,58 (8,254)	2,25 (19,327)	8,41 (15,254)	-4,70 (1,414)
Median	22,90	–	12,15	5,55	11,95	-4,70
Min; Max	17,5; 28,3	–	8,1; 25,9	-22,2; 20,1	-22,2; 25,9	-5,7; -3,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,1778	–

Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.

a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der Handdynamometrie (nicht-dominante Seite) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Griffkraft der nicht dominanten Seite						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	73,07 (8,923)	41,47 (27,847)	77,85 (16,038)	84,08 (34,062)	81,31 (26,217)	87,27 (28,152)
Median	76,20	39,60	73,90	71,70	71,70	102,10
Min; Max	63,0; 80,0	14,6; 70,2	64,4; 99,2	50,0; 130,5	50,0; 130,5	54,8; 104,9
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	6,90 (0,346)	4,60 (NA)	2,55 (13,167)	-1,16 (6,789)	0,49 (9,586)	-0,93 (11,750)
Median	6,70	4,60	6,15	-1,70	0,00	-2,70
Min; Max	6,7; 7,3	4,6; 4,6	-16,2; 14,1	-10,0; 8,9	-16,2; 14,1	-11,7; 11,6
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,4591	1,0000
Abduktion der nicht domianten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	44,80 (14,508)	39,75 (32,598)	50,20 (39,454)	40,56 (24,775)	44,84 (30,273)	49,00 (40,990)
Median	43,30	39,75	41,10	49,70	49,70	29,50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	31,1; 60,0	16,7; 62,8	16,6; 102,0	9,2; 69,4	9,2; 102,0	21,4; 96,1
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	0	3	4	7	2
Mittelwert (SD)	5,53 (1,644)	–	5,43 (7,616)	20,05 (7,347)	13,79 (10,362)	0,10 (0,990)
Median	4,90	–	8,30	18,05	13,60	0,10
Min; Max	4,3; 7,4	–	-3,2; 11,2	13,6; 30,5	-3,2; 30,5	-0,6; 0,8
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,1167	–
Extension der nicht dominanten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	30,47 (6,099)	12,45 (6,576)	39,15 (19,923)	50,54 (35,463)	45,48 (28,525)	46,80 (38,977)
Median	29,20	12,45	38,95	55,00	54,80	33,00
Min; Max	25,1; 37,1	7,8; 17,1	20,8; 57,9	17,0; 103,8	17,0; 103,8	16,6; 90,8
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	10,30 (11,348)	–	3,25 (5,191)	15,80 (7,406)	9,53 (8,948)	1,65 (12,374)
Median	9,10	–	4,25	16,70	7,25	1,65
Min; Max	-0,4; 22,2	–	-3,6; 8,1	6,4; 23,4	-3,6; 23,4	-7,1; 10,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,9212	–
Flexion der nicht dominanten Hüfte						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	28,87 (4,571)	20,55 (7,849)	37,80 (7,450)	46,26 (18,593)	42,50 (14,613)	50,03 (23,755)
Median	31,20	20,55	35,75	40,50	35,90	59,00
Min; Max	23,6; 31,8	15,0; 26,1	31,2; 48,5	25,9; 73,4	25,9; 73,4	23,1; 68,0
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	13,77 (13,975)	–	12,15 (7,422)	2,80 (8,470)	7,48 (8,907)	-8,30 (21,355)
Median	6,00	–	10,35	5,30	8,55	-8,30
Min; Max	5,4; 29,9	–	5,3; 22,6	-9,1; 9,7	-9,1; 22,6	-23,4; 6,8
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,7758	–
Extension des nicht dominanten Knies						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	37,10 (19,216)	20,70 (10,182)	53,03 (27,962)	41,00 (16,180)	46,34 (21,547)	41,83 (12,595)
Median	45,60	20,70	49,05	42,10	42,10	37,60

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Min; Max	15,1; 50,6	13,5; 27,9	28,9; 85,1	19,5; 63,1	19,5; 85,1	31,9; 56,0
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	2	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	9,15 (7,000)	–	1,95 (11,952)	10,38 (10,552)	6,16 (11,368)	12,55 (8,273)
Median	9,15	–	5,40	12,65	8,80	12,55
Min; Max	4,2; 14,1	–	-15,3; 12,3	-4,4; 20,6	-15,3; 20,6	6,7; 18,4
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,8889	–
Flexion des nicht dominanten Knies						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	54,20 (25,045)	33,85 (21,001)	71,63 (33,298)	73,14 (26,508)	72,47 (27,708)	66,27 (42,987)
Median	64,20	33,85	71,00	65,80	65,80	52,70
Min; Max	25,7; 72,7	19,0; 48,7	32,8; 111,7	42,9; 113,8	32,8; 113,8	31,7; 114,4
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	1	0	4	4	8	2
Mittelwert (SD)	8,00 (NA)	–	6,40 (19,322)	9,33 (16,600)	7,86 (16,749)	-2,90 (5,091)
Median	8,00	–	5,85	9,25	5,85	-2,90
Min; Max	8,0; 8,0	–	-16,7; 30,6	-10,1; 28,9	-16,7; 30,6	-6,5; 0,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 HHD – Prozent der vorhergesagten normalen Werte (%)	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,8889	–

Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.

a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.

BOT-2

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im Schnelligkeits- und Geschicklichkeitstest (BOT-2) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 BOT-2 Schnelligkeit/Geschicklichkeit	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Schnelligkeit und Geschicklichkeit – Gesamtwert						
Baseline						
n	2	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	8,0 (1,41)	21,0 (NA)	4,0 (2,94)	12,2 (9,63)	8,6 (8,26)	27,7 (18,77)
Median	8,0	21,0	4,5	6,0	6,0	38,0
Min; Max	7; 9	21; 21	0; 7	5; 27	0; 27	6; 39
Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	7,5 (2,12)	–	12,0 (6,56)	14,0 (9,92)	13,3 (8,35)	28,0 (16,97)
Median	7,5	–	11,0	10,0	10,5	28,0
Min; Max	6; 9	–	6; 19	5; 27	5; 27	16; 40
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	–	8,0 (3,46)	1,8 (2,59)	4,1 (4,19)	5,5 (6,36)
Median	-0,5	–	6,0	1,0	4,5	5,5
Min; Max	-1; 0	–	6; 12	-1; 5	-1; 12	1; 10
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,2000	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 BOT-2 Schnelligkeit/Geschicklichkeit	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Schnelligkeit und Geschicklichkeit – Skalierter Wert						
Baseline						
n	2	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	5,0 (NA)	1,3 (0,50)	3,2 (2,39)	2,3 (2,00)	10,7 (7,57)
Median	2,0	5,0	1,0	2,0	2,0	14,0
Min; Max	2; 2	5; 5	1; 2	1; 7	1; 7	2; 16
Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	–	3,3 (1,53)	3,8 (2,59)	3,6 (2,13)	11,0 (9,90)
Median	2,0	–	3,0	3,0	3,0	11,0
Min; Max	2; 2	–	2; 5	1; 7	1; 7	4; 18
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	–	2,0 (1,00)	0,6 (1,14)	1,1 (1,25)	2,0 (0,00)
Median	0,0	–	2,0	1,0	1,0	2,0
Min; Max	0; 0	–	1; 3	-1; 2	-1; 3	2; 2
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,2667	–
Schnelligkeit und Geschicklichkeit – Altersäquivalent (Jahre)						
Baseline						
n	2	1	4	5	9	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 BOT-2 Schnelligkeit/Geschicklichkeit	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Mittelwert (SD)	4,000 (0,0000)	5,380 (NA)	4,000 (0,0000)	4,758 (1,3339)	4,421 (1,0244)	12,070 (7,5647)
Median	4,000	5,380	4,000	4,000	4,000	13,210
Min; Max	4,00; 4,00	5,38; 5,38	4,00; 4,00	4,00; 7,08	4,00; 7,08	4,00; 19,00
Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	4,000 (0,0000)	–	4,293 (0,5081)	4,892 (1,3613)	4,668 (1,1085)	11,770 (10,2248)
Median	4,000	–	4,000	4,000	4,000	11,770
Min; Max	4,00; 4,00	–	4,00; 4,88	4,00; 7,08	4,00; 7,08	4,54; 19,00
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	0,000 (0,0000)	–	0,293 (0,5081)	0,134 (0,2996)	0,194 (0,3631)	0,270 (0,3818)
Median	0,000	–	0,000	0,000	0,000	0,270
Min; Max	0,00; 0,00	–	0,00; 0,88	0,00; 0,67	0,00; 0,88	0,00; 0,54
p-Wert ^a	–	–	–	–	1,0000	–
<p>Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.</p> <p>Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BOT-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (±5) Punkte.</p> <p>a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im Krafttest (BOT-2) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 BOT-2 – Kraft	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Kraft – Gesamtwert						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	5,3 (5,03)	16,0 (1,41)	6,3 (6,34)	13,4 (10,67)	10,2 (9,28)	23,7 (16,17)
Median	6,0	16,0	5,0	12,0	7,0	33,0
Min; Max	0; 10	15; 17	0; 15	2; 30	0; 30	5; 33
Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	9,0 (11,31)	–	10,0 (9,17)	17,2 (10,80)	14,5 (10,23)	21,5 (16,26)
Median	9,0	–	8,0	14,0	12,0	21,5
Min; Max	1; 17	–	2; 20	8; 35	2; 35	10; 33
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	4,0 (4,24)	–	1,7 (3,51)	3,8 (2,77)	3,0 (3,02)	2,5 (3,54)
Median	4,0	–	2,0	3,0	2,5	2,5
Min; Max	1; 7	–	-2; 5	1; 8	-2; 8	0; 5
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,9778	–
Kraft – Skalierter Wert						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 BOT-2 – Kraft	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Mittelwert (SD)	2,3 (1,15)	6,0 (0,00)	3,3 (2,63)	6,2 (4,66)	4,9 (3,98)	13,3 (9,29)
Median	3,0	6,0	2,5	6,0	3,0	16,0
Min; Max	1; 3	6; 6	1; 7	1; 13	1; 13	3; 21
Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	3,5 (3,54)	–	5,0 (4,58)	8,2 (4,76)	7,0 (4,66)	12,5 (10,61)
Median	3,5	–	4,0	7,0	6,0	12,5
Min; Max	1; 6	–	1; 10	4; 16	1; 16	5; 20
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	1,5 (2,12)	–	1,0 (2,00)	2,0 (1,41)	1,6 (1,60)	0,5 (2,12)
Median	1,5	–	1,0	1,0	1,0	0,5
Min; Max	0; 3	–	-1; 3	1; 4	-1; 4	-1; 2
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,9778	–
Kraft – Altersäquivalent (Jahre)						
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	4,417 (0,5499)	6,580 (0,3536)	4,573 (1,0099)	6,626 (3,7875)	5,713 (2,9541)	12,750 (7,7775)
Median	4,210	6,580	4,105	5,210	4,380	15,210
Min; Max	4,00; 5,04	6,33; 6,83	4,00; 6,08	4,00; 13,21	4,00; 13,21	4,04; 19,00
Woche 24						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-009-10 BOT-2 – Kraft	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	5,415 (2,0011)	–	4,473 (0,4438)	8,018 (5,2726)	6,689 (4,3940)	11,940 (9,9843)
Median	5,415	–	4,540	5,880	4,880	11,940
Min; Max	4,00; 6,83	–	4,00; 4,88	4,54; 17,21	4,00; 17,21	4,88; 19,00
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	2	0	3	5	8	2
Mittelwert (SD)	0,895 (1,2657)	–	-0,290 (0,8052)	1,392 (1,5102)	0,761 (1,4988)	0,420 (0,5940)
Median	0,895	–	0,000	0,880	0,500	0,420
Min; Max	0,00; 1,79	–	-1,20; 0,33	0,16; 4,00	-1,20; 4,00	0,00; 0,84
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,9333	–
<p>Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.</p> <p>Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BOT-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (±5) Punkte.</p> <p>a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p>						

Zur Baseline betrug der mittlere Gesamtwert für Schnelligkeit und Geschicklichkeit bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn 8,0 Punkte (SD = 1,4, Median = 8,0) in der Kontrollgruppe und 8,6 Punkte (SD = 8,3, Median = 6,0) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 4-87). Nach 24 Wochen Behandlung mit AA hatte sich der Gesamtwert im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 4,1 Punkte (SD = 4,2, Median = 4,5) verbessert, während in der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe eine Veränderung des Gesamtwertes um durchschnittlich -0,5 Punkte (SD = 0,7, Median = -0,5) zu beobachten war. Der Unterschied in der Veränderung der Gesamtwerte zwischen der Kontrollgruppe und der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war statistisch nicht signifikant. Dabei ist die geringe Patientenzahl in der Kontrollgruppe (n = 2) zu beachten. Da der BOT-2 nur für Patienten bis 21 Jahre validiert ist, sind die skalierten Werte und Altersäquivalente für erwachsene Patienten nicht aussagekräftig.

Bei den adoleszenten Patienten wies der Patient der Kontrollgruppe, der zur Baseline den Test durchführen konnte, mit einem skalierten Wert für Schnelligkeit und Geschicklichkeit von 1 Punkt deutliche Defizite im Vergleich zum Normwert gesunder Gleichaltriger von 15 Punkten (SD = 5) auf. Die drei adoleszenten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe zeigten im Mittel zur Baseline mit einem skalierten Wert von 10,7 Punkten (SD = 7,6, Median = 14,0) eine Schnelligkeit und Geschicklichkeit im Normbereich. Bei den beiden Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe, von denen in Woche 24 Daten vorlagen, hatte sich der skalierte Wert jeweils um 2 Punkte verbessert. Für die nicht mit AA behandelte Kontrollgruppe lagen in dieser Altersgruppe keine Daten vor, sodass ein Vergleich zwischen AA-Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe nicht möglich war.

Im Krafttest des BOT-2 erreichten die adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline mittlere Gesamtwerte von 5,3 Punkten (SD = 5,0, Median = 6,0) in der Kontrollgruppe und von 10,2 Punkten (SD = 9,3, Median = 7,0) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe. Nach 24 Wochen zeigten sich sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe Verbesserungen der Kraft anhand des Gesamtwertes als auch in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88).

Die beiden adoleszenten Patienten der Kontrollgruppe, die zur Baseline den Krafttest durchführen konnten, erreichten jeweils einen skalierten Wert von 6 Punkten, was für eine deutliche Beeinträchtigung der Kraft spricht. Die drei Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe erreichten dagegen mit einem mittleren skalierten Wert von 13,3 Punkten (SD = 9,3, Median = 16,0) eine Leistung im Normbereich. Nach 24 Wochen AA-Behandlung waren keine wesentlichen Veränderungen der skalierten Werte zu beobachten. Auch hier lagen für die Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe keine Daten vor, sodass der Vergleich zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht möglich war.

4.3.1.3.7.4 Verringerung von Schmerzen und Behinderung – RCT

LEFS

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter in der LEFS – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 LEFS	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Baseline						
n	3	2	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	37,0 (6,08)	34,0 (1,41)	22,3 (5,56)	36,0 (8,00)	29,9 (9,80)	63,3 (18,90)
Median	40,0	34,0	22,0	35,0	29,0	70,0
Min; Max	30; 41	33; 35	17; 28	29; 49	17; 49	42; 78
Veränderung von Baseline zur Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	-1,0 (5,29)	25,0 (NA)	19,5 (19,94)	2,4 (14,48)	10,0 (18,31)	5,7 (5,13)
Median	1,0	25,0	19,0	4,0	5,0	7,0
Min; Max	-7; 3	25; 25	0; 40	-15; 23	-15; 40	0; 10
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,3000	0,5000
Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe. LEFS Scores sind von 0 bis 80 skaliert; höhere Scores weisen auf eine bessere Funktionalität der unteren Extremitäten hin. a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.						

Zur Baseline berichteten die adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn in der Kontrollgruppe von einem mittleren LEFS-Skalenwert von 37,0 (SD = 6,1, Median = 40,0) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe von 29,9 (SD = 9,8, Median = 29,0). In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe zeigte sich nach 24 Wochen bei den adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn Verbesserungen der von den Patienten berichteten Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten (Tabelle 4-89). Die adulten Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten im Mittel von einer Verbesserung von 10,0 Punkten (SD = 18,3, Median = 5,0) Punkten. Diese durchschnittliche Verbesserung übertrifft die für HPP-Patienten definierte MCID von 9 Punkten. In der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe berichteten die Patienten dieser Altersgruppen dagegen von leichten Verschlechterungen der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten. Dabei betrug die Veränderung in des LEFS-Skalenwertes relativ zur Baseline im Mittel -1,0 (SD = 5,3, Median = 1,0) Punkte. Die Unterschiede in der Veränderung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten relativ zur Baseline zwischen der AA-Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,3000$).

Die beiden adoleszenten Patienten der Kontrollgruppe berichteten zur Baseline von LEFS-Skalenwerten von 33 bzw. 35 Punkten. Der mittlere LEFS-Skalenwert der adoleszenten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe betrug zur Baseline 63,3 Punkte (SD = 18,9, Median = 70,0). Auch bei den adoleszenten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war nach 24 Wochen mit einer mittleren Veränderung des LEFS-Skalenwertes von 5,7 Punkten (SD = 5,1, Median = 7,0) eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten. Da in der Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe nur die Daten von einem Patienten vorlagen, war ein Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht möglich.

BPI-SF

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter im BPI-SF (Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen) – RCT ENB-009-10 (FA-Set)

ENB-009-10 BPI-SF	Kontrollgruppe (keine AA-Behandlung)		2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA kombiniert	
	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Adulte mit pädiatrischem Beginn	Patienten < 18
Schmerzen - Gesamtwert						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	10,7 (4,16)	14,0 (10,15)	14,8 (11,53)	20,8 (4,21)	18,1 (8,30)	5,3 (6,81)
Median	12,0	12,0	12,5	22,0	18,0	3,0
Min; Max	6; 14	5; 25	4; 30	15; 25	4; 30	0; 13
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	-3,0 (6,93)	-7,0 (NA)	-7,8 (6,90)	-4,0 (6,12)	-5,7 (6,36)	0,7 (4,93)
Median	1,0	-7,0	-6,0	-2,0	-3,0	3,0
Min; Max	-11; 1	-7; -7	-17; -2	-11; 2	-17; 2	-5; 4
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,6455	0,5000
Behinderung durch Schmerzen – Gesamtwert						
Baseline						
n	3	3	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	24,0 (13,75)	18,0 (21,93)	40,8 (19,03)	33,2 (11,19)	36,6 (14,64)	12,3 (19,66)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	27,0	9,0	40,0	34,0	34,0	2,0
Min; Max	9; 36	2; 43	19; 64	22; 50	19; 64	0; 35
Veränderung von Baseline bis Woche 24						
n	3	1	4	5	9	3
Mittelwert (SD)	-7,3 (10,21)	-9,0 (NA)	-23,5 (19,82)	-14,6 (13,63)	-18,6 (16,19)	0,0 (6,00)
Median	-3,0	-9,0	-22,0	-10,0	-10,0	0,0
Min; Max	-19; 0	-9; -9	-46; -4	-32; 3	-46; 3	-6; 6
p-Wert ^a	–	–	–	–	0,2864	0,5000

Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn bzw. als die Messung am Tag der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe.

Die Werte des BPI-SF-Skala Schmerzen reichen von 0-40. Die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen reichen von 0-70. Geringere Werte stehen hierbei für eine geringere Schmerzbelastung.

a: P-Wert basiert auf dem exakten Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.

Zur Baseline berichteten die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn in der Kontrollgruppe einen mittleren Wert der Skala Schmerzen von 10,7 Punkten (SD = 4,2, Median = 12,0) und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe von 18,1 Punkten (SD = 8,3, Median = 18,0) (siehe Tabelle 4-90). Die mittleren Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen betragen 24,0 Punkte (SD = 13,8, Median = 27,0) bzw. 36,6 Punkte (SD = 14,6, Median = 34,0). In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe berichteten die Patienten in Woche 24 im Vergleich zur Baseline von weniger Schmerzen und einer geringeren Behinderung durch Schmerzen. Es zeigte sich anhand der BPI-SF-Werte eine Verbesserung des Skalenwertes für Schmerzen um durchschnittlich -5,7 (SD = 6,4, Median = -3,0) Punkte. Für die Skala Behinderung durch Schmerzen waren die BPI-SF-Werte im Vergleich zur Baseline im Mittel um -18,6 Punkte (SD = 16,2, Median = -10,0) Punkte gesunken. In der nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe waren die BPI-SF-Werte der Skala Schmerzen bei den adulten Patienten mit pädiatrischem Beginn im Mittel um -3,0 Punkte (SD = 6,9, Median = 1,0) Punkte gesunken und für die Skala Behinderung durch Schmerzen um -7,3 Punkte (SD = 10,2, Median = -3,0). Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte von der Baseline bis Woche 24 zwischen der AA-Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant.

Bei den adoleszenten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe betrug der BPI-SF-Skalenwert für Schmerzen zur Baseline im Mittel 5,3 Punkte (SD = 6,8, Median = 3,0). In der Kontrollgruppe lag der Wert im Mittel 14,0 Punkte (SD = 10,2, Median = 12,0). Die mittleren Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen betragen 12,3 Punkte (SD = 19,7, Median = 2,0) bzw. 18,0 Punkte (SD = 21,9, Median = 9,0). Hier zeigten sich nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Mittel keine wesentlichen Veränderungen der BPI-SF-Werte (Tabelle 4-90). Für die Skala Schmerzen betrug die mittlere Veränderung 0,7 Punkte (SD = 4,9, Median = 3,0) Punkte. Die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen veränderten sich im Mittel um 0,0 Punkte (SD = 6,0, Median = 0,0). Da in der Kontrollgruppe nur Daten von einem Patienten vorlagen, ist ein Vergleich zwischen AA-Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe nicht möglich.

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.8.1 Verringerung der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentration

Die Verringerung der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentration wurde in der Studie ENB-009-10 als primärer Endpunkt bei allen Patienten untersucht.

Gesamtkohorte

Bereits nach 6 Wochen zeigte die Behandlung mit AA eine signifikant stärkere Verringerung der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe (PPi: $p = 0,0462$; PLP: $p = 0,0003$). Gleichzeitig erreichten die mit AA behandelten Patienten nach 6 Wochen bereits den Normalbereich für Plasma-PPi ($< 4,78 \mu\text{M}$) und Plasma-PLP ($< 26,70 \text{ ng/mL}$). Nach 24 Wochen AA-Behandlung zeigten die behandelten Patienten einen ca. 2-fach stärkeren Rückgang der Plasma-PPi-Konzentration als die Kontrollgruppe (mittlere Veränderung von $-2,10 \mu\text{M}$ in Behandlungsgruppe vs. $-1,05 \mu\text{M}$ in Kontrollgruppe). Dieser Unterschied war aufgrund der Werte eines Patienten, der initial eine besonders hohe PPi-Konzentration und entgegen des Protokolls eine hohe Dosis Vitamin D verabreicht bekommen hatte, statistisch nicht signifikant ($p = 0,0715$). Nach Ausschluss dieses Patienten aus der Analyse zeigte sich eine signifikant stärkere Verringerung der PPi-Konzentration bei den mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,0044$). Auch nach 24 Wochen reduzierte die Behandlung mit AA die Plasma-PLP-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant stärker ($p = 0,0285$). Die beobachteten Verringerungen der Plasma-PPi-Konzentration blieben über die gesamte Behandlungszeit bestehen und die Werte blieben innerhalb des Normbereichs. Auch die Plasma-PLP-Konzentrationen verringerten sich konstant, ab Woche 144 der AA-Behandlung waren die Werte im Normalbereich. Dies spricht für eine rapide und anhaltende biologische Wirksamkeit von AA.

Jugendliche

In der Studie ENB-009-10 wurden Patienten zwischen 13 und 65 Jahren eingeschlossen. In der Alterssubgruppe der unter 18-Jährigen waren 6 Patienten eingeschlossen. Die Jugendlichen zeigten nach 24 Wochen in der AA-Behandlungsgruppe und in der Kontrollgruppe eine Verringerung der Plasma-PPi-Konzentration relativ zur Baseline (Mittelwert = $-1,13 \mu\text{M}$, SD = $0,60 \mu\text{M}$, Median = $-0,90 \mu\text{M}$ und Mittelwert = $-2,04 \mu\text{M}$, SD = $4,17 \mu\text{M}$, Median = $-0,02 \mu\text{M}$). Der Unterschied in der Verringerung der Plasma-PPi-Konzentration zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,7000$). Dabei erreichte jedoch nur die AA-Behandlungsgruppe nach 24 Wochen AA-Behandlung mit einem mittleren beobachteten Wert von $3,73 \mu\text{M}$ (SD = $0,42 \mu\text{M}$, Median = $3,59 \mu\text{M}$) den Normalbereich für 13 bis 18-Jährige ($< 0,75 - 4,78 \mu\text{M}$).

Die Plasma-PLP-Konzentrationen der Jugendlichen in der AA-Behandlungsgruppe waren bereits nach 6 Wochen Behandlung signifikant um durchschnittlich $-769,57 \text{ ng/mL}$ (SD = $730,59 \text{ ng/mL}$, Median = $-622,80 \text{ ng/mL}$) reduziert ($p = 0,0072$), während in der Kontrollgruppe keine bedeutsamen Änderungen der Plasma-PLP-Konzentrationen zu beobachten waren ($p = 0,9498$). Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 24 erzielt. Die Unterschiede in der Reduktion der Plasma-PLP-Konzentrationen zwischen den mit AA behandelten Patienten und den Patienten der nach BSC behandelten Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant.

Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn

In der Subgruppe der erwachsenen Patienten (mindestens 18 Jahre) mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich nach 24 Wochen in der AA-Behandlungsgruppe eine signifikant stärkere Verringerung der Plasma-PPI-Konzentration im Vergleich zur Baseline als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0364$). Dennoch erreichten beide Gruppen nach 24 Wochen mit mittleren, beobachteten Werten von $5,82 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 0,42 \mu\text{M}$, Median = $5,64 \mu\text{M}$) (Kontrollgruppe) und $3,04 \mu\text{M}$ ($\text{SD} = 1,21 \mu\text{M}$, Median = $3,30 \mu\text{M}$) (AA-Behandlungsgruppe) den Normalbereich für Erwachsene ($1,00 - 5,82 \mu\text{M}$). Auch die PLP-Konzentration verringerte sich in der AA-Behandlungsgruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0364$). Damit zeigt sich, dass die Behandlung mit AA bei Erwachsenen zu einer stabilen Verringerung der Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentration führt.

4.3.1.3.8.2 Verbesserung der Knochenmineralisierung

Die Verbesserung der Knochenmineralisierung wurde in der Studie ENB-009-10 mittels DXA zur Bestimmung des Knochenmineralgehalts und -dichte, transiliakaler Beckenkammbiopsie zur Untersuchung des Osteoidvolumens und -dicke bei allen Patienten untersucht. Zusätzlich wurden mittels RSS die Rachitisschwere und mittels RGI-C die radiologischen Manifestationen der HPP bei jugendlichen Patienten untersucht.

Gesamtkohorte

Die DXA-Analyse zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Knochenmineraldichte des gesamten Skeletts nach AA-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 24 Wochen. Bereits zur Baseline lag die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel sowohl in der AA-Behandlungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe mit einem mittleren Z-Score von $0,89$ ($\text{SD} = 2,46$, Median = $0,80$) bzw. $-0,40$ ($\text{SD} = 3,80$, Median = $-2,40$) im Normbereich. Dabei ist zu beachten, dass DXA-Messungen bei HPP sogar dann häufig normal ausfallen, wenn es sich um Patienten mit erlittenen Frakturen handelt (145). Dennoch verbesserte sich der Z-Score der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel bereits nach 24 Wochen AA-Behandlung im Mittel um $0,23$ ($\text{SD} = 0,15$, Median = $0,30$) im Vergleich zur Baseline, wohingegen der Z-Score der Kontrollgruppe mit einer mittleren Veränderung von $-0,02$ ($\text{SD} = 0,33$, Median = $0,00$) im selben Zeitraum weitgehend unverändert blieb.

Die transiliakale Beckenkammbiopsie zeigte, dass die AA-Behandlungsgruppe nach 48 Wochen eine Verringerung des Osteoidvolumens im Verhältnis zum Knochenvolumen im Mittel um $-0,82 \%$ ($\text{SD} = 3,44 \%$, Median = $-0,97 \%$) aufwies. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich nach 24 Wochen eine Zunahme des prozentualen Osteoidanteils von durchschnittlich $0,20 \%$ ($\text{SD} = 4,77 \%$, Median = $-1,59 \%$). Die Osteoiddicke verringerte sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der mit AA behandelten Gruppe. Dabei zeigte sich in der Kontrollgruppe eine durchschnittliche Reduktion der Osteoiddicke von $-1,13 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 6,09 \mu\text{m}$, Median = $-2,86 \mu\text{m}$) und in der AA-Behandlungsgruppe von $-0,76 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 3,02 \mu\text{m}$, Median = $-0,94 \mu\text{m}$).

Jugendliche

Bei Betrachtung der Z-Scores der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel zeigte sich bei jugendlichen Patienten, dass die Behandlung mit AA nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zu einer mittleren Verbesserung um 0,23 (SD = 0,12, Median = 0,30) führte. Dahingegen zeigte die Kontrollgruppe eine mittlere Verringerung des Z-Scores um -0,30 (SD = 0,28, Median = -0,30). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant, was vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße bewertet werden muss (Kontrollgruppe n = 2).

Die transiliakale Beckenkammbiopsie zeigte in der Altersgruppe der Jugendlichen eine Steigerung des Osteoidvolumens im Verhältnis zum Knochenvolumen nach AA-Behandlung im Mittel von 3,40 % (SD = 5,10 %, Median = 3,40 %) und in der Kontrollgruppe um 0,20 % (SD = 6,83 %, Median = -2,28 %). Die Osteoiddicke nahm unter AA-Behandlung im Mittel um 3,91 μm (SD = 4,04 μm , Median = 3,91 μm) zu. In der Kontrollgruppe verringerte sich die Osteoiddicke im Mittel um -0,11 μm (SD = 9,25 μm , Median = -4,92 μm). Diese Ergebnisse widersprechen sowohl pathophysiologischen Modellen als auch Ergebnissen aus klinischen Untersuchungen (146) und können ggf. durch patientenindividuelle Entwicklungen dominiert sein, da auch hier die Stichprobengröße klein war (Behandlungsgruppe n = 2).

Bei den 6 jugendlichen Patienten wurde die Rachitis nur bei den drei Patienten der Kontrollgruppe mittels RSS bewertet. Dementsprechend ist kein Vergleich zwischen AA-Behandlung und Kontrolle nach 24 Wochen möglich. Ab der Woche 24 (ETP) wurden auch die Patienten der Kontrollgruppe mit AA behandelt. Dies führte zu einer kontinuierlichen Verbesserung der RSS-Scores auf 2,5 (2 Patienten) bzw. 0,0 (1 Patient) bei der letzten Bewertung im Vergleich zu 8,5, 5,5 oder 3 zur Baseline. Diese Werte entsprechen einem Normalbefund bei Gesunden und zeigen, dass die Behandlung mit AA zu einem Rückgang der Rachitis führt.

Bei den jugendlichen Patienten, bei denen die Rachitis mittels RGI-C bewertet wurde, zeigten sich Tendenzen einer moderaten und kontinuierlichen Verbesserung des RGI-C-Wertes im Laufe der Behandlung mit AA. Dies spricht für eine Verminderung der HPP-Manifestationen im Skelett der Jugendlichen.

Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn

Bei Betrachtung der Altersgruppe der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der DXA-Analyse eine Veränderung der Z-Scores der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel im Mittel um 0,25 (SD = 0,16, Median = 0,30) in der Behandlungsgruppe. In der Kontrollgruppe veränderte sich der Z-Score im selben Zeitraum um 0,17 (SD = 0,21, Median = 0,10). Damit waren in beiden Gruppen keine wesentlichen Veränderungen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbel zu beobachten. Die Unterschiede in der Veränderung der Z-Scores waren zwischen den Patientengruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,5273$). Dabei ist anzumerken, dass die Knochenmineraldichte der Patienten mit einem mittleren Z-Score von 2,18 (SD = 1,80, Median = 2,20) in der AA-Behandlungsgruppe und 1,10 (SD = 4,50, Median = 3,60) in der Kontrollgruppe bereits zur

Baseline oberhalb bzw. im Normbereich lag. Außerdem zeigt die Messung der DXA-Werte bei HPP selbst bei Patienten mit Frakturen häufig keine pathologischen Werte und ist als diagnostisches Kriterium bei der HPP von untergeordneter Bedeutung (145).

Die Untersuchung des Osteoidvolumens und der Osteoiddicke mittels transiliakaler Beckenkambibiopsie zeigte in der Gruppe der Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn eine mittlere Verringerung des Osteoidvolumens im Verhältnis zum Knochenvolumen nach AA-Behandlung um -2,18 % (SD = 2,16 %, Median = -1,54 %). In der Kontrollgruppe steigerte sich der prozentuale Osteoidanteil in diesem Zeitraum dagegen im Mittel um 0,21 % (SD = 3,18 %, Median = -0,92 %). Die Osteoiddicke zeigte nach 24 Wochen AA-Behandlung eine Verringerung im Mittel von -1,85 μm (SD = 1,93 μm , Median = 1,44 μm) und in der Kontrollgruppe von -2,15 μm (SD = 2,01 μm , Median = -1,27 μm).

4.3.1.3.8.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Die Verbesserung der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität wurde in der Studie ENB-009-10 mit fünf verschiedenen Tests bewertet: Die zurückgelegte Gehstrecke im 6MWT, die Muskelkraft mittels HHD-Messungen, Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft im BOT-2, sowie die Verwendung von Bewegungshilfen und die Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe.

Gesamtkohorte

Im 6MWT wurde die Gehstrecke in Metern ermittelt. Nach 24 Wochen verbesserte die Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline die zurückgelegte Gehstrecke im 6MWT im Mittel um 54,9 m (SD = 59,7 m, Median = 35,0 m), was deutlich über der konservativsten für HPP-Patienten definierten MCID von 43 m liegt (78). Dahingegen zeigte die Kontrollgruppe nur eine mittlere Verbesserung um 13,5 m (SD = 69,8 m, Median = -6,5). Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Verbesserung der Gehstrecke von 44,0 m (95 %-KI = [-73,0; 114,0]) war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1303$). Nach der letzten Behandlung mit AA zeigten die Patienten eine durchschnittliche Verbesserung im 6MWT von 56,2 m (SD = 104,9 m, Median = 78,0 m), d.h. auch am Ende der Studie ENB-009-10 übertraf die Gesamtkohorte die MCID. Besonders hervorzuheben ist, dass zwei Patienten, die zur Baseline größtenteils nicht gehfähig waren, nach der Behandlung mit AA mindestens 160 m gehen konnten. Darüber hinaus zeigten 3 Patienten nach der Behandlung mit AA Verbesserungen in der im 6MWT zurückgelegten Distanz von mehr als 100 m. Drei Patienten konnten nach AA-Behandlung auf Gehhilfen verzichten und ihre Distanz im Vergleich zur Baseline zwischen 40 m und 240 m verbessern.

Im Hinblick auf die Muskelkraft (gemessen mit HHD) zeigten die Patienten zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften, der Extension und Flexion der Knie und in der Griffkraft. Die Behandlung mit AA führte in allen Kategorien zu einer Verbesserung der Muskelkraft im Vergleich zur Baseline. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Muskelkraft zwischen der nach BSC behandelten Kontrollgruppe und den mit

AA behandelten Patienten. In der Kontrollgruppe lagen jedoch mitunter nur die Daten von einem bzw. zwei Patienten vor.

Im Subtest Schnelligkeit und Geschicklichkeit des BOT-2 verbesserte sich nach 24 Wochen AA-Behandlung die Behandlungsgruppe im Mittel um 4,3 (SD = 4,1, Median = 4,0) Punkte im Gesamtwert im Vergleich zur Baseline. In der Kontrollgruppe verschlechterte sich in dieser Zeit der Gesamtwert dagegen im Mittel um -0,5 (SD = 0,7, Median = -0,5) Punkte. Vermutlich aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe (n = 2) ist der Unterschied in der Veränderung der BOT-2-Gesamtwerte zwischen den Patientengruppen statistisch nicht signifikant. Im Laufe der weiteren Behandlung mit AA wurden weiterhin Verbesserungen im Gesamtwert des Schnelligkeit/Geschicklichkeit-Subtests festgestellt. Ebenso zeigte sich im Subtest Kraft des BOT-2 eine stabile Verbesserung des Gesamtwertes nach AA-Behandlung.

Zusätzlich wurde in der gesamten Patientenkohorte ermittelt, welche Bewegungshilfen zur Baseline und nach 24 Wochen verwendet wurden. In der mit AA behandelten Gruppe konnten 3 von 9 Patienten, die zu Beginn auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, konnten nach 24 Wochen Behandlung auf diese verzichten. In der Kontrollgruppe hingegen benötigten alle 3 Patienten, die zur Baseline auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, diese auch nach 24 Wochen. Darüber hinaus konnte im weiteren Verlauf der AA-Behandlung ein Patient unter der Behandlung vom Rollstuhl auf Krücken wechseln und ein weiterer von einem Rollator zu einem Gehstock. Auch wenn diese Veränderungen nicht zu quantifizieren sind, zeigen sie doch deutlich einen klinisch äußerst relevanten Aspekt des Nutzens einer Therapie mit AA bei Patienten mit HPP.

Für alle Patienten wurde außerdem dokumentiert, welche orthopädischen Eingriffe notwendig waren. Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die zur Baseline keinen orthopädischen Eingriff benötigten, musste bis Woche 24 bei 3 von 6 Patienten (50 %) ein Eingriff durchgeführt werden. In der AA-Behandlungsgruppe lag dieser Anteil bei lediglich 2 von 12 Patienten (17 %).

Jugendliche

Die jugendlichen Patienten der Studie ENB-009-10 zeigten nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline eine leichte Steigerung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke. Die mittlere Verbesserung in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe lag bei 20,3 m (SD = 17,5 m, Median = 25,0 m). Da zwei der drei Patienten der Kontrollgruppe zur Baseline nicht dazu in der Lage waren, den 6MWT zu absolvieren, liegt für die Kontrollgruppe nur das Ergebnis eines Patienten vor. Daher war kein Vergleich der AA-Behandlung mit BSC möglich.

In der Altersgruppe der Jugendlichen zeigten sich zur Baseline deutliche Beeinträchtigungen der Muskelkraft bei allen untersuchten Muskelgruppen. Da für die Patienten der Kontrollgruppe nach 24 Wochen keine Daten bzw. nur die Daten eines einzelnen Patienten bei der Untersuchung der Griffkraft und für die behandelte Gruppe nur Daten von zwei bzw. drei

Patienten vorlagen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse des HHD in der Subgruppe der jugendlichen Patienten stark eingeschränkt.

Im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit des BOT-2 zeigten die drei jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe zur Baseline mit einem mittleren skalierten Wert von 10,7 (SD = 7,6, Median = 14,0) eine Leistung im Normbereich (M = 15, SD = 5). Auch im Subtest Kraft entsprach die Leistung dieser Patienten mit einem durchschnittlichen skalierten Wert von 13,3 (SD = 9,3, Median = 16,0) bereits zur Baseline der Leistung gesunder Gleichaltriger. Nach 24 Wochen AA-Behandlung wurde im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit eine mittlere Verbesserung der skalierten Werte um 2,0 (SD = 0,0, Median = 2,0) Punkte und für den Subtest Kraft eine mittlere Verbesserung der skalierten Werte von 0,5 (SD = 2,12, Median = 0,5) Punkte. Für die Kontrollgruppe lagen in Woche 24 keine Daten vor, sodass ein Vergleich der Behandlung mit AA mit der Kontrollgruppe nicht möglich war.

Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn

Die Betrachtung der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte, dass sich die Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit AA im 6MWT im Mittel im Vergleich zur Baseline um 70,3 m (SD = 66,4 m, Median = 40,0 m) verbesserten. Dies entsprach einer durchschnittlichen Verbesserung des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von 11,5 % (SD = 11,3 %, Median = 7,45 %). Die Verbesserung der zurückgelegten Gehstrecke liegt außerdem deutlich über der für erwachsene HPP-Patienten definierten MCID von 31 m (78) und spiegelt damit eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit der Patienten wider. Gleichzeitig verringerte sich die zurückgelegte Distanz in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -19,7 m (SD = 26,5 m, Median = -20,0 m). Dies entsprach einer mittleren Reduktion des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von -6,2 % (SD = 3,5 %, Median = -6,2 %). Die Unterschiede in der Veränderung der Gehfähigkeit zwischen der mit AA behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe waren sowohl für die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke als auch für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke statistisch signifikant ($p = 0,0182$ und $p = 0,0444$).

Die Muskelkraft der Hüfte (Extension, Flexion, Abduktion), der Knie (Extension, Flexion) und die Griffkraft, jeweils gemessen durch HHD, war in der Altersgruppe der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline stark beeinträchtigt. Nach 24 Wochen Behandlung mit AA zeigte sich in allen Muskelgruppen eine Verbesserung der Muskelkraft. Auch die Kontrollgruppe zeigte in den meisten (11 von 12 Tests) eine Verbesserung der Muskelkraft nach 24 Wochen. Daher ist kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe festzustellen. Es ist zu beachten, dass für die Tests der Knie nur Daten von maximal zwei Patienten zur Verfügung stehen. Eine endgültige Interpretation dieser Ergebnisse ist daher nicht sinnvoll.

Die Gruppe der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn wies im BOT-2 nach 24 Wochen AA-Behandlung im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verbesserung des Gesamtwertes für Schnelligkeit und Geschicklichkeit um 4,1 (SD = 4,2, Median = 4,5) Punkte

auf, wohingegen sich in der Kontrollgruppe eine mittlere Verschlechterung von -0,5 (SD = 0,7, Median = -0,5) Punkten zeigte. Im Subtest Kraft zeigte sich nach 24 Wochen AA-Behandlung eine Verbesserung des Gesamtwerts von 3,0 (SD = 3,0, Median = 2,5) Punkte und von 4,0 (SD = 4,2, Median = 4,0) Punkten in der Kontrollgruppe. Die Patienten der erwachsenen Altersgruppe mit pädiatrischem Krankheitsbeginn hatten zu Studienbeginn jedoch ein medianes Alter (Spanne) von 55,5 (26; 66) Jahren. Da der BOT-2 nur für Patienten bis 21 Jahre validiert ist und kein Patient dieser Gruppe unter 21 Jahre alt war, ist die Aussagekraft der Ergebnisse des BOT-2 für erwachsene Patienten eingeschränkt.

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Behandlung mit AA führte bei Betrachtung aller Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der gegangenen Distanz im 6MWT. Nach 24 Wochen und nach der letzten Behandlung mit AA hatten die Patienten der AA-Behandlungsgruppe im Durchschnitt eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit erlebt. Dabei legten zwei Patienten, die vor der Behandlung mit AA nicht in der Lage waren zu gehen, nach der Behandlung mit AA eine Distanz von mindestens 160 m zurück. Der unter der Behandlung mit AA erzielte Therapieerfolg ist insbesondere bei der Gruppe der erwachsenen Patienten hervorzuheben, da hier die Unterschiede in den nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline beobachteten Veränderungen der Gehfähigkeit zwischen der nach BSC behandelten Kontrollgruppe und der AA-Behandlungsgruppe statistisch signifikant waren.

In der Untersuchung der Muskelkraft mittels HHD zeigte sich, dass die Behandlung mit AA zu einer allgemeinen Verbesserung in allen gemessenen Funktionen führte. Für jugendliche Patienten lagen in der Kontrollgruppe Daten für maximal einen Patienten vor, daher ist ein Vergleich der AA-Behandlung mit der Kontrollbehandlung nicht möglich. Für die erwachsenen Patienten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch im BOT-2 führte die Behandlung mit AA zu einer Steigerung der Schnelligkeit/Geschicklichkeit bzw. der Kraft. Für die Altersgruppe der Jugendlichen lagen für beide Tests keine Daten für die Kontrollgruppe vor. Für die erwachsenen Patienten sind die Daten wenig aussagekräftig, da der BOT-2 nur für Patienten unter 21 Jahren validiert ist.

Zusätzlich wurde in der gesamten Patientenkohorte ermittelt, welche Bewegungshilfen verwendet wurden sowie welche orthopädischen Eingriffe notwendig waren. In der mit AA behandelten Gruppe konnten 33,3 % der Patienten, die zu Beginn auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, nach 24 Wochen Behandlung auf diese verzichten. In der Kontrollgruppe hingegen benötigten alle Patienten weiterhin eine Bewegungshilfe. Darüber hinaus erfuhren zwei weitere Patienten im weiteren Verlauf der Behandlung mit AA eine gravierende qualitative Verbesserung, indem sie von einem Rollstuhl auf Krücken bzw. von einem Rollator zu einem Gehstock wechseln konnten. Gleichzeitig mussten bei den mit AA behandelten Patienten deutlich weniger orthopädische Eingriffe durchgeführt werden als bei Patienten in der Kontrollgruppe (bei 17 % vs. 50 % der Patienten).

4.3.1.3.8.4 Verringerung der Schmerzen und Behinderung

Die Verringerung der Schmerzen und Behinderung wurde in der Studie ENB-009-10 mit zwei Tests zur Selbsteinschätzung, die LEFS und der BPI-SF, ermittelt. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten, die eine Schmerzmedikation benötigten, dokumentiert.

Gesamtkohorte

Die LEFS ist ein Test, der die Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten in einer Selbsteinschätzung abfragt. Die Werte reichen von 0 bis 80, wobei ein höherer Wert für eine bessere Funktionsfähigkeit steht. Nach 24 Wochen Behandlung mit AA verbesserte sich der LEFS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel um 8,1 (SD = 15,5, Median = 5,0) Punkte. In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Wert im Mittel um 5,5 (SD = 13,7, Median = 2,0) Punkte. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Nach 24 Wochen waren 4 von 13 Patienten (30,8 %) der AA-Behandlungsgruppe klinische Responder (Verbesserung der LEFS-Werte um mindestens 9 Punkte) und 1 von 5 Patienten (20,0 %) in der Kontrollgruppe. Dies zeigt die positive Wirkung von AA auf die Funktion der unteren Extremitäten. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung mit AA zeigte sich eine stabile Verbesserung in der LEFS-Skalenwerte. Nach der letzten AA-Behandlung zeigte sich im Mittel eine Verbesserung von 7,5 (SD = 13,3, Median = 6,5) Punkten.

Der BPI-SF fragt nach Schmerzen (Skalenwerte von 0 bis 40) und Behinderung durch Schmerzen (Skalenwerte von 0 bis 70) in einer Selbsteinschätzung, wobei ein höherer Wert jeweils eine höhere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet. Nach 24 Wochen zeigten sowohl die Patienten der Behandlungsgruppe als auch die Patienten der Kontrollgruppe eine Verringerung der Schmerzen. Sie berichteten im Mittel von einer Reduktion von -3,5 (SD = 6,5, Median = -2,0) bzw. -4,0 (SD = 6,0, Median = -3,0) Punkten der BPI-SF-Schmerzskala. Im weiteren Verlauf der Behandlung mit AA zeigte sich eine stabile Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen im BPI-SF. Hinsichtlich der Behinderung durch Schmerzen zeigte sich nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline in der AA-Behandlungsgruppe eine mittlere Verringerung der Skalenwerte von -12,8 (SD = 16,2, Median = -10,0) Punkten und in der Kontrollgruppe von -7,8 (SD = 8,4, Median = -6,0) Punkten (Unterschied nicht signifikant). Auch hier zeigte sich eine stabile Verringerung der Skalenwerte im gesamten Verlauf der Behandlung mit AA.

Von den zwei Patienten der Kontrollgruppe, die zur Baseline Opioide benötigten, erhielt zu Woche 24 ein Patient (50 %) kein Opioid mehr. In der mit AA behandelten Gruppe war dieser Patientenanteil mit 5 von 9 Patienten (55,6 %) vergleichbar. Alle Patienten (100 %) der Kontrollgruppe, die zur Baseline ein Analgetikum oder Antipyretikum benötigten, brauchten dies auch zu Woche 24. Unter der Behandlung mit AA benötigten in der Woche 24 jedoch nur noch 3 von 9 Patienten (33,3 %), die zur Baseline ein Analgetikum oder Antipyretikum einnahmen, weiterhin ein Schmerzmedikament dieser Klasse. Damit war unter der Behandlung mit AA bei einem größeren Anteil an Patienten ein Absetzen der Schmerzmedikation möglich als in der Kontrollgruppe.

Jugendliche

Bei den jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war mit einer mittleren Veränderung der LEFS-Skalenwerte von 5,7 (SD = 5,1, Median = 7,0) Punkten nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten. Im BPI-SF zeigten sich bei den jugendlichen Patienten mit einer mittleren Veränderung der Werte der BPI-SF-Schmerzskala um 0,7 (SD = 4,9, Median = 3,0) Punkte sowie der Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen um 0,0 (SD = 6,0, Median = 0,0) Punkte unter der Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline keine wesentlichen Veränderungen. Da in der Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe jeweils nur die Daten von einem Patienten vorlagen, war ein Vergleich mit der BSC-Kontrollgruppe nicht möglich.

Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn

Die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten nach 24 Wochen AA-Behandlung im Mittel von einer Verbesserung der LEFS-Skalenwerte von 10,0 (SD = 18,3, Median = 5,0) Punkten im Vergleich zur Baseline. Dies übertrifft die definierte MCID von 9 Punkten, sodass die Verbesserung der Behinderung klinisch relevant war. In der mit BSC behandelten Kontrollgruppe berichteten die Patienten dagegen von leichten Verschlechterungen der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten. Die durchschnittliche Veränderung der LEFS-Skalenwerte betrug dabei nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline -1,0 (SD = 5,3, Median = 1,0) Punkte. Die Unterschiede in der Veränderung der LEFS-Skalenwerte zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,3000$).

Im BPI-SF zeigte sich bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn eine Verringerung der Schmerzen nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline. Im Mittel berichteten die Patienten unter der Behandlung mit AA von einer durchschnittlichen Verringerung auf der BPI-SF-Schmerzskala von -5,7 (SD = 6,4, Median = -3,0) Punkten und in der Kontrollgruppe von -3,0 (SD = 6,9, Median = 1,0) Punkten. Für die Skala Behinderung durch Schmerzen berichteten die Patienten in der Kontrollgruppe im Mittel eine Verringerung von -7,3 (SD = 10,2, Median = -3,0) Punkten und in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe von -18,6 (SD = 16,2, Median = -10,0) Punkten. Auch hier waren die Unterschiede in der Verringerung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den mit AA behandelten Patienten und den Patienten der BSC-Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant ($p = 0,6455$ und $p = 0,2864$).

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verringerung der Schmerzen und der funktionellen Behinderung der Patienten im Alltag. Nach 24 Wochen AA-Behandlung zeigte sich dabei im Mittel eine klinisch relevante Verbesserung der Behinderung anhand der LEFS. Auch im langfristigen Verlauf der AA-Behandlung zeigte sich eine Verringerung der funktionellen Einschränkung der unteren Extremitäten. Die Analyse der BPI-SF-Skalen Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen zeigte für alle Patienten eine Verbesserung unter der Therapie mit AA. Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Kontrollgruppe ($n = 1$) in der Altersgruppe der jugendlichen Patienten ist ein Vergleich der AA-Behandlung mit der BSC-Kontrollgruppe nicht sinnvoll. In der Gruppe der erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn waren die Unterschiede zwischen AA-Behandlung und BSC-

Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Dennoch konnten unter AA-Behandlung mehr Patienten eine Schmerzmedikation absetzen als in der Kontrollgruppe

4.3.1.3.8.5 Verbesserung des Wachstums

Die Wachstumsverbesserung wurde in der Studie ENB-009-10 bei allen Patienten unter 18 Jahren anhand der Körpergröße, des Gewichts und des BMI ermittelt.

Jugendliche

Zur Baseline wiesen die meisten Patienten (5/6 Patienten) einen Z-Score der Körpergröße unterhalb des Normwerts auf. So zeigte sich mit durchschnittlichen Z-Scores von -1,6 (SD = 1,5, Median = -1,1) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe und -4,6 (SD = 2,1, Median = -5,0) in der Kontrollgruppe bei den Patienten ein Minderwuchs. Unter der Behandlung mit AA waren bis Woche 24 und bis zum Ende der Studie keine bedeutsamen Veränderungen der Z-Scores zu beobachten, sodass sich hier eine Stabilisierung des Wachstums der Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zeigte. In der Kontrollgruppe lagen in Woche 24 nur die Daten von einem Patienten vor, sodass ein Vergleich der AA-Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht möglich war.

Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen mit einem mittleren Z-Score von -2,6 (SD = 3,3, Median = -1,1) zur Baseline auch ein unterdurchschnittliches Gewicht auf. Die Patienten der AA-Behandlungsgruppe hatten dagegen im Mittel einen Z-Score von 0,0 (SD = 0,4, Median = 0,0) und damit Normalgewicht. Nach 24 Wochen Behandlung mit AA betrug der durchschnittliche Z-Score des Körpergewichts 0,0 (SD = 0,7, Median = 0,4) und lag damit weiterhin im Normbereich. Ähnliche Ergebnisse wurden für den BMI der Patienten beobachtet. Auch hier lagen in Woche 24 in der Kontrollgruppe nur die Daten eines Patienten vor.

4.3.1.3.8.6 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie ENB-009-10 bei allen Patienten dokumentiert. Es erfolgte keine Untersuchung nach Altersgruppen.

Dabei traten in den ersten 24 Studienwochen sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe bei allen Patienten (13/13 bzw. 6/6 Patienten, 100 %) UE auf. In beiden Gruppen war die Mehrzahl der UE von mildem Schweregrad (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 238/324 Ereignissen, 73,5 %; BSC: 20/45 Ereignissen, 44,4 %). Mit der Therapie assoziierte UE traten unter der Behandlung mit AA ausschließlich in Form von ISR und bei insgesamt 6/13 Patienten (46,2 %) auf. In der Kontrollgruppe wurden keine mit der Behandlung nach BSC assoziierten UE dokumentiert. SUE traten unter der Behandlung mit AA bei 2/13 Patienten (15,4 %) und in der Kontrollgruppe bei 4/6 Patienten (66,7 %) auf, standen jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung. In beiden Gruppen gab es keine UE, die zum Therapieabbruch führten, und keine Todesfälle.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-99: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
ENB-002-08/ENB-003-08	Ja	Ja	abgeschlossen	84 Monate	<p><u>Einarmige Studie:</u> ENB-002-08: Bei Einschluss in die Studie 2 mg/kg AA IV. Danach 1 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche (insgesamt 3 mg/kg/Woche). Nach einem Monat 2 mg/kg 3-mal AA SC pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche) sofern mangelnde Wirksamkeit bei zwei von drei Parametern^a vorlag. Nach drei Monaten 2 mg/kg 3-mal AA SC pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche) sofern mangelnde Wirksamkeit bei einem von drei Parametern^a vorlag, oder auf 3 mg/kg 3-mal AA SC pro Woche (insgesamt 9 mg/kg/Woche) sofern mangelnde</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					Wirksamkeit bei zwei Parametern ^a vorlag. ENB-003-08: Gleiche Dosis wie zur letzten Visite in ENB-002-08
ENB-010-10	Ja	Ja	abgeschlossen	zwischen 6 bis 2116 Tagen (0,9 Wochen bis zu 5,8 Jahre)	<u>Einarmige Studie:</u> 2 mg/kg AA SC 3 mal pro Woche oder 1 mg/kg AA SC 6 mal pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche). Bei Veränderungen in Gewicht und/oder zur Verbesserung von Sicherheit und Wirksamkeit ^b waren Doseinstellungen möglich.
ENB-006-09/ENB-008-10	Ja	Ja	abgeschlossen	mindestens 72 Monate	ENB-006-08: Randomisierte Behandlungsarme: <u>Kohorte 1:</u> 3 mal wöchentlich 2 mg/kg AA SC (insgesamt 6 mg/kg/Woche) für 24 Wochen. Alle 6 Wochen Anpassung der Dosis an Körpergewicht oder Sicherheitsbedenken. <u>Kohorte 2:</u> 3 mal wöchentlich 3 mg/kg AA SC (insgesamt 9 mg/kg/Woche) für 24 Wochen. Alle 6 Wochen Anpassung der Dosis an Körpergewicht oder Sicherheitsbedenken. ENB-008-10: Von 3 bis 9 Monaten 3 mg/kg AA SC pro Woche. Nach Änderung des Prüfplans ENB-008-10 vom 01. Feb. 2011 erhielten alle Patienten in der Erweiterungsstudie 6 mg/kg/Woche AA SC (je nach Ermessen des Prüfarztes 2 mg/kg 3-mal pro Woche oder 1 mg/kg 6-mal pro Woche). Anpassung der Dosis an Körpergewicht oder Sicherheitsbedenken war möglich.
ENB-011-10	Ja	Ja	abgeschlossen	24 Monate	Nicht-interventionelle Studie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
ALX-HPP-501	Nein	Ja	laufend	Während der Lebensdauer des Produkts	Nicht-interventionelle Studie
ALX-HPP-502	Nein	Ja	abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht-interventionelle Studie
ALX-HPP-502s	Nein	Ja	abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht-interventionelle Studie
EmpATHY	Nein	Nein ^c	laufend	Retrospektiv: 1 Jahr Prospektiv: 1 Jahr bis max. 2 Jahre	Nicht-interventionelle Studie
ENB-001-08	Ja	Ja	abgeschlossen	2 Monate	<u>Kohorte 1:</u> Woche 1: 3 mg/kg AA IV pro Woche Woche 2-4: 1 mg/kg AA SC pro Woche <u>Kohorte 2:</u> Woche 1: 7 mg/kg AA IV pro Woche Woche 2-4: 1,5 mg/kg AA SC pro Woche
AA-HPP-409	Nein	Ja	abgeschlossen	5 Monate	<u>Einarmige Studie:</u> 2 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche oder 1 mg/kg AA SC 6-mal pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche), nach Ermessen des Prüfarztes
AA-HPP-405	Nein	Ja	abgeschlossen	56 bis 588 Tage	<u>Einarmige Studie:</u> 2 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche oder 1 mg/kg AA SC 6-mal pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche), nach Ermessen des Prüfarztes. Anpassung der Dosis an Körpergewicht oder Sicherheitsbedenken war möglich.
ENB-004-09 ^d	Nein	Ja	abgebrochen	Geplant 6 Monate	<u>Einarmige Studie:</u> Geplant 1 mg/kg AA SC 3-mal pro Woche (insgesamt 3 mg/kg/Woche)
<p>a: Die drei Parameter waren: keine erkennbare Verbesserung der Rachitis in radiologischen Befunden, Verschlechterung der Lungenfunktion und Verschlechterung der Gedeihstörung</p> <p>b: Möglich bei folgenden Fällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine anhand von Röntgen und Laborwerten erkennbare Verbesserungen nach 3 Monaten Behandlung mit konsistenter Dosierung; 					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
<ul style="list-style-type: none"> Jederzeit, wenn bei einem Patienten eine akute Verschlechterung des klinischen Zustandes beobachtet wurde, d.h. bei Notwendigkeit einer Intubation und Schwierigkeiten beim Aussetzen der mechanischen Beatmung; Jederzeit bei Problemen mit der Verträglichkeit. <p>c: Der pharmazeutische Unternehmer war nicht Sponsor, aber Kollaborateur. d: Die Studie wurde abgebrochen bevor Patienten eingeschlossen wurden.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-99 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 21.08.2019 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-99 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ENB-001-08	A6: Die Studie dauerte nur 8 Wochen.
AA-HPP-409	A1: In der Studie wurden Patienten mit einem adulten Beginn der HPP eingeschlossen.
AA-HPP-405	A5: Expanded Access Program.
ENB-004-09	A8: Es liegen keine Studiendaten vor, da die Studie zurückgezogen wurde.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

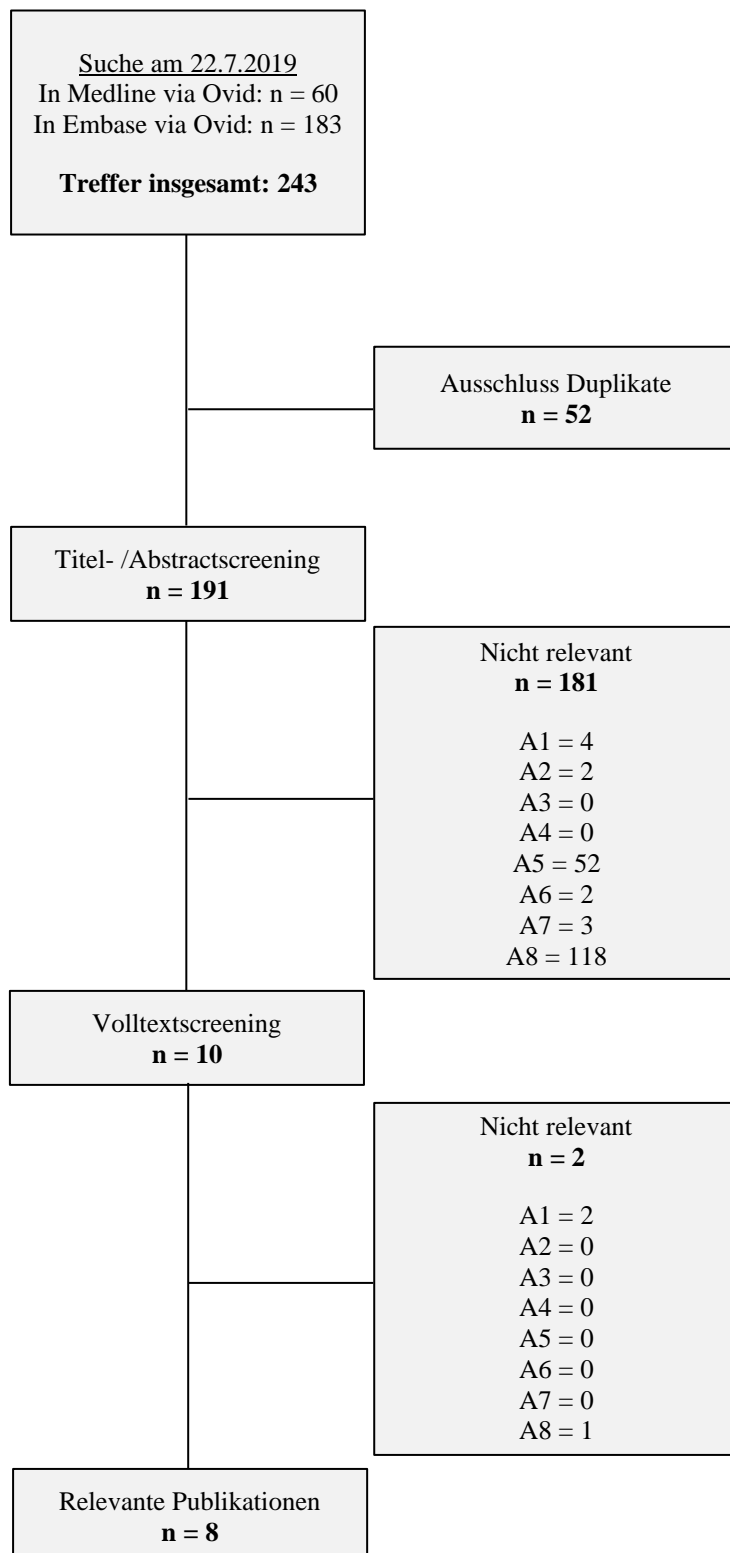


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 22. Juli 2019 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Embase ergab insgesamt 243 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurden 8 relevante Publikationen zu Asfotase alfa im Anwendungsgebiet HPP identifiziert (4, 76, 78, 138, 143, 147-149).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-99) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-101: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ENB-002-08	https://clinicaltrials.gov/ (150)	Ja	Ja	abgeschlossen
ENB-003-08	https://clinicaltrials.gov/ (151) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (152) http://apps.who.int/trialsearch/ (153)	Ja	Ja	abgeschlossen
ENB-010-10	https://clinicaltrials.gov/ (154) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (155) http://apps.who.int/trialsearch/ (156) https://www.pharmnet-	Ja	Ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (157)			
ENB-006-09	https://clinicaltrials.gov/ (158) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (159)	Ja	Ja	abgeschlossen
ENB-008-10	https://clinicaltrials.gov/ (160) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (161)	Ja	Ja	abgeschlossen
ENB-011-10	https://clinicaltrials.gov/ (162)	Ja	Ja	abgeschlossen
ALX-HPP-501	https://clinicaltrials.gov/ (163)	Ja	Ja	laufend
ALX-HPP-502s	https://clinicaltrials.gov/ (164)	Ja	Ja	abgeschlossen
EmPATHY	https://clinicaltrials.gov/ (165)	Ja	Ja	laufend
HPPJEAP-01	https://clinicaltrials.gov/ (166)	Nein	Nein	abgeschlossen
STH19182	https://clinicaltrials.gov/ (167)	Nein	Nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-101 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 21.08.2019 letztmalig aktualisiert.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte

identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Einarmige Studie						
ENB-002-08	Ja	Ja	Nein	Ja (47)	Ja (150)	Ja (4, 76, 138, 147)
ENB-003-08	Ja	Ja	Nein	Ja (47)	Ja (151-153)	Ja (4, 76, 138, 147)
ENB-010-10	Ja	Ja	Nein	Ja (49)	Ja (154-157)	Ja (76, 147, 148)
ENB-008-10	Ja	Ja	Nein	Ja (53)	Ja (160, 161)	Ja (76, 78, 143, 149)
Randomisierte Studie mit zwei Behandlungsarmen						
ENB-006-09	Ja	Ja	Nein	Ja (53)	Ja (158, 159)	Ja (76, 78, 143, 149)
Nicht-interventionelle Studie						
ENB-011-10	Ja	Ja	Nein	Ja (51)	Ja (162)	Ja (147)
ALX-HPP-501	Nein	Ja	Nein	Ja (59, 168, 169)	Ja (163)	Nein
ALX-HPP-502	Nein	Ja	Nein	Ja (55)	Nein	Ja (143)
ALX-HPP-502s	Nein	Ja	Nein	Ja (57)	Ja (164)	Nein
EmPAT HY	Nein	Nein	Ja	Ja (61)	Ja (165)	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Angaben zu den Charakteristika der für die weiteren Untersuchungen herangezogenen Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-08/ENB-008-10, ENB-010-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s und EmPATHY basieren auf den jeweiligen Studienprotokollen und -berichten (46-61).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ENB-002-08/ ENB-003-08 ^a	Phase II, multizentrisch, multinational, open- label, einarmig, Sicherheit & Wirksamkeit, PK, mit Verlängerung	Säuglinge und Kinder (0,5 bis 35 Monate)	11/10	Behandlung: 6 Monate Behandlung: max. 84 Monate ^b	Kanada, VAE, UK, USA 10/2008 ^d – 5/2010 ^e Kanada, VAE, UK, USA 4/2009 ^d – 8/2016 ^e	RGI-C, RSS; Überleben, Wachstum, respiratorischer Status, BSID-III, PDMS-2, BOT-2, PPi, PLP
ENB-010-10	Phase II, multizentrisch, multinational, open- label, Sicherheit & Wirksamkeit, PK	Kinder (0 bis 72 Monate)	69	Behandlung: zwischen 6 bis 2116 Tagen (0,9 Wochen bis zu 5,8 Jahre)	Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Russland, Saudi Arabien, Spanien, Türkei, UK, USA 7/2010 ^d – 09/2016 ^e	RGI-C, RSS; Überleben, Wachstum, respiratorischer Status, BSID-III, BOT-2, PPi, PLP
ENB-006-09/ ENB-008-10 ^c	Phase II multizentrisch, multinational, open- label, Dosisvergleichs- studie, parallele Zuordnung, historische Kontrolle. Sicherheit & Wirksamkeit, PK, PD, mit Verlängerung	Behandelte Patienten: Kinder (5 bis 12 Jahre) Historische Kontrolle: Kinder (4 bis 11 Jahre)	Behandelte Patienten: 13/12 Historische Kontrolle: 16	Behandlung: 6 Monate (24 Wochen) Behandlung: mindestens 72 Monate	Kanada, USA 09/2009 ^d – 7/2010 ^e / Kanada, USA 4/2010 ^d – 6/2016 ^e	RGI-C, RSS; Wachstum, Knochenbiopsie, 6MWT, BOT-2, HHD, CHAQ, PPi, PLP, DXA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ENB-011-10	Retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der schweren perinatalen und infantilen HPP	Infantil (von Geburt bis 5 Jahre)	48	nicht zutreffend ^h	Deutschland, USA, Kanada, Spanien, Australien, Schweiz, Taiwan; 9/2012 ^f – 4/2013 ^g	nicht-interventionelle natürliche Verlaufsstudie
ALX-HPP-501	Beobachtendes, prospektives Längsschnitt- und Langzeitregister von Patienten mit HPP	Patienten jeglichen Alters	Global: 622 Europa: 287 Deutschland: 40	nicht zutreffend ^h	Nordamerika, EU, Lateinamerika, Asien, Australien Start 1/2015 ^d	nicht-interventionelle Studie
ALX-HPP-502	Retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der HPP bei juvenilem Beginn	Juvenil (5 bis 15 Jahre ⁱ)	32	nicht zutreffend ^h	Kanada, USA, Australien, Niederlande, Türkei, UK; 6/2014 ^f -9/2014 ^g	nicht-interventionelle natürliche Verlaufsstudie
ALX-HPP-502s	Monozentrische, nicht-interventionelle, Substudie der ALX-HPP-502 zur Auswertung von historischen Daten zum natürlichen Verlauf der Funktionalität bei Patienten mit juveniler HPP, die als historische Kontrollpopulation für die Studie ENB-006-09 ausgewählt wurden.	Juvenil (5 bis 15 Jahre ^j)	6	nicht zutreffend ^h	USA; 6/2014 ^f -9/2014 ^g	nicht-interventionelle Substudie der ALX-HPP-502

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EmPATHY	Beobachtende, nicht-interventionelle, einarmige, retrospektive und prospektive Längsschnittstudie, Sicherheit & Wirksamkeit von AA bei HPP	Adulte Patienten (ab 18 Jahre)	14	Retrospektiv: 1 Jahr Prospektiv: 1 Jahr bis max. 2 Jahre	Deutschland; 7/2018 ^d	Primär: 6MWT, HHD, SPPB, Nutzung von Bewegungshilfen, Timed Up and Go Sekundär: DXA, LEFS, PDI, SF-36
<p>^a Verlängerung der Studie ENB-002-08. Patienten, die von der Hauptstudie übergelaufen sind, wurden nur einmal gezählt.</p> <p>^b Inklusiv der 6 Monate der Studie ENB-002-08.</p> <p>^c Studie ENB-008-10 ist die Verlängerung von Studie ENB-006-09. Patienten, die aus der Hauptstudie übergetreten sind, wurden nur einmal gezählt.</p> <p>^d Erster Patient aufgenommen.</p> <p>^e Letzter Patient hat die Studie abgeschlossen.</p> <p>^f Daten des ersten Patienten abstrahiert.</p> <p>^g Daten des letzten Patienten abstrahiert.</p> <p>^h Nicht-interventionell, Datenextraktionsstudie.</p> <p>ⁱ Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 7,7 bis 31,6 Jahren. Ausgewertet wurden medizinische Aufzeichnungen für die Zeitspannen, in denen die Patienten zwischen 5 bis 15 Jahre alt waren.</p> <p>^j Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 19,2 bis 28,7 Jahren. Ausgewertet wurden medizinische Aufzeichnungen für die Zeitspannen, in denen die Patienten zwischen 5 bis 15 Jahre alt waren.</p>						

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<i>ENB-002-08/ENB-003-08</i>			
ENB-002-08 (PTP)	2 mg/kg/Woche i.v. (Infusion, einmalig) <i>Anschließend:</i> 3 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ENB-003-08 (ETP)	s.c. (Injektionen), dreimal wöchentlich mit der finalen Dosis aus ENB-002-08	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-010-10</i>			
ENB-010-10	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-006-09/ENB-008-10</i>			
ENB-006-09 (PTP)	6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	9 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend
ENB-008-10 (ETP)	3 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen) <i>Anschließend:</i> 6 mg/kg/Woche s.c. (Injektionen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ENB-011-10	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-501	Nicht-interventionelle Studie		
ALX-HPP-502	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-502s	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
EmPATHY	Nicht-interventionelle Studie		

Studie ENB-002-08 und Verlängerungsstudie ENB-003-08

Studiendesign

Tabelle 4-105 fasst das Studiendesign zusammen und stellt die Einschluss-/Ausschlusskriterien dieser Studie dar.

Tabelle 4-105: Studiendesign ENB-002-08/ENB-003-08

Studie	ENB-002-08	ENB-003-08
Titel	A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of ENB-0040 (Enobia's human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP).	Extension study of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP).
Studiendesign	Eine multizentrische, internationale, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie von Patienten mit infantiler HPP.	Eine Verlängerungsstudie mit dem Zweck der Evaluierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von AA-Subkutaninjektionen, die Patienten mit schwerer HPP verabreicht wurden.
Therapiedauer	Dauer: 6 Monate (24 Wochen)	Dauer: Bis zu 84 Monate (inklusive 6 Monate aus ENB-002-08)
Anzahl der Patienten	Aufgenommen: 11 Patienten; Abgeschlossen (6 Monate): 10 Patienten Für die kombinierte Analyse über beide Studien hinweg wurden 11 (100,0 %) Patienten in die Full Analysis und die Sicherheitspopulation (Safety Set) aufgenommen; 7 Patienten wurden in das Per Protocol (PP) Set aufgenommen.	Aufgenommen: 10 Patienten; Abgeschlossen: 9 Patienten
Dosierungsplan ^a	AA wurde zunächst als einmalige Infusion mit einer Dosis von 2 mg/kg verabreicht, gefolgt von 1 mg/kg SC dreimal pro Woche, d.h. 3 mg/kg/Woche. Nach einem Monat Behandlung konnte die Dosis auf 2 mg/kg, d.h. 6 mg/kg/Woche erhöht werden, sofern eine mangelnde Wirksamkeit bei zwei der drei folgenden Parameter festgestellt wurde: <ol style="list-style-type: none"> Keine erkennbare Verbesserung der Rachitis in radiologischen Befunden, Verschlechterung der Lungenfunktion, Verschlechterung der Gedeihstörung. Nach drei Monaten Behandlung konnte die Dosis ebenfalls auf 2 mg/kg, d.h. 6 mg/kg/Woche erhöht werden, wenn sich bei einem Patienten bei lediglich einem der genannten Parameter keine Verbesserung zeigte. Nach drei Monaten Behandlung konnte die Dosis auf 3 mg/kg, d.h. 9 mg/kg/Woche erhöht werden, wenn ein Patient weiterhin bei zwei der genannten Parameter keine Verbesserung zeigte.	
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> Gesetzliche/r Vertreter muss folgendes vorgelegt haben: Einverständniserklärung vor Durchführung von Studienverfahren; Dokumentierte HPP-Diagnose anhand von: <ul style="list-style-type: none"> Gesamtserum-ALP mindestens 3 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für diese Altersgruppe PLP mindestens viermal so hoch wie die obere Grenze des Normalwerts 	<ol style="list-style-type: none"> Der Patient schloss Studie ENB-002-08 zufriedenstellend ab; Vor Durchführung von Studienprozeduren legte ein Elternteil oder sonstiger gesetzlicher Vertreter des Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung vor; Bereitschaft und Fähigkeit des/r gesetzlichen Vertreter/s, die

	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Befunde charakterisiert durch: ausgeweitete, ausgefranste Metaphysen, schwere, generalisierte Osteopenie, verbreiterte Wachstumsfugen • Mindestens einer der folgenden HPP-bezogenen Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anamnese oder aktuelles Vorliegen einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur oder verzögerten Frakturheilung; ○ Anamnese eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels; ○ Funktionelle Kraniosynostose mit vermindertem Wachstum des Kopfumfangs; ○ Nephrokalzinose; ○ Beeinträchtigung der Atmung • Rachitische Thoraxdeformation und/oder Vitamin B6-bedingte Anfälle • Gedeihstörung <ol style="list-style-type: none"> 3. Auftreten von Symptomen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat; 4. Alter \leq 36 Monate; 5. Patient war ansonsten medizinisch stabil (Atmungsunterstützung war gestattet); 6. Bereitschaft des/r gesetzlichen Vertreter/s, die Anforderungen der Studie zu erfüllen. 	Anforderungen der Studie zu erfüllen.
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte der Sensibilität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats 2. Bestehende oder frühere, klinisch relevante kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, infektiöse, urologische, pulmonale, neurologische, dermatologische oder renale Erkrankung und/oder eine sonstige schwere Krankheit, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienteilnahme ausschloss 3. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation 4. Derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, die Prüfpräparate, Geräte oder Behandlungen für HPP beinhaltet (z. B. Knochenmarktransplantation) 5. Verminderter Serum-Kalzium-, Phosphat- oder 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (Serum-25-Hydroxy) vermindert 6. Aktueller Befund einer behandelbaren Form von Rachitis 7. Frühere Behandlung mit Bisphosphonat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte einer Sensitivität gegenüber AA-Bestandteilen 2. Eine klinisch relevante Erkrankung, die eine Teilnahme an der Studie nach Ansicht des Prüfarztes ausschloss 3. Teilnahme an einer anderen Studie, die Prüfpräparate, Geräte oder Behandlungen für HPP beinhaltet (z. B. Knochenmarktransplantation)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielsetzung	Die umfassenden Studienziele bestanden in der Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA bei Säuglingen und Kindern im Alter von ≤ 36 Monaten mit perinataler oder infantiler HPP.	
Primäre Studienziele	Evaluierung der Wirksamkeit von AA bei der Behandlung der Skelettmanifestationen von HPP-Patienten mit infantiler Verlaufsform. Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen.	Evaluierung der Langzeitverträglichkeit von subkutan verabreichtem AA. Evaluierung der Langzeitverträglichkeit von AA bei der Behandlung von Rachitis bei Säuglingen und Kindern mit HPP.
Sekundäre Studienziele	Evaluierung der PK von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen verabreicht. Evaluierung der Bioverfügbarkeit von SC-AA.	Evaluierung der Langzeit-PD von AA. Bewertung des Effekts von SC-AA auf das Überleben, Wachstum, Entwicklung sowie respiratorische Funktionen und sonstige klinische Anzeichen und Symptome von HPP bei Säuglingen und Kleinkindern.
Explorative Ziele	Evaluierung der PD von AA, IV und SC verabreicht. Evaluierung des Effektes von AA auf Sterblichkeit und sonstige klinische Anzeichen und Symptome infantiler HPP.	Keine explorativen Ziele vorhanden.
Statistische Methoden	<p>Die finalen Daten aus 24 Wochen (6 Monaten) der abgeschlossenen Studie ENB-002-08 wurden mit den Daten der Studie ENB-003-08 zusammengefasst, um eine integrierte Analyse der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 bereitzustellen.</p> <p>Die Analysepopulationen umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FA-Set): umfasst alle Patienten, die in irgendeiner Form mit AA behandelt wurden, • Population gemäß Prüfplanvorgaben (Per Protocol Set, PP-Set): umfasst alle Patienten, denen Asfotase alfa verabreicht wurde und bei denen es zu keinen wesentlichen Abweichungen vom Prüfplan kam, die den Therapieeffekt potenziell hätten beeinflussen können, • Sicherheitspopulation (Safety Set): umfasst alle Patienten, die in irgendeiner Form mit AA behandelt wurden. <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung der Rachitis von Baseline bis Woche 24 der Studie ENB-002-08 basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts. Für jeden Patienten wurde jeweils anhand des Mittelwerts der Beurteilung von drei unabhängigen, verblindeten Radiologen ein RGI-C-Wert bestimmt. Die Ergebnisse wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest und einem zweiseitigen Alpha von 0,05 statistisch getestet. Wenn der p-Wert kleiner als 0,05 und der Median des RGI-C-Wertes positiv war, wurde eine signifikante Verbesserung der Rachitis im Vergleich zur Baseline angenommen.</p> <p>Außerdem wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Dabei waren alle Patienten Responder, die in Woche 24 einen RGI-C-Wert von 2 oder größer aufwiesen, was für eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis spricht.</p>	
a: Patienten, die Studie ENB-002-08 erfolgreich abgeschlossen hatten, wurde in Studie ENB-003-08 dieselbe Dosis AA verabreicht wie zum Zeitpunkt des Abschlusses von Studie ENB-002-08.		

Studienpatienten

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wurden Kinder im Alter von unter 3 Jahren untersucht, bei denen die Symptome der HPP vor dem 6. Lebensmonat begonnen hatten. Abbildung 4-12 fasst Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung von Patienten im Rahmen der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zusammen.

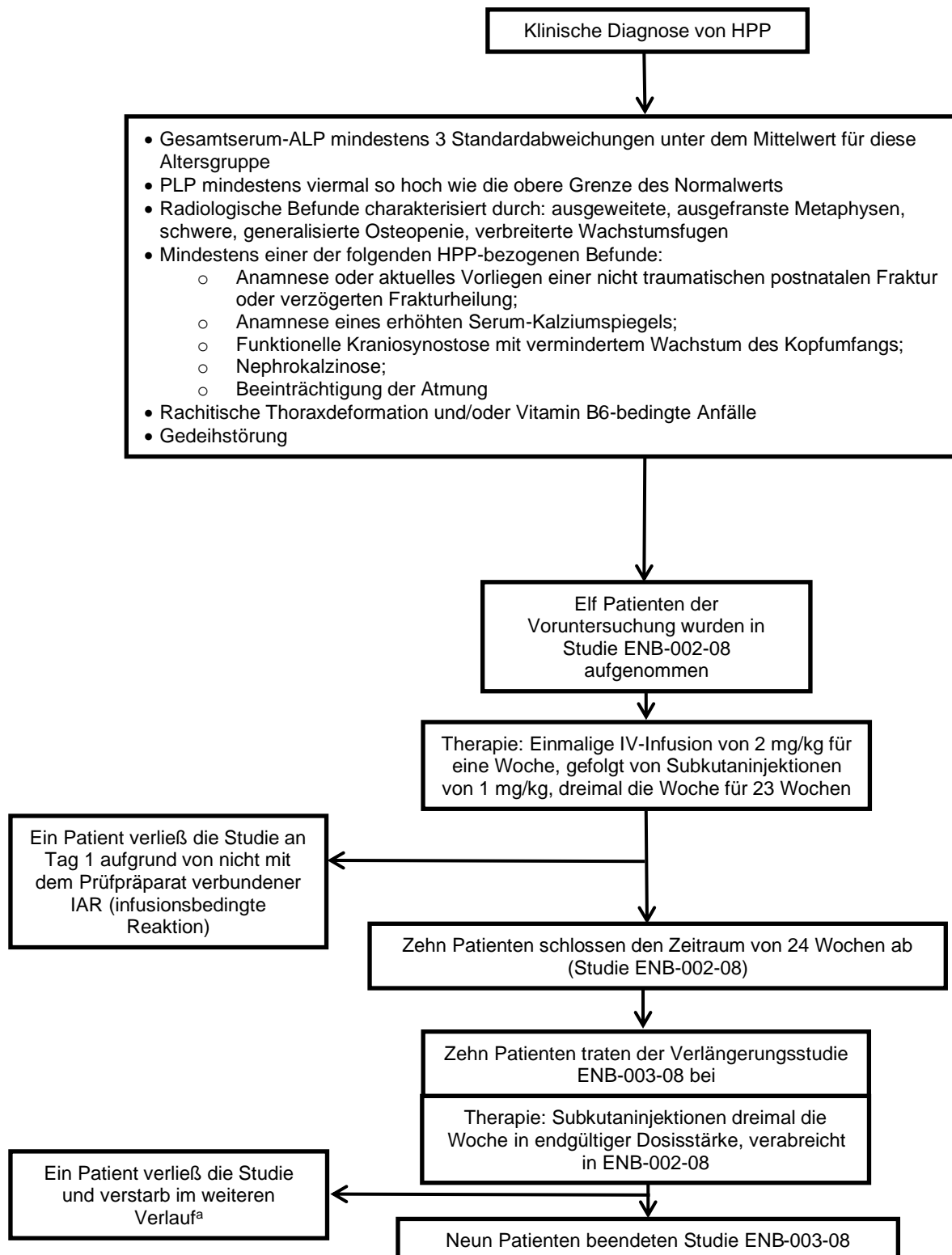


Abbildung 4-12: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-002-08/ENB-003-08

^a Ein Patient verstarb an einem septischen Schock, der nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Eigenschaft Variable und Statistik	Asfotase alfa (N = 11)
Alter (Wochen)^a	
Mittelwert (SD)	58,79 (59,227)
Median (min, max)	29,57 (2,9; 158,1)
Geschlecht	
männlich – n (%)	4 (36,4)
weiblich – n (%)	7 (63,6)
Ethnie	
Kaukasisch – n (%)	10 (90,9)
Hispanisch oder lateinamerikanisch – n (%)	1 (9,1)
Baseline-Status Atmung/Atmungsunterstützung	
Keine Unterstützung – n (%)	6 (54,5)
Unterstützende Sauerstoffversorgung – n (%) (ohne mechanische Beatmung)	0 (0,0)
CPAP-Beatmung – n (%)	1 (9,1)
Mechanische Beatmung (invasiv) – n (%)	3 (27,3)
BiPAP – n (%)	0 (0,0)
Sonstige – n (%) ^b	1 (9,1)
Baseline-RSS-Wert (n = 10)^k	
Mittelwert (SD)	8,25 (1,736)
Median (min, max)	8,25 (5,5; 10,0)
Baseline-Z-Werte Länge (n = 11)^c	
Mittelwert (SD)	-4,14 (2,220)
Median (min, max)	-3,72 (-9,2; -0,7)
Baseline-Z- Werte Gewicht (n = 11)^c	
Mittelwert (SD)	-3,40 (1,542)
Median (min, max)	-3,84 (-5,4; -0,5)
Baseline-ALP (U/L) (n = 9)^h	
Mittelwert (SD)	26,8 (12,47)
Median (min, max)	21 (9,46)
Baseline-PPi (µM) (n = 8)^{d,i}	
Mittelwert (SD)	5,590 (2,2648)

Median (min, max)	5,170 (2,91; 10,48)
Baseline-PLP (ng/ml) (n = 9)^{e,j}	
Mittelwert (SD)	380,0 (256,65)
Median (min, max)	421,0 (100; 880)
Baseline-Kalzium (mmol/l) (n = 11)^f	
Mittelwert (SD)	2,571 (0,2514)
Median (min, max)	2,550 (2,20; 3,10)
Mutationsstatus	
Genetische Mutationen – n (%)	11 ^g (100)
<p>Prozentuale Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppenspalte, bei denen keine Daten fehlen.</p> <p>„Baseline“ (Ausgangswert) wird der letzte Wert am Tag bzw. vor dem Tag der erstmaligen Verabreichung des Studienpräparats in Studie ENB-002-08 genannt.</p> <p>^a „Alter“ ist das Alter zum Zeitpunkt der erstmaligen Verabreichung des Studienpräparats.</p> <p>^b Sauerstoffversorgung über Nasenkanüle.</p> <p>^c Die Z-Scores für Länge und Gewicht basieren auf den Wachstumstabellen CDC 2000. Die Tabelle „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten in der Altersgruppe von der Geburt bis 36 Monate verwendet. Die Tabelle „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten verwendet, die älter als 36 Monate waren.</p> <p>^d normaler PPI-Referenzbereich = 1,33 bis 5,71 µM.</p> <p>^e normaler PLP-Referenzbereich = 11,76 bis 68,37 ng/ml.</p> <p>^f normale Kalzium-Bereiche variierten je nach Labor.</p> <p>^g Alle Patienten wiesen Mutationen des TNSALP-Gens auf.</p> <p>^h Daten von zwei Patienten waren nicht verfügbar.</p> <p>ⁱ Daten von drei Patienten waren nicht verfügbar.</p> <p>^j Daten von zwei Patienten waren nicht verfügbar.</p> <p>^k Daten von einem Patienten waren nicht verfügbar.</p>	

Zum Zeitpunkt der Erstverabreichung des Studienpräparats waren die Patienten (N = 11) in Studien ENB-002-08/ENB-003-08 im Durchschnitt 59 Wochen alt (SD = 59,2, Min = 2,9, Max = 158,1 Wochen) (siehe Tabelle 4-106). Alle Patienten wiesen eine bestätigte Diagnose der perinatalen/infantilen HPP mit Symptomen, die vor dem vollendeten 6. Lebensmonat beobachtet wurden. Zu Beginn der Studie benötigten fünf Patienten (45,5 %) Atmungsunterstützung: drei erforderten eine maschinelle Beatmung, einer erforderte eine CPAP-Beatmung und einem Patienten wurde über eine Nasensonde Sauerstoff zugeführt. Vier weitere Patienten erhielten keine Beatmung und für zwei Patienten lagen keine Informationen diesbezüglich vor. Der mittlere RSS-Score von 8,25 wies auf schwere HPP-induzierte Rachitis hin, was mit der Diagnose einer zugrunde liegenden HPP übereinstimmte. Darüber hinaus wiesen die Patienten bei Länge/Höhe und Gewicht bemerkenswert niedrige Z-Werte und damit ein deutlich unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger liegendes Wachstum auf: die mittleren Z-Werte betragen -4,14 (SD = 2,22, Median = -3,72, Min = -9,2, Max = -0,7) bzw. - 3,40 (SD = 1,54, Median = -3,84, Min = -5,4, Max = -0,5).

Ausgehend vom angewandten individuellen Referenzbereich hatten 8 von 11 Patienten (72,7 %) zu Studienbeginn (Studie ENB-002-08) einen verminderten ALP-Spiegel. Ein Patient wurde bis nach Verabreichung der ersten AA-Dosis nicht auf ALP hin untersucht; aus diesem

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grund lag sein erstes Testergebnis über dem Normwert und er wurde aus dem PP-Set (Population gemäß Prüfplanvorgaben) ausgeschlossen.

Bei manchen Patienten waren die Höchstwerte für PPI erhöht, die Werte für PLP waren – in Übereinstimmung mit dem Einschlusskriterium – bei allen Patienten erhöht. Ein Patient wurde trotz eines Phosphatspiegels, der bei der Voruntersuchung unter dem normalen Bereich lag (was einen Verstoß gegen Zulassungskriterium 2 darstellt) in die Studie aufgenommen. Der Patient wurde aufgrund dieser wesentlichen Abweichung vom Prüfplan von der Analyse gemäß den Prüfplanvorgaben (PP-Analyse) ausgeschlossen.

Alle 11 (100,0 %) Patienten hatten Mutationen im TNSALP-Gen, die mit der Diagnose HPP übereinstimmen; die Mutationen wurden als compound heterozygot (10 Patienten) und homozygot (1 Patient) klassifiziert.

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-107: Medizinische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Körpersystem	Asfotase alfa (N = 11), n (%)
Patienten mit mindestens einer Vorgeschichte	11 (100,0)
Muskeln / Skelett	11 (100,0)
Lunge	11 (100,0)
Gastrointestinal	10 (90,9)
Kopf, Ohr, Auge, Nase, Hals (HEENT)	10 (90,9)
Metabolisch/ endokrinologisch	10 (90,9)
Renal/ Urinaltrakt	10 (90,9)
Hämatologisch	9 (81,8)
Neurologisch	4 (36,4)
Allergie	4 (36,4)
Kardiovaskulär	3 (27,3)
Dermatologisch	3 (27,3)
Hepatobiliär	3 (27,3)
Neoplastisch	1 (9,1)
Psychiatrisch	1 (9,1)
Reproduktion/ Genitalbereich	1 (9,1)
Immunologisch	0 (0,0)

Tabelle 4-108: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Parameter	Asfotase alfa (N = 11), n (%)
Deformation des Brustkorbs	
Ja	6 (54,5)
Nein	5 (45,4)
Vorgeschichte von Schwierigkeiten mit der Atmung (bis zum bzw. einschließlich Lungenversagen) ^a	
Ja	10 (90,9)
Nein	1 (9,1)
Krampfanfälle	
Ja	1 (9,1)
Nein	10 (90,9)
Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Gedeihstörungen, Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken	
Ja	10 (90,9)
Nein	1 (9,1)
Hoher/abnormaler Kalziumspiegel	
Ja	8 (72,7)
Nein	3 (27,3)
Nephrokalzinose	
Ja	8 (72,7)
Nein	3 (27,3)
Frakturen	
Ja	6 (54,5)
Nein	5 (45,4)
Kraniosynostose	
Ja	3 (27,3)
Nein	8 (72,7)
Die Krankengeschichte wurde sowohl in der Studie ENB-002-08 als auch in der Studie ENB-003-08 erhoben, die Daten der Studie ENB-003-08 werden hier präsentiert. Patient 002-03-01 hat die Studie ENB-002-08 abgebrochen, weshalb nur für die Studie ENB-002-08 die Krankengeschichte erhoben wurde.	
a: Die Anzahl der Patienten mit einer Vorgeschichte von Beeinträchtigungen der Atmung umfasste auch solche mit einer Lungenentzündung; Beatmung (ergänzende O ₂ -, CPAP-, BiPAP- oder invasive mechanische Beatmung); Tracheostomie; erhöhte Atmungsaktivität, Keuchen oder der subkostalen Retraktion; Atelektase; respiratorische Insuffizienz, Belastung und/oder Lungenversagen; Lungenhochdruck und chronische Lungenerkrankung.	

Bei 10 von 11 Patienten (91 %) waren Skelettanomalien auffällig, einschließlich verkürzter, verkrümmter Gliedmaßen, Osteopenie, Knochendemineralisation, metaphysäre und sonstige Befunde. Sechs Patienten (54,5 %) wiesen Deformitäten/rachitische Thoraxdeformitäten auf, sechs Patienten (54,5 %) hatten eine Vorgeschichte mit Frakturen. Vier Patienten (36,3 %) hatten Zahnbefunde (keine Zähne, frühzeitiger Zahnverlust, geringfügige Ossifikation der Zähne). Bei einem Patienten wurde auch eine Skoliose beobachtet, was mit bekannten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Komplikationen von HPP übereinstimmt. Kraniosynostosen wurden bei drei Patienten beobachtet. Übereinstimmend mit den Vorgeschichten der Skelettanomalien wurden bei 9 Patienten (81,8 %) Muskelschwächen und schwere Entwicklungsverzögerungen (typischerweise grobmotorisch und/oder feinmotorisch) beobachtet (siehe Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108).

Ärztliche Untersuchungen zu Studienbeginn bestätigten bei diesen Patienten den Schweregrad der Krankheit. Alle elf Patienten wiesen abnormale Befunde im muskuloskeletalen System auf. Acht Patienten (72,7 %) wiesen abnormale Befunde im Hinblick auf Hals, Nase, Ohren, Augen und Kopf (HEENT) sowie das Lungensystem auf. Auch Anomalien des Schädels traten bei Studienbeginn häufig auf, wobei sich bei 9 Patienten (81,8 %) neue Anomalien bildeten bzw. eine Veränderung bereits bestehender Anomalien vorlag. Weitere Ergebnisse der körperlichen Basisuntersuchung waren Muskelschwächen (Patienten 002-04-02, 002-05-01, 002-06-01, 002-06-01 und 002-10-02), verzögerte Entwicklung neuromotorische Fähigkeiten und ein disjunkulierter Blick (Patient 002-03-01), eine verzögerte motorische Entwicklung (Patient 002-04-02) und Zahnverlust (Patient 002-06-01-01). Zum Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung zu Baseline, besaßen die Patienten 002-02-01, 002-03-01, 002-05-01 und 002-08-01 entweder eine Nasensonde, ein Gastrostoma oder eine Jejunostomiekanüle.

Weitere wesentliche Befunde erstreckten sich auf folgende Körpersysteme: neurologisches System (4 Patienten; 36,4 %), dermatologisches System, gastrointestinales und metabolisches/endokrines System (je 3 Patienten; 27,3 %), hepatobiliäres (2 Patienten; 18,2 %) und hämatologisches System, sowie Befunde, die das renale System bzw. den Urinaltrakt betrafen (je 1 Patient; 9,1 %). 8 Patienten litten bei Studieneinschluss an einer rachitischen Verformung des Brustkorbs. Zu neuen Skelettanomalien zählten eine nicht spürbare Patella (Patient 002-03-01), Beugekontrakturen in beiden Knien sowie Veränderungen des Handgelenks (Ulnardeviation: Abspreizung der Finger in Richtung Außenseite der Hand) (Patient 002-09-02). Eine Neubildung und bereits vorhandene Frakturen lagen bei den Patienten 002-02-01 und 002-06-01 vor.

Studie ENB-010-10

Studiendesign

Tabelle 4-109 fasst das Studiendesign zusammen und stellt die Einschluss-/Ausschlusskriterien dieser Studie dar.

Tabelle 4-109: Studiendesign ENB-010-10

Studie	ENB-010-10
Titel	An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤ 5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP)
Studiendesign	Dies ist eine offene, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und PK von AA im Zusammenhang mit Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger. Patienten mussten perinatale/infantile HPP haben

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(definiert als erstmaliges Auftreten der HPP-Anzeichen/-Symptome vor dem 6. Lebensmonat und danach „infantile HPP“ genannt).
Therapiedauer	Die Patienten erhielten während der Verlängerung der Studie eine AA-Behandlung von bis zu 2116 Tagen. Im Vereinigten Königreich (UK) beträgt die Höchstdauer der fortgesetzten Patiententeilnahme 48 Monate.
Anzahl der Patienten	In der Studie befinden sich die Daten von 69 Patienten mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger, aus 22 Prüfzentren. Diese 69 Patienten stellen das Full Analysis Set (FA-Set) und die Sicherheitspopulation (Safety Set) dar. 57 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben (Per Protocol Set, PP-Set) aufgenommen.
Dosierungsplan	<p>Patienten wurden per Subkutaninjektion insgesamt 6 mg/kg/Woche AA verabreicht, nach Maßgabe des Prüfarztes oder Sponsors entweder sechsmal pro Woche 1 mg/kg AA oder dreimal pro Woche 2 mg/kg AA. Bei Veränderungen in Gewicht und/oder zur Verbesserung von Sicherheit und Wirksamkeit waren Dosiseinstellungen möglich. Letzteres war in folgenden Fällen möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine anhand von Röntgen und Laborwerten erkennbaren Verbesserungen nach 3 Monaten Behandlung mit konsistenter Dosierung, • Jederzeit, wenn bei einem Patient eine akute Verschlechterung des klinischen Zustandes beobachtet wurde, d.h. bei Notwendigkeit einer Intubation und Schwierigkeiten beim Aussetzen der mechanischen Beatmung, • Jederzeit bei Problemen mit der Verträglichkeit.
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1) Vor Durchführung der Studienverfahren muss ein Elternteil oder der/die gesetzliche/n Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorlegen und bereit sein, alle studienbezogenen Anforderungen einzuhalten. 2) Dokumentierte Diagnose von HPP anhand von: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtserum-ALP unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs für diese Altersgruppe • Plasma-PLP über oberem Grenzwert des Normalbereichs (außer bei Gabe von Pyridoxin, z.B. bei Krampfanfällen) • Radiologische Befunde charakterisiert durch: ausgeweitete, ausgefranste Metaphysen, schwere, generalisierte Osteopenie, verbreiterte Wachstumsfugen, Bereiche der Radioluzenz oder Sklerose • Zwei oder mehr der folgenden HPP-bezogenen Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anamnese oder aktuelles Vorliegen einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur oder einer verzögerten Frakturheilung ○ Nephrokalzinose oder Vorgeschichte eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels ○ Funktionelle Kraniosynostose ○ Beeinträchtigung der Atmung oder rachitischer Brustkorb ○ Vitamin B6-bedingte Anfälle ○ Gedeihstörung 3) Auftreten von Symptomen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat 4) Chronologisches Alter (oder angepasstes Alter bei Frühgeburten in oder nach der 37. Schwangerschaftswoche) von 5 Jahren oder jünger 5) Ansonsten nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors medizinisch stabil
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinisch relevante Krankheit, die die Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors ausschließt, z.B. Hepatitis C, HIV, Hepatitis B. 2. Serum-Kalzium- oder Phosphat Spiegel unter Normalniveau 3. Aktuelle Evidenz einer behandelbaren Form von Rachitis 4. Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten 5. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der AA-Therapie

	<p>6. Derzeitige Registrierung in sonstigen Studien im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation)</p> <p>7. Unverträglichkeit gegenüber dem Prüfpräparat oder einer der Hilfsstoffe</p> <p>8. Vorherige Teilnahme an derselben Studie</p> <p>9. Familienverwandte des Prüfarztes</p>
Zielsetzung	Die umfassenden Studienziele bestanden in der Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von AA bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von ≤ 5 Jahren.
Primäre Studienziele	<p>Untersuchung der folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekt der AA-Therapie auf Skelettmanifestationen von HPP, gemessen mithilfe von Röntgenbildern, unter Heranziehung der qualitativen RGI-C-Skala für alle behandelten Patienten • Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Subkutaninjektionen von für alle behandelten Patienten
Sekundäre Studienziele	<p>Evaluierung der folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekt der Behandlung mit AA auf Skelettmanifestationen der HPP auf Basis von Röntgenaufnahmen unter Verwendung der RSS-Skala • Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht mechanisch beatmet wurden, der prozentuale Anteil der lebenden und beatmungsfreien Patienten nach Behandlung mit AA im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe • Beatmungsfreies Überleben • Effekt der Behandlung mit AA auf die respiratorische Funktion, gemessen anhand von Beatmungsstatus, Zeit mit Atmungsunterstützung (inklusive Zeit mit Beatmung oder zusätzlichem Sauerstoff), Beatmungsfrequenz oder Sauerstoffvolumen, Beatmungsdrücken und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration für alle behandelten Patienten • Effekt der Behandlung mit AA auf das körperliche Wachstum, gemessen anhand von Körpergewicht, Länge, Spannweite der Arme, Kopfumfang und Brustumfang für alle behandelten Patienten • Effekt der Behandlung mit AA auf Zahnverlust für alle behandelten Patienten • Pharmakokinetische Eigenschaften von AA • Effekt von AA auf Plasma-PPi und Plasma-PLP
Explorative Ziele	<p>Evaluierung der Wirkung von AA auf folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grobmotorische, feinmotorische und kognitive Entwicklung, gemessen mithilfe von BSID-III, PDMS-2, und/oder BOT-2, abhängig von Alter und funktionellen Fähigkeiten des Patienten • Grobmotorische Entwicklung, dokumentiert mithilfe der vom Sponsor entwickelten Checkliste der Meilensteine für Grobmotorik
Statistische Methoden	<p>Die Populationen für die Analyse umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtgruppe (FA) – umfasst alle Patienten, die mindestens drei Monate lang mit AA behandelt wurden; behandelte Patienten, die die Therapie abbrachen, wurden ungeachtet der Therapiezeitdauer berücksichtigt. • Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) – umfasst alle Patienten der Gesamtgruppe, bei denen es zu keinen wesentlichen Abweichungen vom Prüfplan kam, die den Therapieeffekt potenziell hätten beeinflussen können. • Sicherheitspopulation – umfasst alle Patienten, denen Asfotase alfa verabreicht wurde, ungeachtet der Tatsache, ob sie der Nachbeobachtung verloren gingen (Lost-to-follow-up-Patienten) oder aus der Studie ausschieden. Bei den Sicherheitsanalysen wurde keine Imputation durchgeführt

Studienpatienten

In der Studie ENB-010-10 wurden Kinder im Alter bis 5 Jahre untersucht, bei denen die Symptome der HPP vor dem 6. Lebensmonat begonnen hatten. Abbildung 4-13 fasst Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten in Studie ENB-010-10 zusammen.

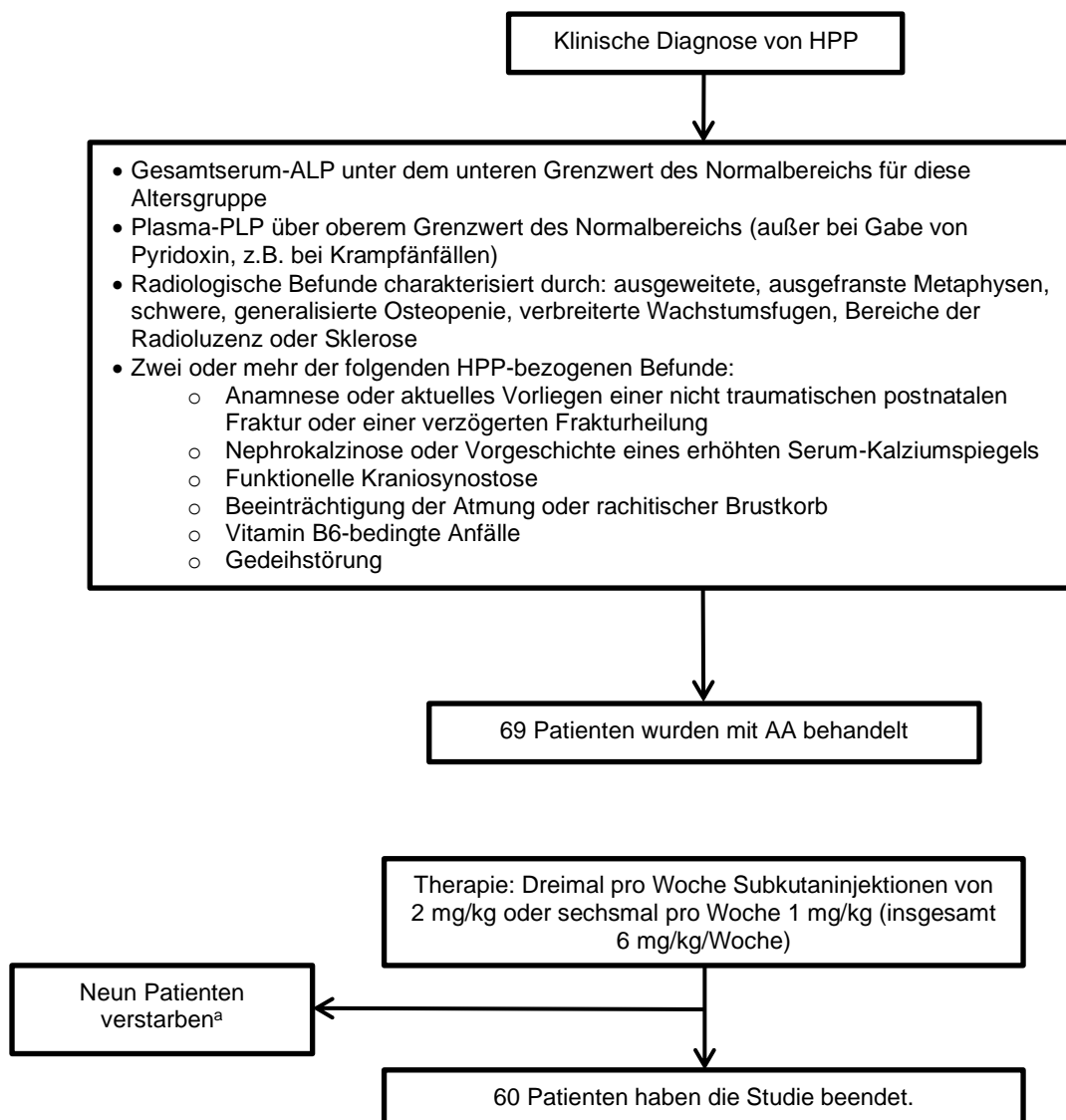


Abbildung 4-13: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-010-10

a: Ein Patient hatte unmittelbar vor Verabreichung der ersten Dosis Anfälle, die durch hypoxische Schübe kompliziert wurden. Der Patient wurde nach zwei AA-Dosen mit familiärem und medizinischem Konsens aus der Studie genommen. Der Patient verstarb weniger als eine Woche später an „Atemversagen und Hirntod“ (nicht im Zusammenhang mit AA). Ein zweiter Patient starb an Studientag 436 an Herzstillstand, den der Prüfarzt als nicht mit dem Studienpräparat im Zusammenhang stehend einstufte. Ein dritter, vierter und fünfter Patient starb an Herzstillstand. Ein Patient starb an schweren unerwarteten Ereignissen, die nicht im Zusammenhang mit dem Studienpräparat standen. Ein Patient verstarb an Multiplen Organversagen, Ein Patient verstarb an Atemstillstand. Ein Patient verstarb an Mutliplen Symptomen der HPP. Alle Todesursachen waren unabhängig des Studienpräparats, die Todesursache von Patient 010–19–01, wurde als möglicherweise abhängig vom Präparat eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-110: Demographische Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ENB-010-10 (FA-Set)

Eigenschaft Variable und Statistik	Asfotase alfa (N = 69)
Alter (in Wochen)	
Mittelwert (Standardabweichung (SD))	113,42 (108,912)
Median (Min; Max)	69,14 (0,1; 312,1)
Geschlecht	
männlich – n (%)	33 (47,8)
Weiblich – n (%)	36 (52,2)
Ethnie	
Asiatisch – n (%)	7 (10,1)
Kaukasisch – n (%)	54 (78,3)
Andere – n (%)	3 (4,3)
Beatmungsstatus zum Zeitpunkt der Baseline	
Keine Beatmung – n (%)	45 (65,2)
Zusätzliches O ₂ – n (%)	6 (8,7)
CPAP – n (%)	4 (5,8)
Mechanische Beatmung – n (%)	13 (18,8)
Sonstige – n (%) ^a	1 (1,4)
Z-Wert zum Zeitpunkt der Baseline Körpergröße (n = 67)	
Mittelwert (SD)	-3,2 (2,06)
Median (Min; Max.)	-2,7 (-10; 1)
Z-Wert zum Zeitpunkt der Baseline Gewicht (n = 68)	
Mittelwert (SD)	-3,2 (3,34)
Median (Min; Max.)	-2,5 (-24; 0)
RSS-Wert zum Zeitpunkt der Baseline (n = 67)	
Mittelwert (SD)	4,72 (3,217)
Median (Min; Max.)	4,00 (0,0; 10,0)
PPi zum Zeitpunkt der Baseline (in µM) (n = 65)^b	
Mittelwert (SD)	6,851 (2,3654)
Median (Min; Max.)	6,250 (2,72; 13,33)
PLP zum Zeitpunkt der Baseline (in ng/ml) (n = 60)^c	
Mittelwert (SD)	3143,5 (5964,35)
Median (Min; Max.)	520,5 (48, 24600)
Mutationsstatus	
Genetische Mutationen – n (%)	36 (52,2)
^a Ein Patient erhielt zum Zeitpunkt der Baseline eine nicht-invasive nasale CPAP	

^b Normaler PPI-Referenzbereich = 1,33 bis 5,71 μM

^c Normaler PLP-Referenzbereich = 11,76 bis 68,37 ng/mL

Tabelle 4-110 fasst die demographischen Daten und sonstige Baseline-Charakteristika der Patienten dieser Studie zusammen. Die Patienten dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung durchschnittlich 113,42 Wochen alt (von 0 bis 312 Wochen). 24 von 69 Patienten (34,8 %) erhielten zum Zeitpunkt der Baselinemessung eine supportive Beatmung. Von diesen waren 13 zum Zeitpunkt der Baseline auf eine mechanische Beatmung angewiesen (18,8 %) im Rahmen einer invasiven mechanischen Beatmung. Sechs Patienten (8,7 %) erhielten zusätzlichen Sauerstoff.

Der durchschnittliche RSS-Wert (SD) lag zum Zeitpunkt der Baseline bei 4,72 (3,217), was auf eine mittelschwere Rachitis schließen ließ und sich mit einer zugrundeliegenden HPP-Diagnose vereinbaren lässt. Die Patienten wiesen auch eine unterdurchschnittliche Körpergröße und ein unterdurchschnittliches Gewicht auf. Dieser Umstand ist auf eine Gedeihstörung zurückzuführen, die ebenfalls ein typisches Symptom bei HPP darstellt. Die mittleren Z-Werte (SD) für Körpergröße und Gewicht lagen zum Zeitpunkt der Baseline bei -3,2 (2,06) und -3,2 (3,34). Die PPI- und PLP-Spiegel, die beide ein TNSALP-Substrat darstellen, waren erwartungsgemäß erhöht. Der PPI-Spiegel lag im Mittelwert (SD) zum Zeitpunkt der Baseline bei 6,851 (2,3654) μM , während die Normwerte zwischen 1,33 und 5,71 μM liegen. Der PLP-Spiegel lag im Mittelwert (SD) zu Baseline bei 3143,5 (5964,35) ng/mL, während die Normwerte zwischen 11,76 und 68,37 ng/mL liegen. Bei 62 von 69 Patienten (89,9 %) waren Mutationen im TNSALP-Gen bekannt, die mit einer Diagnose von HPP übereinstimmen.

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-111: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Alle eingeschlossenen Patienten (N = 69)
Alter zu Symptombeginn (Monate)	
Mittelwert (SD)	1,49 (1,642)
Median (Min; Max)	1,00 (0,0; 5,5)
Beginn der HPP zwischen 0 - < 6 Monaten – n (%)	69 (100,0)
Deformation des Brustkorbs – n (%)	58 (84,1)
Vorgeschichte von Beeinträchtigung der Atmung (bis einschließlich Lungenversagen) ^a – n (%)	46 (66,7)
Krampfanfälle	17 (24,6)
Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Essen/Schlucken	60 (87,0)
Erhöhter Serum-Kalziumspiegel	61 (88,4)
Nephrokalzinose	37 (53,6)
Frakturen (einschließlich vertebrale Frakturen) und/oder verzögerte Frakturheilung	21 (30,4)

a: Beeinträchtigungen der Atmung umfasste auch solche Symptome, die die Einrichtung von Maßnahmen zur Unterstützung der Atmung erfordern, die Medikamente zur Behandlung von Symptomen erfordern und/oder mit anderen Atemwegskomplikationen (z.B. Lungenentzündung, Atemwegsinfektion) verbunden sind.

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Anzeichen/Symptome der HPP lag im Durchschnitt bei 1,49 Monaten (1,642) (siehe Tabelle 4-111). Wie es bei einer im frühen Kindesalter auftretenden HPP zu erwarten war, wies die Anamnese der meisten Patienten Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme (Gedeihstörungen), Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme/beim Schlucken (87,0 %), eine abnormal geformte Brustform (84,1 %) und Atembeschwerden (66,7 %) auf. Bei etwa einem Viertel der Patienten wurden auch Krampfanfälle in der Anamnese notiert (24,6 %), bei einem Drittel der Patienten waren Frakturen zu verzeichnen (30,4 %). Erhöhte Kalziumspiegel und Nephrokalzinosen traten ebenfalls häufig auf, in 88,4 % bzw. 53,6 % der Fälle.

Studie ENB-006-09 und weiterführende Studie ENB-008-10

Studiendesign

Tabelle 4-112 fasst die Konzeption der Studie zusammen und stellt die Einschluss-/Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie dar.

Tabelle 4-112: Studiendesign Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Studie	ENB-006-09	ENB-008-10
Titel	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP).	Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP).
Versuchsdesign	ENB-006-09 war eine 24-wöchige, randomisierte, internationale, multizentrische, offene Phase II-Studie mit variabler Dosierung.	ENB-008-10 war eine offene, weiterführende Studie der AA-Behandlung von 12 Patienten, die im Rahmen der klinischen Studie ENB-006-09 eine AA-Behandlung erhielten und die Studie abschlossen.
Dauer der Behandlung	6 Monate (24 Wochen)	mindestens 72 Monate AA-Behandlung
Patientenanzahl	13 Patienten	12 Patienten schlossen ENB-006-09 ab und nahmen an ENB-008-10 teil.
	Sechzehn (16) historische Kontrollpatienten, die einer natürlichen historischen Datenbank von Patienten mit HPP des Shriner's Kinderkrankenhauses in St. Louis, Missouri, entnommen wurden. Aufgrund der Seltenheit der HPP diente diese historische Patienten als Kontrollgruppe für die Beurteilung von skelettalen Manifestationen anhand von Röntgenaufnahmen.	

	Alle 13 mit AA behandelten Patienten (100,0 %) wurden in das Full Analysis Set (FA-Set) und die Sicherheitspopulation (Safety Set) aufgenommen; 10 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben (Per Protocol Set, PP-Set) aufgenommen.	
Dosierung	Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen für den Erhalt subkutaner Injektionen von 2 bzw. 3 mg/kg Asfotase alfa dreimal pro Woche (insgesamt 6 bzw. 9 mg/kg/Woche) randomisiert.	In der weiterführenden Studie erhielten alle Patienten über einen Zeitraum von 3 bis 9 Monaten zunächst 3 mg/kg/Woche Asfotase alfa. Im Rahmen von Änderung 4 des Prüfplans ENB-008-10 vom 01. Feb. 2011 erhielten alle Patienten in der Erweiterungsstudie 6 mg/kg/Woche, wobei je nach Ermessen des Prüfarztes dreimal wöchentlich 2 mg/kg oder sechsmal wöchentlich 1 mg/kg verabreicht wurden. Änderungen der Dosierung konnten aufgrund von Gewichtsänderungen und/oder mangelnder Effizienz oder aus Sicherheitsgründen vorgenommen werden.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Studienverfahren musste ein Elternteil oder der/die gesetzliche/n Vertreter eine Einverständniserklärung vorlegen • Patienten im Alter von ≥ 5 und ≤ 12 Jahren, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses offene Wachstumslinien aufwiesen. • Tanner-Stadium von ≤ 2, welches die Vorpubertät anzeigt • Anhand folgender Anzeichen dokumentierte HPP-Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorliegen einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis auf den Röntgenaufnahmen des Skeletts. ○ Serum-ALP-Aktivität unter dem altersadjustierten Normalbereich ○ Plasma-PLP-Spiegel mindestens doppelt so hoch wie die Obergrenze des Normalbereichs • 25-Hydroxy-[25-OH]-Vitamin D-Spiegel des Blutserums ≥ 20 ng/ml • Fähigkeit des Patienten und seiner Eltern bzw. des Elternteils oder seines(r) gesetzlichen Vertreter(s), die Anforderungen des Studienplans zu erfüllen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient muss Studie ENB-006-09 auf zufriedenstellende Art und Weise abgeschlossen haben (nach Meinung des Sponsors und Prüfarztes) • Der Elternteil oder sonstige gesetzliche Vertreter des Patienten legte vor Beginn der Studienverfahren eine schriftliche Einverständniserklärung vor. • Der Elternteil oder sonstige gesetzliche Vertreter des Patienten war bereit, den Studienanforderungen Folge zu leisten.
	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Patienten der historischen Kontrollgruppe mussten im Alter von 5 bis 12 Jahren erstellte Röntgenaufnahmen mit erkennbarer HPP-assoziiertes Rachitis vorliegen. 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Von jedem historischen Kontrollpatient mussten mindestens zwei Röntgenserien vorliegen (bilaterale posteroantere Ansichten der Hände/Handgelenke und bilaterale anteroposteriore Ansichten der Knie). Diese mussten mindestens in einem Abstand von 6 Monaten und maximal 26 Monat erstellt worden sein. • Alle historischen Kontrollpatienten mussten dokumentierte verminderte Serum-ALP-, erhöhte Plasma-PLP- und normale Serum-Kalzium- und Phosphor-Werte aufweisen. 		
Ausschlusskriterien	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Sensitivität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats • Ein medizinischer Zustand, eine schwere interkurrente Erkrankung oder ein ein sonstiger Umstand, der mit den Anforderungen der Studie laut Meinung des Prüfarztes erheblich interferieren könnte, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Aktivitäten der Nachbeobachtung • Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb eines Zeitraumes von 1 Monat vor Beginn der Verabreichung des Arzneimittels der Studie • Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltet. • Serum-Kalzium- oder Phosphatspiegel liegen unter dem für diese Altersgruppe üblichen Normalbereich • Vorliegen einer behandelbaren Form von Rachitis • Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten • Knochenfraktur oder orthopädische Operation innerhalb der letzten 12 Monate, die nach Meinung des Untersuchenden die Fähigkeit der Patienten, die Anforderungen der Studie zu erfüllen, beeinträchtigen könnten. • Vorliegen einer angeborenen Fehlbildung, die nicht mit HPP in Verbindung gebracht werden kann </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient litt an einer klinisch relevanten Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme ausschloss. • Behandlung mit einem anderen, noch nicht zugelassenen Arzneimittel als AA • Frühere Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltetete. </td> </tr> </table> <p>Die historischen Kontrollpatienten durften in der Vergangenheit nicht mit Biophosphonaten oder einer Knochenmarkstransplantation behandelt worden sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Sensitivität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats • Ein medizinischer Zustand, eine schwere interkurrente Erkrankung oder ein ein sonstiger Umstand, der mit den Anforderungen der Studie laut Meinung des Prüfarztes erheblich interferieren könnte, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Aktivitäten der Nachbeobachtung • Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb eines Zeitraumes von 1 Monat vor Beginn der Verabreichung des Arzneimittels der Studie • Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltet. • Serum-Kalzium- oder Phosphatspiegel liegen unter dem für diese Altersgruppe üblichen Normalbereich • Vorliegen einer behandelbaren Form von Rachitis • Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten • Knochenfraktur oder orthopädische Operation innerhalb der letzten 12 Monate, die nach Meinung des Untersuchenden die Fähigkeit der Patienten, die Anforderungen der Studie zu erfüllen, beeinträchtigen könnten. • Vorliegen einer angeborenen Fehlbildung, die nicht mit HPP in Verbindung gebracht werden kann 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient litt an einer klinisch relevanten Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme ausschloss. • Behandlung mit einem anderen, noch nicht zugelassenen Arzneimittel als AA • Frühere Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltetete.
<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Sensitivität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats • Ein medizinischer Zustand, eine schwere interkurrente Erkrankung oder ein ein sonstiger Umstand, der mit den Anforderungen der Studie laut Meinung des Prüfarztes erheblich interferieren könnte, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Aktivitäten der Nachbeobachtung • Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb eines Zeitraumes von 1 Monat vor Beginn der Verabreichung des Arzneimittels der Studie • Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltet. • Serum-Kalzium- oder Phosphatspiegel liegen unter dem für diese Altersgruppe üblichen Normalbereich • Vorliegen einer behandelbaren Form von Rachitis • Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten • Knochenfraktur oder orthopädische Operation innerhalb der letzten 12 Monate, die nach Meinung des Untersuchenden die Fähigkeit der Patienten, die Anforderungen der Studie zu erfüllen, beeinträchtigen könnten. • Vorliegen einer angeborenen Fehlbildung, die nicht mit HPP in Verbindung gebracht werden kann 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient litt an einer klinisch relevanten Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme ausschloss. • Behandlung mit einem anderen, noch nicht zugelassenen Arzneimittel als AA • Frühere Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltetete. 		

Ziel	Die Gesamtziele der Studie lagen in der Auswertung der Effizienz, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Asfotase alfa bei Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren (jeweils inklusiv), die an HPP litten.	
Primäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Wirksamkeit von AA bei der Behandlung einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis (festgestellt anhand von Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie) mittels RGI-C-Bewertung im Vergleich zu historischen Kontrollen. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von dreimal wöchentlich subkutan verabreichter AA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der langfristigen Verträglichkeit von subkutan verabreichter AA • Bestimmung des Anteils der mit AA behandelten Patienten, deren Röntgenbilder anhand des RGI-C-Wertes eine Veränderung des Rachitis-Schweregrads von der Baseline der Studie ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10 anzeigen
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Veränderung der Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie • Bestimmung der Änderung der Körpergröße (z-Werte) • Bestimmung der Pharmakokinetik von AA • Bestimmung der Veränderung der Biomarker, die die Aktivität von AA messen, gemessen anhand von PPi und PLP • Vergleich von Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von zwei unterschiedlichen Dosen AA 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der langfristigen Pharmakokinetik von subkutan verabreichter AA • Evaluierung der Wirkung von subkutan verabreichter AA auf die Reduktion von PPi und PLP • Bestimmung der Wirkung von subkutan verabreichter AA auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körpergröße (z-Werte) ○ Gehfähigkeit, gemessen anhand der Ergebnisse des 6MWT ○ Grobmotorische Funktion gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2 ○ Muskelkraft, gemessen anhand des HHD ○ BMI und Armspannweite (z-Werte) ○ Mineraleichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand von DXA ○ Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand von POSNA PODCI und CHAQ
Explorative Ziele	<p>Bewertung bzw. Bestimmung der Wirkung von AA auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht und Kopfumfang (z-Werte) • Mineraleichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand von DXA • Osteopenie des Kiefers (Panorama-Aufnahmen) • Gehfähigkeit und kardiovaskuläre Ausdauer anhand der Ergebnisse 	Keine explorativen Ziele

	<p>des 6MWT mit Energieverbrauchsindex (EEI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskelstärke, gemessen anhand der Ergebnisse des HHD • Grobmotorische Funktion, gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2 • Lungenfunktion, gemessen anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC) • Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand der Ergebnisse von POSNA PODCI und CHAQ • Unterschiede zwischen den beiden AA-Dosen hinsichtlich aller Wirksamkeitsparameter 	
Statistische Methoden	<p>Die Populationen für die Analyse umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FA-Set): Alle Patienten, für die eine schriftliche Einverständnis vorlag und die in Studie ENB-006-09 randomisiert wurden sowie, soweit angemessen, alle historischen Kontrollpatienten (ITT-Population); • Per Protocol Set (PP-Set): Alle Patienten, die in beiden Studien mit AA behandelt wurden und bei denen keine groben Abweichungen vom Protokoll dokumentiert wurden, die den Behandlungseffekt potenziell beeinflussen könnten. Soweit angemessen beinhaltete diese Analysepopulation auch die historischen Kontrollpatienten. • Sicherheitspopulation (Safety Set): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis AA erhalten haben; • Extensionssicherheitspopulation (Extension Safety Set): Alle Patienten, die in der Studie ENB-008-10 mindestens eine Dosis AA erhalten haben. <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für das FA-Set durchgeführt und beinhalteten, wo möglich, den Vergleich mit der historischen Kontrollgruppe.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse der kombinierten Daten der Studien ENB-006-09/008-10 vergleicht die RGI-C-Werte zwischen der kombinierten AA-Behandlungsgruppe und den historischen Kontrollpatienten mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Zusätzlich wurden die Verschiebung des Mittelwertes und das 95 %-KI zwischen der kombinierten AA-Behandlungsgruppe und den historischen Kontrollpatienten mittels Hodges-Lehman-Sen-Schätzung und den Moses-KI-Grenzen ermittelt. Wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war und der Hodges-Lehman-Sen-Schätzer zugunsten von AA ausfiel, wurde Überlegenheit von AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf angenommen. Außerdem wurde eine Responder-Analyse anhand der RGI-C-Werte durchgeführt. Dabei waren alle Patienten Responder, die in den Wochen 24 und 48 einen RGI-C-Wert von +2 oder höher aufwiesen.</p>	

Studienpatienten

In der Studie ENB-006-09/008-10 wurden Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren untersucht, bei denen die Wachstumsfugen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses geöffnet waren. Abbildung 4-14 fasst Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten in Studie ENB-006-09/008-10 zusammen.

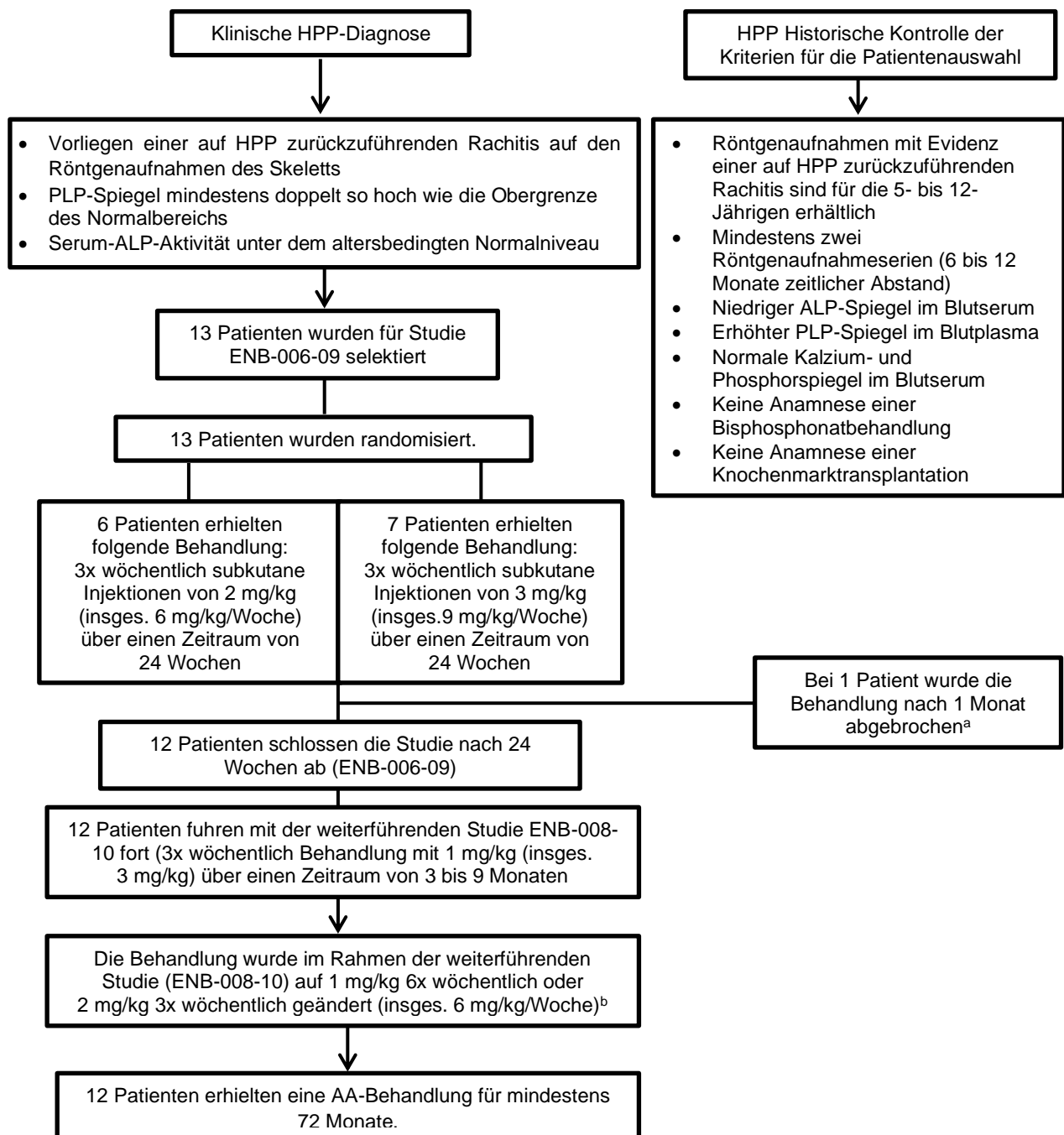


Abbildung 4-14: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-006-09/ENB-008-10

a: Aufgrund einer vorab geplanten wahlweisen Skolioseoperation.

b: Die Dosierung wurde in der Protokolländerung 4 vom 01. Februar 2011 revidiert.

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-113: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter	Statistik/ Kategorie	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase alfa 2 mg/kg (N = 6)	Asfotase alfa 3 mg/kg (N = 7)	Asfotase alfa Kombiniert (N = 13)
Alter (in Jahren) bei der Aufnahme	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	6,0 (1,78)	8,4 (2,21)	9,1 (2,33)	8,8 (2,21)
	Median	5,5	8,1	10,0	8,6
	Min; Max	4; 11	6; 12	6; 12	6; 12
Altersgruppe bei Studieneinschluss	Kinder (zwischen 2 und 11 Jahren)	16 (100,0)	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
	Jugendliche (zwischen 12 und 17 Jahren)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Geschlecht, n (%)	Männlich	11 (68,8)	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
	Weiblich	5 (31,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Ethnische Herkunft, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch	NA	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch		5 (83,3)	7 (100,0)	12 (92,3)
Ethnie, n (%)	Kaukasisch		6 (100,0)	6 (85,7)	12 (92,3)
	Sonstige		0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
HPP-Phänotyp, n (%)	Infantil (<6 Monate)	7 (43,8)	3 (50,0)	2 (28,6)	5 (38,5)
	Juvenil (≥6 Monate bis 18 Jahre)	9 (56,3)	3 (50,0)	5 (71,4)	8 (61,5)
	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	7,4 (9,49)	10,8 (8,66)	10,3 (5,99)	10,5 (7,02)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Statistik/ Kategorie	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase alfa 2 mg/kg (N = 6)	Asfotase alfa 3 mg/kg (N = 7)	Asfotase alfa Kombiniert (N = 13)
Alter (in Monaten) beim Auftreten der ersten HPP-Symptome	Median	6,0	8,5	12,0	12,0
	Min; Max	0; 40	1; 22	1; 17	1; 22
Tanner-Stadium, n (%)	1	NA	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Körpergröße zur Baseline (Z-Score)	n	–	6	7	13
	Mittelwert (SD)	–	–2,25 (2,301)	–1,68 (1,423)	–1,94 (1,818)
	Median	–	–1,30	–1,26	–1,26
	Min; Max	–	–6,6; –0,6	–3,8; –0,0	–6,6; –0,0
Körpergewicht zur Baseline (Z-Score)	n	–	6	7	13
	Mittelwert (SD)	–	–2,63 (2,767)	–0,80 (1,736)	–1,64 (2,365)
	Median	–	–1,52	–0,96	–1,21
	Min; Max	–	–8,2; –1,0	–3,5; 2,3	–8,2; 2,3
Baseline-RSS	n	NA	6	7	13
	Mittelwert (SD)		2,67 (1,966)	2,86 (0,556)	2,77 (1,333)
	Median		2,25	3,00	3,00
	Min; Max		0,5; 6,0	2,0; 3,5	0,5; 6,0
Baseline-PPi (µM) Referenzbereich: < 0.75–5.71 µM; (Min, Max; je nach Alter unterschiedlich)	n	NA	6	7	13
	Mittelwert (SD)		4,573 (0,6658)	5,390 (1,0805)	5,013 (0,9736)
	Median		4,585	5,450	4,860
	Min; Max		3,74; 5,48	4,13; 6,96	3,74; 6,96
Baseline-PLP (ng/mL) Referenzbereich: 5.74–61.15 ng/mL	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	322,84 (177,686)	217,45 (163,835)	211,83 (98,364)	214,42 (126,611)
	Median	327,54	184,50	245,00	218,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Statistik/ Kategorie	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase alfa 2 mg/kg (N = 6)	Asfotase alfa 3 mg/kg (N = 7)	Asfotase alfa Kombiniert (N = 13)
	Min; Max	85,0; 726,0	76,2; 527,0	84,3; 333,0	76,2; 527,0
Alkalische Phosphatase (U/L)-Referenzbereich der Baseline: 51–385 U/L; (Min, Max; je nach Alter unterschiedlich)	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	28,3 (12,46)	45,0 (14,99)	47,3 (12,89)	46,2 (13,35)
	Median	24,0	43,5	49,0	49,0
	Min; Max	15; 62	29; 68	27; 65	27; 68
Kalzium (mmol/L)- Referenzbereich der Baseline: 2.1–2.57 mmol/L	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	2,495 (0,0997)	2,513 (0,1025)	2,479 (0,0921)	2,495 (0,0946)
	Median	2,515	2,510	2,450	2,500
	Min; Max	2,35; 2,78	2,37; 2,67	2,40; 2,64	2,37; 2,67
Phosphat (mmol/L)- Referenzbereich der Baseline: 1.03–1.97 mmol/L	n	16	6	7	13
	Mittelwert (SD)	2,021 (0,1650)	2,067 (0,2101)	2,047 (0,1572)	2,056 (0,1757)
	Median	2,050	2,015	2,030	2,030
	Min; Max	1,78; 2,29	1,78; 2,36	1,81; 2,32	1,78; 2,36
Zurückgelegte Gehdistanz der Baseline (in Prozent der normalen vorhergesagten Strecke), n (%)	< 25 %	NA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥ 25 % bis ≤ 75 %		5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
	< 75 %		1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppen-Spalte. Die Z-Werte für Körpergröße und -gewicht basieren auf den CDC 2000-Wachstumstabellen.					

Mit Asfotase alfa behandelte Patienten

Die 11 männlichen und zwei weiblichen (N = 13) Studienteilnehmer der Studie ENB-006-09 waren zu Behandlungsbeginn 6 bis 12 Jahre alt (Mittelwert = 8,8, SD = 2,2) (siehe Tabelle 4-113). Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten der HPP-Symptomatik lag bei 12 Monaten (von 1 bis 22 Monaten). Fünf Patienten hatten eine im frühkindlichen Alter aufgetretene HPP (dabei treten Anzeichen/Symptome per Definition im Alter von unter 6 Monaten auf) und 8 Patienten hatten eine juvenile, also im Kindheitsalter aufgetretene HPP (HPP-Anzeichen/Symptome zwischen 6 Monaten und unter 18 Jahren). Die Patienten wiesen außerdem im Durchschnitt relativ zur gesunden gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen Minderwuchs und Untergewicht auf.

Die TNSALP-Genmutationsanalyse wurde bei allen 13 eingeschriebenen Patienten durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (11/13 Patienten) wurden als „compound heterozygot“ klassifiziert. Der Patient 006-01-04 war heterozygot für eine vermutlich dominant vorliegende Mutation. Für den Patienten 006-02-03 wurde keine nachweisbare krankheitsverursachende Mutation festgestellt.

Historische Kontrollgruppe

Die historische Kontrollgruppe umfasste 11 männliche und fünf weibliche Patienten. Die Patienten der historischen Kontrollgruppe waren mit einem durchschnittlichen Alter von 6,0 Jahren (SD = 1,8) bei der ersten Untersuchung etwas jünger als die Patienten in der Behandlungsgruppe und wiesen höhere PLP- und niedrigere ALP-Spiegel als die Patienten in Behandlung auf. Dabei waren die übrigen demographischen Eigenschaften ähnlich zu denen der mit AA behandelten Patienten der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 (siehe Tabelle 4-113). Sieben Patienten hatten eine im frühkindlichen Alter aufgetretene HPP (infantile HPP) und neun Patienten hatten eine in der Kindheit aufgetretene HPP (juvenile HPP).

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-114: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte – Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Krankheitsgeschichte, n (%)	Asfotase Alfa 2 mg/kg (n = 6)	Asfotase Alfa 3 mg/kg (n = 7)	Asfotase Alfa Kombiniert (n = 13)
Knochen			
Abnormal geformte Brust	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Abnormal geformter Kopf (Schädel)	3 (50,0)	1 (14,3)	4 (30,8)
Knochenschmerzen von ausreichender Schwere, um die Aktivität einzuschränken	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Knochenschmerzen von ausreichender Schwere, um die Behandlung mit	4 (66,7)	1 (14,3)	5 (38,5)

Krankheitsgeschichte, n (%)	Asfotase Alfa 2 mg/kg (n = 6)	Asfotase Alfa 3 mg/kg (n = 7)	Asfotase Alfa Kombiniert (n = 13)
Schmerzmitteln notwendig zu machen			
Gebogene Arme (Rachitis in den Armen)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (15,4)
Gebogene Beine (Rachitis in den Beinen)	2 (33,3)	3 (42,9)	5 (38,5)
Frakturen, die nicht abheilen	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
X-Beine	5 (83,3)	5 (71,4)	10 (76,9)
Pseudofrakturen	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Frakturen, die nicht abheilen	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Dental/oral			
Schwierigkeiten beim Essen/Schlucken	4 (66,7)	2 (28,6)	6 (46,2)
Übermäßige Karies	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (30,8)
Vorzeitiger Zahnverlust	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Zahnabszess	2 (33,3)	1 (14,3)	3 (23,1)
Entwicklung			
Verzögertes Sprechen	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (15,4)
Verzögertes Laufen	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Krampfanfälle	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Gelenk			
Extrem flexible Gelenke (Hypermobilität)	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Gelenkschmerzen (Nacken, Schultern, Ellbogen, Handgelenk, Hüfte, Knie, Knöchel)	4 (66,7)	2 (28,6)	6 (46,2)
Gelenkschwellung	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Muskeln			
Muskelschmerzen	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Muskelschwäche	5 (83,3)	3 (42,9)	8 (61,5)
Ungewöhnlicher Gang oder Art zu gehen/rennen	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Sonstiges			
Hohe Kalziumspiegel im	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (30,8)

Krankheitsgeschichte, n (%)	Asfotase Alfa 2 mg/kg (n = 6)	Asfotase Alfa 3 mg/kg (n = 7)	Asfotase Alfa Kombiniert (n = 13)
Blut			
Hohe Phosphatspiegel im Blut	3 (50,0)	4 (57,1)	7 (53,8)
Pulmonal			
Pneumonie	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (23,1)
Renal			
Nephrokalzinose	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Operationen			
Muskelbiopsie	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Sonstige Operationen	2 (33,3)	1 (14,3)	3 (23,1)
Schädeloperation	2 (33,3)	1 (14,3)	3 (23,1)
Klammern der Wachstumsfugen	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppen-Spalte.			

Die mit AA behandelten Patienten der Studie ENB-006-09/008–10 wiesen eine medizinische und operative Krankheitsgeschichte auf, die Komplikationen der HPP abbildet (siehe Tabelle 4-114). So hatte die Mehrheit der Patienten Manifestationen der HPP der Knochen und Muskeln. Zum Zeitpunkt der Baselinemessung wurde für die Mehrzahl der Patienten in der Anamnese angegeben, dass ein ungewöhnliches Gangbild (100 %), vorzeitiger Zahnverlust (100 %), eine verzögertes Laufen (84,6 %), Genua valga (76,9 %) und Muskelschwächen (61,5 %) sowie ein hoher Phosphorspiegel (53,8 %) vorlagen. Zusätzlich wies knapp die Hälfte der Patienten (46,2 %) eine Anamnese auf, in der eine abnormale Brustform, Knochenschmerzen (schwer genug, um Aktivitäten einzuschränken), Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme/beim Schlucken und Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Hypermobilität (extreme Beweglichkeit der Gelenke), Gelenk- und Muskelschmerzen vorkamen. Zudem wurden Pneumonien und renale Symptome berichtet sowie weitere dentale und muskuläre Symptome und Anomalien der Knochen, Gelenke, Entwicklung und Blutwerte und bei einigen Patienten mussten in der medizinischen Krankheitsgeschichte Operationen durchgeführt werden.

Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf – ENB-011-10

Studiendesign

Die Daten wurden aus Krankenakten extrahiert, sowohl für lebende als auch verstorbene Patienten mit einer dokumentierten HPP-Diagnose, Einsetzen der HPP-Symptomatik vor dem 6. Lebensmonat und mindestens einem der folgenden Merkmale der infantilen HPP, die auf

einen schweren klinischen Verlauf hindeuten: Atmungsbeeinträchtigung, Vitamin B6-abhängige Anfälle und rachitische Brust. Tabelle 4-115 bietet einen Überblick über den natürlichen Krankheitsverlauf der Patienten der Studie ENB-011-10.

Tabelle 4-115: Überblick über die Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf der HPP

Studie	ENB-011-10
Titel	A Retrospective, Non-Interventional Epidemiologic Study of the Natural History of Patients with Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP)
Ziel	Ziel der Studie war die Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der schweren perinatalen und infantilen HPP.
Zahl der Patienten	Die Daten wurden retrospektiv zu so vielen Patienten wie möglich erhoben. Fünfundsechzig (65) Patienten wurden gescreent und 48 an 12 Prüfzentren in 7 Ländern aufgenommen.
Studiendesign	Dies war eine multizentrische, multinationale, nicht-interventionelle, retrospektive Studie mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der schweren perinatalen und infantilen HPP (d. h. bei Einsetzen der Symptomatik vor dem 6. Lebensmonat).
Einschlusskriterien	<p>Vor Beginn der Datenextraktion hatten die Eltern oder gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einwilligungserklärung vorzulegen, sofern nicht alle der folgenden Kriterien zutrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient war verstorben, • Die zuständige Ethikkommission (Institutional Review Board (IRB))/Unabhängige Ethikkommission (Independent Ethics Committee (IEC))/Ethikkommission für Forschung (Research Ethics Board (REB)) benötigte gemäß den jeweils anwendbaren lokalen Bestimmungen keine Einwilligungserklärung für die Erhebung retrospektiver Daten von verstorbenen Patienten, • Eine schriftliche Bestätigung der zuständigen IRB/IEC/REB lag vor, mit welcher bestätigt wurde, dass die extrahierten Daten vom Sponsor ausgewertet und für die Einreichung der Zulassungsanträge verwendet werden dürfen, • Der Patient hatte eine dokumentierte HPP-Diagnose, belegt durch mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentierte ALPL-Genmutation(en) ○ Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich und entweder Plasma-PLP <i>oder</i> PEA im Urin oberhalb der oberen Normgrenze ○ Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich <i>und</i> HPP-bedingte radiographische Anomalien • Patient zeigte HPP-Symptomatik vor dem 6. Lebensmonat und hatte nachweislich mindestens eines der folgenden Merkmale der perinatalen/infantilen HPP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atmungsbeeinträchtigung (bis hin zu und einschließlich Ateminsuffizienz), die den Einsatz von Maßnahmen zur Atmungsunterstützung und/oder Medikamente zur Symptombehandlung erfordern, und/oder die mit anderen respiratorischen Komplikationen assoziiert ist ○ Auf Pyridoxin (Vitamin B₆) ansprechende Anfälle ○ Rachitische Brust

Ausschlusskriterien	Behandlung mit Asfotase alfa zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Datenextraktion Andere klinisch signifikante Erkrankung
Primäre Endpunkte	Gesamtüberleben
Sekundäre Endpunkte	Überleben ohne invasive Beatmung In der Studie wurden außerdem Informationen zur Ätiologie, Bandbreite der Manifestationen und klinischen Progression erhoben.
Tertiäre Endpunkte	Tertiäre Endpunkte umfassten das Überleben bis zur ersten Atmungsunterstützung, definiert als Zeitraum, in dem der Patient lebte und keine Atmungsunterstützung in jeglicher Form benötigte, weder invasiv noch nicht-invasiv, sowie den Anteil der Patienten, der eine Atmungsunterstützung benötigte (d. h. die Anzahl an Patienten unter invasiver Beatmung, CPAP, BiPAP, und/oder Zusatzsauerstoff).
Explorative Endpunkte	Um mehr über Faktoren mit möglichem Einfluss auf das Überleben zu erfahren, waren im statistischen Analyseplan (SAP) explorative Analysen zur Untersuchung potenzieller Unterschiede zwischen Patienten mit neuer Diagnose und lang bestehender Diagnose vorgesehen.
Statistische Methoden	Alle verfügbaren Daten wurden für die Analyse herangezogen. Alle KI waren zweiseitig mit $\alpha = 0,05$ und jeglicher statistischer p-Wert, sofern einer generiert wurde, war nominal. Die KI für Überlebensschätzungen wurden mittels Greenwood-Formel für Varianz ermittelt. Die KI für Anteile wurden mittels Normalapproximation der Binomialverteilung bestimmt.
Status der Studie	Abgeschlossen

Studienpatienten

ENB-011-10 war eine globale, nicht-interventionelle, retrospektive Studie mit Patientendaten zur Gewinnung zusätzlicher Informationen zur Ätiologie, Bandbreite der Manifestationen und klinischen Progression der HPP bei Patienten mit perinataler/infantiler HPP. Diese Patienten bildeten die nicht-gleichzeitige Verlaufskontrollgruppe für den Vergleich mit einer Untergruppe von Patienten mit infantiler HPP aus den offenen Studien ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10.

Informationen zu 127 Patienten wurden in Screening- und Aufnahmeprotokollen dokumentiert. Sechzig dieser Patienten wurden als Präscreening-Fehlschläge eingestuft, da sie nicht die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Aufnahme in die Studie setzte die Erfüllung mindestens eines der folgenden HPP-Merkmale voraus:

- Atmungsbeeinträchtigung,
- Rachitische Brust und/oder
- Vitamin B6-abhängige Anfälle.

Von den 67 Patienten, die ursprünglich für das Screening vorgesehen waren, wurden an einem Prüfzentrum für zwei Patienten doppelt vorliegende Datensätze identifiziert. Der jeweils vollständiger Datensatz der zwei Patienten wurde für die Abstraktion aufbewahrt; nachfolgend wurden 65 Patienten gescreent und 48 Patienten an 12 Prüfzentren in 7 Ländern in die Studie

mit aufgenommen. Abbildung 4-15 zeigt die Verteilung der Patienten, die gescreent und in die Studie aufgenommen bzw. als Screening-Fehlschläge aufgeführt wurden.

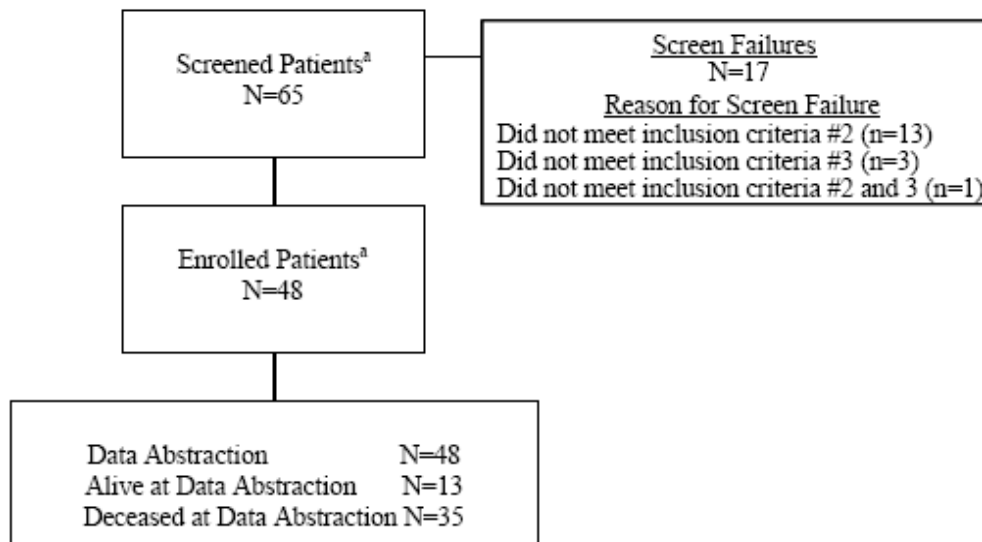


Abbildung 4-15: Patientenverteilung – Studie ENB-011-10

^a 67 Patienten waren ursprünglich für das Screening vorgesehen und 50 wurden ursprünglich aufgenommen. Bei Überprüfung der Datensätze wurden jedoch bei 2 Patienten an einem Prüfzentrum doppelte Datensätze identifiziert. Der jeweils vollständigste der beiden Datensätze wurde für die Abstraktion aufbewahrt.

Die Diagnosephase für eingeschriebene Patienten erstreckte sich über 3 Jahrzehnte. Um die Patientenmerkmale besser zu verstehen, wurden daher die Patienten in 3 Diagnosephasen eingeteilt: vor 1990, 1990 bis 1999 und 2000 und später. Die Verteilung der Patienten nach Diagnoseperiode war in den beiden ersten Perioden sehr einheitlich (27,1 % bzw. 29,2 %), wobei die Patienten, die im Zeitraum 2000 oder später diagnostiziert wurden (43,8 %), häufiger vertreten waren.

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-116: Demografische Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten der Studie ENB-011-10

Charakteristika Kategorie oder Statistik	Aufgenommene Patienten (N = 48) n (%)
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	n = 36
Mittelwert (SD)	37,9 (2,61)
Median (min; max)	39,0 (30; 41)
Alter bei Datenextraktion; wenn am Leben (Wochen)	n = 13
Mittelwert (SD)	506,9 (319,24)
Median (min; max)	400,7 (81; 1030)
Geschlecht – n (%)	

Männlich	26 (54,2)
Weiblich	22 (45,8)
Ethnie – n (%)	
Amerikanischer oder alaskanischer Ureinwohner	1 (2,1)
Asiatisch	2 (4,2)
Afroamerikanisch	3 (6,3)
Kaukasisch	40 (83,3)
Sonstige	2 (4,2)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,1)
Geburtsregion – n (%)	
Mittlerer Osten	1 (2,1)
Nordamerika	33 (68,8)
Europa	8 (16,7)
Asien	1 (2,1)
Australien	2 (4,1)
Unbekannt	3 (6,3)
Alter bei Beginn der HPP (Tage)	n = 47
Mittelwert (SD)	34,2 (50,69)
Median (min; max)	1,0 (0; 179)
Zeichen von HPP in utero – n (%)	n = 48
Ja	14 (29,2)
Nein	15 (31,3)
Unbekannt	19 (39,6)
Alter bei HPP-Diagnose (Wochen)	n = 47
Mittelwert (SD)	22,5 (40,5)
Median (min; max)	8,6 (0–178)
Zeitraum der HPP-Diagnose – n (%)	n = 48
Vor 1990	13 (27,1)
Zwischen 1990 und 1999	14 (29,2)
Ab 2000	21 (43,8)
Bestätigung der Diagnose – n (%)	
Serum-ALP	41 (85,4)
Radiologische Befunde	38 (79,2)
Zeichen/Symptome ^a	25 (52,1)
Dokumentierte TNSALP-Genmutationsanalyse	17 (35,4)
PEA im Urin	12 (25,0)
Plasma-PLP	13 (27,1)

Sonstige	3 (6,3)
Die Prozentsätze werden mit $n/(\text{Gesamtanzahl der aufgenommenen Patienten}) \times 100$ berechnet.	
^a Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Atmungsbeeinträchtigungen oder anderen respiratorischen Komplikationen; auf Pyridoxin ansprechende Anfälle; Fehlbildungen des Brustkorbs; Gedeihstörungen; Nephrokalzinose; Kraniosynostose; Zahnverlust oder andere klinische Zeichen und Symptome der HPP.	
^b Bei 19 der 21 Patienten mit dokumentierter Genmutationsanalyse wurde eine Mutation identifiziert.	

In Tabelle 4-116 sind die Baseline-Charakteristika der in die Studie ENB-011-10 aufgenommenen Patienten aufgeführt. Von den 48 aufgenommenen Patienten waren am Stichtag 13 noch am Leben. Das mittlere Alter (SD) der lebenden Patienten ($n = 13$) bei der Datenextraktion betrug 506,9 (319,24) Wochen. Die HPP-Symptomatik setzte sehr früh innerhalb der ersten 6 Lebensmonate ein (Mittelwert = 34,2 Tage, SD = 50,7 Tage, Median = 1 Tag, Min = 0, Max = 179 Tage) und die HPP-Diagnose erfolgte im Mittel (SD) 22,5 (40,5) Wochen nach der Geburt. Die Geschlechterverteilung war mit 26 (54,2 %) männlichen und 22 (45,8 %) weiblichen Patienten ausgeglichen.

Rund ein Drittel der Patienten (29,2 %) wiesen Zeichen der HPP bereits *in utero* auf. Bei der Mehrheit der Patienten erfolgte die Diagnose anhand von Serum-ALP-Werten (85,4 %), radiologischen Befunden (79,2 %) und Krankheitsanzeichen und Symptomen (52,1 %).

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-117: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der eingeschlossenen Patienten der Studie ENB-011-10, stratifiziert nach Altersintervallen bei Auftreten der Symptome

Symptom	Vor einem Alter von 6 Monaten N = 48 ^a	Zwischen einem Alter von 6 Monaten und 3 Jahren N = 27 ^a	Älter als 3 Jahre bis 5 Jahre N = 13 ^a	Geburt bis 5 Jahre N = 48 ^a
	n/N * (%) ^b			
Abnormal geformte Brust	28/35 (80,0)	22/23 (95,7)	10/12 (83,3)	39/43 (90,7)
Atemnot	25/39 (64,1)	10/20 (50,0)	2/11 (18,2)	30/39 (76,9)
Gedeihstörung	24/36 (66,7)	19/21 (90,5)	7/11 (63,6)	28/37 (75,7)
Lungenversagen	18/38 (47,4)	8/19 (42,1)	0/11 (0,0)	26/36 (72,2)
Erhöhte Kalziumspiegel in Blut und Urin	26/38 (68,4)	14/19 (73,7)	2/11 (18,2)	28/39 (71,8)
Verringerte Sauerstoffsättigung	16/30 (53,3)	10/19 (52,6)	0/10 (0,0)	22/33 (66,7)
Infektion der Atemwege	13/31 (41,9)	15/19 (78,9)	5/11 (45,5)	21/33 (63,6)
Tachypnoe	17/32 (53,1)	8/17 (47,1)	2/11 (18,2)	20/32 (62,5)
Kraniosynostose	15/30 (50,0)	14/19 (73,7)	7/11 (63,6)	19/31 (61,3)
Nephrokalzinose	11/31 (35,5)	10/16 (62,5)	4/10 (40,0)	16/31 (51,6)
Vorzeitiger Zahnverlust	0/24 (0,0)	10/14 (71,4)	7/9 (77,8)	10/23 (43,5)

Symptom	Vor einem Alter von 6 Monaten N = 48 ^a	Zwischen einem Alter von 6 Monaten und 3 Jahren N = 27 ^a	Älter als 3 Jahre bis 5 Jahre N = 13 ^a	Geburt bis 5 Jahre N = 48 ^a
	n/N * (%) ^b			
Pneumonie	6/34 (17,6)	10/20 (50,0)	2/11 (18,2)	15/36 (41,7)
Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle	6/36 (16,7)	3/21 (14,3)	0/11 (0,0)	7/35 (20,0)
Geringe Blutphosphatkonzentration	2/29 (6,9)	3/17 (17,6)	0/10 (0,0)	5/25 (20,0)
Fieber (unbekannter Grund)	4/30 (13,3)	4/16 (25,0)	0/10 (0,0)	5/29 (17,2)
Verzögerte Frakturheilung	2/26 (7,7)	4/15 (26,7)	1/11 (9,1)	5/28 (17,9)

a: Es wurden Patienten einbezogen, die bis zum unteren Ende des Zeitintervalls überlebten.
b: Berechnung der Anzahl der Patienten mit Krankheitsgeschichte (n) dividiert durch die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten (N*)*100. Patienten, bei denen der Status "unbekannt" war oder fehlte, wurden nicht berücksichtigt.

Unter allen Patienten wurden eine Fehlbildung des Brustkorbs, Atmungsbeeinträchtigung, Lungenversagen, Gedeihstörung und erhöhte Kalziumspiegel bei über 70 % der Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren dokumentiert. Viele dieser Symptome wurden bereits im Alter von unter 6 Monaten dokumentiert. Eine Fehlbildung des Brustkorbs, ein charakteristisches Merkmal der perinatalen/infantilen HPP, wurde dabei bei 80,0 % bis 95,7 % aller Patienten dokumentiert.

Lungenversagen, eine lebensbedrohliche Manifestation der perinatalen/infantilen HPP, wurde bei nahezu der Hälfte der Patienten bereits im Alter von unter 6 Monaten (47,4 %) dokumentiert und auch bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren (42,1 %) weiterhin dokumentiert. In Einklang mit den dokumentierten, klinisch relevanten respiratorischen Problemen traten häufig respiratorisch bedingte Ereignisse auf (dokumentiert für 41 %–67 % der Patienten), darunter Atemwegsinfektionen, Pneumonie, Tachypnoe und verminderte Sauerstoffsättigung.

Weitere kritische HPP-bedingte klinische Erkrankungen, die zwischen der Geburt und dem 5. Lebensjahr in der Anamnese der Patienten dokumentiert wurden, waren Nephrokalzinosen (51,6 %) und Kraniosynostosen (61,3 %). Nephrokalzinosen und Kraniosynostosen wurden bei einem großen Anteil der Patienten (zwischen rund einem Drittel und drei Viertel) in jeglichen Altersgruppen dokumentiert. In Einklang mit der sehr hohen Morbidität wurden bei 75,7 % der Patienten zwischen der Geburt und dem 5. Lebensjahr Gedeihstörungen dokumentiert. Vitamin B6-abhängige Anfälle wurden insgesamt bei 20 % der Patienten dokumentiert, die in allen Fällen vor dem 3. Lebensjahr auftraten.

Tabelle 4-118: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der eingeschlossenen Patienten der Studie ENB-011-10, stratifiziert nach Zeitpunkt der Diagnose

Symptom	Diagnose vor 1990 N = 13	Diagnose zwischen 1990 und 1999 N = 14	Diagnose 2000 und später N = 21
	n/N * (%)		
Lungenversagen	10/11 (90,9)	6/9 (66,7)	10/16 (62,5)
Atemnot	10/12 (83,3)	9/11 (81,8)	11/16 (68,8)
Verringerte Sauerstoffsättigung	7/10 (70,0)	6/9 (66,7)	9/14 (64,3)
Tachypnoe	6/10 (60,0)	6/9 (66,7)	8/13 (61,5)
Abnormal geformte Brust	7/11 (63,6)	13/13 (100,0)	19/19 (100,0)
Kraniosynostose	5/10 (50,0)	5/8 (62,5)	9/13 (69,2)
Gedeihstörung	5/11 (45,5)	8/9 (88,9)	15/17 (88,2)
Erhöhte Kalziumspiegel in Blut und Urin	5/11 (45,5)	11/12 (91,7)	12/16 (75,0)
Infektion der Atemwege	5/12 (41,7)	8/10 (80,0)	8/11 (72,7)
Nephrokalzinose	3/9 (33,3)	4/9 (44,4)	9/13 (69,2)
Pneumonie	3/11 (27,3)	5/11 (45,5)	7/14 (50,0)
Vorzeitiger Zahnverlust	0/6 (0,0)	3/6 (50,0)	7/11 (63,6)
Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle	2/11 (18,2)	0/9 (0,0)	5/15 (33,3)
Prozentangaben wurde wie folgt berechnet: $(n/N^*) \cdot 100$, dabei ist n die Zahl der Patienten innerhalb jeder Diagnoseperiode, bei denen das jeweilige Symptom vorlag, und N* ist die Zahl der Patienten innerhalb jeder Diagnoseperiode, für die Daten zum jeweiligen Symptom vorlagen.			

Um zu verstehen, ob es im Laufe der Zeit Änderungen in der Dokumentation der Krankheitsgeschichte z.B. als Folge von Veränderungen in der Versorgung gab, wurde die Krankheitsgeschichte aller Patienten stratifiziert nach dem Zeitpunkt der Diagnose (Diagnoseperiode) betrachtet (siehe Tabelle 4-118).

Lungenversagen wurde für die Mehrheit der Patienten jeder Diagnoseperiode dokumentiert, jedoch war der Anteil der Patienten mit Lungenversagen und einer Diagnose vor 1990 mit 90,9 % höher als in den darauffolgenden Diagnoseperioden (66,7 % und 62,5 % in den Jahren 1990 bis 1999 bzw. 2000 und später). Andere Atemwegsbeschwerden in der Krankheitsgeschichte, einschließlich Atemnot, verminderte Sauerstoffsättigung, Deformation des Brustkorbes und Tachypnoe wurden bei mehr als 60 % der Patienten jeder Diagnoseperiode dokumentiert. Die Dokumentation von Kraniosynostose war in den drei Diagnoseperioden ähnlich.

Das Auftreten von Deformationen des Brustkorbes, Gedeihstörung, erhöhten Kalziumwerten, Atemwegsinfektionen, Nephrokalzinose, vorzeitigem Zahnverlust und Pneumonie wurden in den Diagnoseperioden 1990 bis 1999 und 2000 und später bei einem größeren Anteil der

Patienten dokumentiert als in der Diagnoseperiode vor 1990. Es kann jedoch nicht festgestellt werden, ob diese Unterschiede auf Unterschiede in der Dokumentation zurückzuführen sind oder ob Patienten mit einer Diagnose vor 1990 verstarben, bevor sich die medizinische Krankengeschichte bis zu dem Grad der später diagnostizierten Patienten akkumulierte.

Atmungsunterstützung

Tabelle 4-119: Art der Atmungsunterstützung der in der Studie ENB-011-10 aufgenommenen Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren

Kategorie	Alle Patienten (N = 48)	Verstorbene Patienten (N = 35)	Lebende Patienten (N = 13)
	n/N* (%) ^a		
Patienten, die eine Atmungsunterstützung benötigten	29/45 (64,4)	26/32 (81,2)	3/13 (23,1)
Maximale Atmungsunterstützung erforderlich	n/N* (%) ^b		
Invasive Beatmung	19/29 (65,5)	18/26 (69,2)	1/3 (33,3)
Zusätzliches O ₂	9/29 (31,0)	7/26 (26,9)	2/3 (66,7)
CPAP	1 (3,4)	1 (3,8)	0
BiPAP	0	0	0
<p>a: Berechnung des Prozentsatzes: Anzahl aller Patienten, verstorbenen Patienten bzw. lebenden Patienten, die Atmungsunterstützung benötigen (n) geteilt durch die Anzahl an Patienten mit verfügbaren Daten (N*) *100. Patienten, deren Status „unbekannt“ war oder fehlte, wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>b: Berechnung des Prozentsatzes: Anzahl aller, verstorbenen Patienten bzw. lebender Patienten innerhalb jeder Kategorie mit maximaler Atmungsunterstützung (n*) geteilt durch die Anzahl an Patienten, die maximale Unterstützung brauchen (n) *100.</p>			

Insgesamt benötigten 29/45 (64,4 %) Patienten eine Atmungsunterstützung. Dabei wurde bei der Mehrheit der verstorbenen Patienten (26/32 Patienten, 81,2 %), jedoch nur bei 3/13 (23,1 %) der lebenden Patienten die Notwendigkeit einer respiratorischen Unterstützung dokumentiert (siehe Tabelle 4-119).

Bei 19 der 29 Patienten mit Atmungsunterstützung (65,5 %) war eine invasive Beatmung notwendig und 9/29 Patienten (31,0 %) benötigten zusätzlichen Sauerstoff. Dabei wurde für die Mehrheit der verstorbenen Patienten (18/26 Patienten, 69,2 %) die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung dokumentiert, während 2/3 der überlebenden Patienten (66,7 %) lediglich zusätzlichen Sauerstoff benötigten. Eine invasive Beatmung war nur bei 1/3 überlebenden Patienten notwendig.

Radiologische Befunde

Tabelle 4-120: Radiologische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose – Studie ENB-011-10

Radiologischer Befund	Alle eingeschlossenen Patienten (N = 48) n/N* (%)
Osteopenie	33/37 (89,2)
Rachitische Brust/Deformierte Rippen	32/37 (86,5)
Ausgefranzte Metaphysen	19/28 (67,9)
Geweitete Metaphysen	20/30 (66,7)
Metaphysäre Radioluzenzen	15/24 (62,5)
Physeale Weitung	12/22 (54,5)
Biegung der langen Knochen	14/29 (48,3)
Dünne grazile Knochen	12/27 (44,4)
Sklerose	6/20 (30,0)
Überstehende Knochenkanten	6/23 (26,1)
Pseudoarthrose	7/30 (23,3)
Fehlen mancher/aller Knochen	7/30 (23,3)

Prozente wurden berechnet als die Anzahl der Patienten mit Befund (n) dividiert durch die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten (N*)*100. Patienten mit unbekanntem Status oder fehlenden Angaben wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Wie bei HPP-Patienten erwartet, waren multiple Knochenanomalien in der Krankheitsgeschichte häufig (siehe Tabelle 4-120). Osteopenie und rachitische Brust wurden für die Mehrheit der Patienten (mehr als 85 %) mit verfügbaren Daten dokumentiert. Andere häufig dokumentierte Knochenanomalien waren metaphysäre Anomalien (mehr als 60 % der Patienten) sowie physeale Weitung und Biegung der langen Knochen (etwa die Hälfte der Patienten). Dünne grazile Knochen und Pseudoarthrosen sind ebenfalls häufige Komplikationen der HPP, die bei 44 % bzw. 23 % der Patienten mit verfügbaren Daten dokumentiert wurden. Das Fehlen von Knochen ist eine häufige Komplikation bei HPP mit perinatalem Beginn und wurde bei 7 von 30 Patienten (23 %) mit verfügbaren Daten dokumentiert. Bei 5 dieser 7 Patienten traten die mit HPP assoziierten Anzeichen und Symptome erstmals bereits bei der Geburt oder innerhalb eines Tages nach der Geburt auf.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)

ALX-HPP-501 ist ein multizentrisches, multinationales, nicht-interventionelles Patientenregister mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der HPP. Ziel des Patientenregisters ALX-HPP-501 ist eine bessere Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der HPP aller Altersgruppen. Des Weiteren sollen Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Behandlung mit AA bei Patienten erfasst werden, die in der Vergangenheit

oder zum Zeitpunkt der Studie im Rahmen der zugelassenen Fachinformation mit AA behandelt worden waren.

Tabelle 4-121: Überblick über Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)

Studie	ALX-HPP-501
Titel	An Observational, Longitudinal, Prospective, Long-term Registry of Patients With Hypophosphatasia
Ziel	Die Gesamtstudienziele dieser Studie waren <ol style="list-style-type: none"> 1. Sammeln von Informationen zum natürlichen Verlauf der HPP von Patienten jeden Alters, einschließlich Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit HPP, unabhängig vom Alter zu Beginn der Krankheit. 2. Charakterisierung der Epidemiologie der HPP Population. Dabei war ein Einschluss aller Klassifikationen einer HPP geplant: Pädiatrischer Beginn der HPP (perinataler Beginn, infantiler Beginn und juveniler Beginn), adulter Beginn der HPP und Odontohypophosphatasie 3. Evaluierung der Krankheitslast und der multisystemischen Aspekte der HPP, einschließlich klinischer Parameter und Lebensqualität. 4. Sammeln und Evaluieren von Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit AA bei Patienten mit einem pädiatrischen Beginn der HPP, die in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt des Patientenregisters mit AA entsprechend der zugelassenen Fachinformation behandelt worden waren, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.
Zahl der Patienten	Global wurden 622 Patienten, in Europa 287 Patienten und in Deutschland 40 Patienten eingeschlossen.
Studiendesign	Dies war ein multizentrisches, multinationales, nicht-interventionelles Patientenregister mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der HPP.
Dauer	Beginn Januar 2015, Patientenregister noch laufend.
Einschlusskriterien	Patienten mussten alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein: <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten beliebigen Alters, die eine bestätigte Diagnose einer HPP hatten, 2. Patienten, die mit AA behandelt werden, müssen eine Behandlung nach der derzeitig zugelassenen Fachinformation erhalten, 3. Der Patient oder ein Elternteil (oder Vormund) muss in der Lage sein, zu lesen und/oder die Einverständniserklärung und die in der Studie verwendeten Fragebögen in der örtlichen Sprache zu verstehen. 4. Die Einverständniserklärung muss unterschrieben sein und die medizinischen Aufzeichnungen müssen durch den Patienten oder Elternteil (oder Vormund) freigegeben werden. Der Patient oder Elternteil (oder Vormund) muss bereit und in der Lage sein, die Einverständniserklärung zu unterschreiben und der Patient muss eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben, falls das angebracht und gemäß den örtlichen Vorschriften erforderlich ist.
Ausschlusskriterien	Sofern bei einem Patienten eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien zutrafen, wurde der Patient von der Studienteilnahme ausgeschlossen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Derzeitige Teilnahme an einer von Alexion finanzierten klinischen Studie. Patienten, die die Teilnahme an einer von Alexion finanzierten klinischen Studie zu AA bereits abgeschlossen hatten, können in dieses Register eingeschlossen werden.

	2. Patienten, die AA nicht gemäß der derzeit zugelassenen Fachinformation erhalten.
Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> • Sammeln und Evaluieren der Daten zur longitudinalen Wirksamkeit von Patienten mit pädiatrischen Beginn der HPP, die nach derzeit zugelassener Fachinformation behandelt wurden, und der Vergleich zu unbehandelten Patienten und anders behandelten Patienten, falls dies mit den Daten möglich war. Die Daten für die Wirksamkeit beinhalteten unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Parameter des Wachstums und der Entwicklung, einschließlich Größe/Länge, Gewicht, Kopf- und Brustumfang sowie Armspannweite. ○ Abnormalitäten der Röntgenaufnahme des Skeletts (z.B. Rachitis und Osteomalazie) ○ Klinische Laborparameter, die im Zusammenhang mit HPP relevant sind (z.B. PLP) ○ Funktionelle Ergebnisse, die im Zusammenhang mit HPP relevant sind (z.B. 6MWT, Bayley-II, PDMS-2, POSNA PODCI und HDD) • Sammeln und Evaluieren der Daten zur longitudinalen Wirksamkeit von AA bei Patienten mit pädiatrischen Beginn der HPP, die nach derzeit zugelassener Fachinformation behandelt wurden, um das Sicherheitsprofil von AA und Ereignisse von besonderen Interesse weiter zu charakterisieren, einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktionen, die mit der Injektion assoziiert waren, Immunogenität, ektopische Verkalkung und Kraniosynostose. • Sammeln und Evaluieren von Informationen zur Exposition von Patientenpopulationen mit AA, für die derzeit wenige oder keine Informationen verfügbar waren (z.B. schwangere und stillende Frauen, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, ältere Patienten)
Statistische Methoden	<p>Kategorische Variablen wurden mit Häufigkeiten und Prozentangaben sowie mit logistischen Regressionen modelliert. Kontinuierliche Variablen wurden gegebenenfalls mit Mittelwerten, Standardabweichung, Medianen und Interquartilbereichen beschrieben, wobei die Modellierung durch allgemeine lineare Modelle erfolgte.</p> <p>Die Studienergebnisse wurden zusammengefasst und in angemessenen Abständen auf der Grundlage der Patientenrekrutierung, wissenschaftlicher Überlegungen und regulatorischer Anforderungen überprüft. Die Studienergebnisse wurden mindestens einmal jährlich zusammengefasst und berichtet. Nach Beendigung des Registers wird eine abschließende Analyse und ein abschließender Bericht erstellt.</p>
Status der Studie	Laufend

Studienpatienten

Tabelle 4-122: Ein- und Ausschluss der Patienten der Studienpopulation – Studie ALX-HPP-501

Variable	Globale Patienten		Europäische Patienten		Patienten in Deutschland	
	Patienten unter 18 Jahre	Patienten über 18 Jahre	Patienten unter 18 Jahre	Patienten über 18 Jahre	Patienten unter 18 Jahre	Patienten über 18 Jahre
Anzahl an Patienten in der Studienpopulation	254	180	97	75	13	19
Anzahl an Patienten, die aus dem Register ausgetreten sind aufgrund von:	12	3	1	1	0	0
Unerwünschte Ereignisse	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tod	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fehlende Nachuntersuchung	7 (58,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Entscheidung des Arztes	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Schwangerschaft	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Studie vom Sponsor abgebrochen	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Studienabbruch durch den Patienten	1 (8,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Studienabbruch durch einen Elternteil oder Vormund	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Alternative Diagnose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere	3 (25,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

In Tabelle 4-122 ist jeweils die Anzahl der Patienten in der Studienpopulation des Patientenregisters ALX-HPP-501 für globale und europäische Patienten aufgelistet. Aus der Studienpopulation wurden Patienten bei Vorliegen einer der folgenden Gründe ausgeschlossen:

- Ungültiges Einschlussdatum,
- Fehlende Angaben zum Geburtsdatum bzw. Alter bei Studieneinschluss,
- Fehlende Angabe zum Geschlecht,
- Unbekannter Behandlungsstatus oder fehlende Angabe zum Datum des Beginns der AA-Behandlung bei mit AA behandelten Patienten,

- Weniger als 6 Monate AA-Behandlung oder unbekannte Behandlungsdauer bei mit AA behandelten Patienten,
- Patienten mit HPP mit Beginn im Erwachsenenalter.

Entsprechend wurden von den 622 im Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen globalen Patienten insgesamt 434 Patienten in die globale Studienpopulation eingeschlossen (254 Patienten unter 18 Jahren, 180 Patienten über 18 Jahren) und von den 287 eingeschlossenen europäischen Patienten wurden 172 Patienten in die europäische Studienpopulation eingeschlossen (97 Patienten unter 18 Jahren, 75 Patienten über 18 Jahren). Von den insgesamt 40 in Deutschland untersuchten Patienten wurden 32 Patienten (13 Patienten unter 18 Jahren, 19 Patienten über 18 Jahren) in die Studienpopulation eingeschlossen.

Bei den 254 der globalen Patienten der Studienpopulation unter 18 Jahren waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes (3. Juni 2019) 12 Patienten aus dem Register ausgetreten. Der häufigste Grund dafür war hier eine fehlende Nachuntersuchung (7 Patienten, 58,3 %). Von den 180 globalen Patienten über 18 Jahren waren 3 Patienten aus dem Register ausgetreten. Dabei war der Grund für den Studienausschluss bei den entsprechenden Patienten jeweils eine fehlende Nachuntersuchung, der Studienabbruch durch den Sponsor bzw. ein Studienabbruch durch den Patienten selbst. Von den 97 europäischen Patienten der Studienpopulation unter 18 Jahren hatte zum Zeitpunkt des Datenschnittes nur ein Patient die Teilnahme am Register beendet. Dabei wurde als Grund ein sonstiger Grund angegeben und nicht genauer spezifiziert. Von den 75 europäischen Patienten über 18 Jahren war die Teilnahme eines Patienten durch den Sponsor beendet worden. Von den deutschen Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes weiterhin alle Patienten der Studienpopulation im Rahmen des Registers untersucht.

Aufgrund der zur Nutzenbewertung von AA notwendigen Unterscheidung zwischen mit AA behandelten Patienten und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten resultierte für die Analyse der Daten aus Deutschland generell eine geringe Anzahl an Patienten pro Gruppe, die keine sicheren Aussagen zulässt. Zudem lagen für manche Endpunkte keine Daten der deutschen Patienten vor. Aus diesen Gründen werden im vorliegenden Nutzendossier nur die Ergebnisse der Analysen der Daten der globalen und der europäischen Patienten zur Bewertung des Zusatznutzens von AA herangezogen.

Behandlung der Patienten

Von den 254 Patienten der globalen Studienpopulation wurden 90 Patienten (35,4 %) mit AA behandelt, während 164 Patienten (64,6 %) niemals mit AA und damit ausschließlich nach BSC behandelt wurden. Von den 97 europäischen Patienten der Studienpopulation wurden 23 Patienten (23,7 %) mit AA behandelt. 74 europäische Patienten der Studienpopulation (76,3 %) erhielten niemals eine Behandlung mit AA.

Tabelle 4-123: Dauer und Dosis der Behandlung mit AA bei den mit AA behandelten globalen und europäischen Patienten – Studie ALX-HPP-501

Parameter	Statistik	Jemals mit AA behandelte Patienten			
		Globale Patienten		Europäische Patienten	
		Patienten unter 18 Jahre (N = 90)	Patienten über 18 Jahre (N = 67)	Patienten unter 18 Jahre (N = 23)	Patienten über 18 Jahre (N = 14)
Alter zum Beginn der Behandlung mit AA (Jahre)	n	90	67	23	14
	Mittelwert (SD)	3,67 (4,25)	45,86 (16,54)	4,23 (4,82)	47,29 (19,02)
	Median (Min; Max)	1,89 (0,00; 16,86)	49,08 (17,03; 77,90)	3,14 (0,01; 16,86)	51,86 (19,43; 77,47)
Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Behandlung mit AA (Jahre)	n	88	56	22	10
	Mittelwert (SD)	2,30 (3,20)	12,26 (16,35)	3,33 (3,73)	14,22 (16,90)
	Median (Min; Max)	0,54 (-0,05; 13,49)	3,24 (-0,50; 56,12)	2,37 (-0,05; 13,49)	6,20 (-0,45; 46,53)
Behandlungsdauer mit AA bis zur letzten Messung (Jahre)	n	90	67	23	14
	Mittelwert (SD)	3,22 (2,06)	2,54 (1,29)	4,22 (2,26)	2,12 (0,47)
	Median (Min; Max)	2,81 (0,50; 10,60)	2,40 (0,62; 7,60)	4,36 (1,49; 10,60)	2,18 (1,45; 3,09)
Status der Behandlung mit AA zum Zeitpunkt der Analyse, n (%)	N	90	67	23	14
	Zuvor behandelt	3 (3,3 %)	1 (1,5 %)	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)
	Derzeit behandelt	87 (96,7 %)	66 (98,5 %)	21 (91,3 %)	14 (100,0 %)
Dosis zum Beginn der Behandlung mit AA, n (%)	N	76	56	17	9
	< 6 mg/kg/Woche	3 (3,9 %)	7 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)
	6 mg/kg/Woche	68 (89,5 %)	44 (78,6 %)	14 (82,4 %)	7 (77,8 %)
	> 6 mg/kg/Woche	5 (6,6 %)	5 (8,9 %)	3 (17,6 %)	1 (11,1 %)
Dosis der Behandlung mit AA zur letzten Messung, n (%)	N	70	52	16	6
	< 6 mg/kg/Woche	5 (7,1 %)	8 (15,4 %)	0 (0,0 %)	3 (50,0 %)
	6 mg/kg/Woche	60 (85,7 %)	39 (75,0 %)	13 (81,3 %)	3 (50,0 %)
	> 6 mg/kg/Woche	5 (7,1 %)	5 (9,6 %)	3 (18,8 %)	0 (0,0 %)
Veränderung der Dosis der Behandlung mit AA von Beginn der Behandlung bis zur letzten Messung	N	69	51	16	6
	Keine Veränderung	64 (92,8 %)	43 (84,3 %)	16 (100,0 %)	3 (50,0 %)
	Erhöhung der Dosis	1 (1,4 %)	3 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Verringerung	4 (5,8 %)	5 (9,8 %)	0 (0,0 %)	3 (50,0 %)

Parameter	Statistik	Jemals mit AA behandelte Patienten			
		Globale Patienten		Europäische Patienten	
		Patienten unter 18 Jahre (N = 90)	Patienten über 18 Jahre (N = 67)	Patienten unter 18 Jahre (N = 23)	Patienten über 18 Jahre (N = 14)
	der Dosis				
Gründe für die Beendigung der Behandlung mit AA	N, (%)	2 (2,2 %)	3 (4,5 %)	1 (4,3 %)	2 (14,3 %)
	Entscheidung des Arztes	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Beendigung durch den Patienten	1 (50,0 %)	2 (66,7 %)	1 (100,0 %)	2 (100,0 %)
	Beendigung durch einen Elternteil oder Vormund	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Andere	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

In Tabelle 4-123 ist die Dauer und die Dosis der Behandlung für die behandelten Patienten für das Patientenregister ALX-HPP-501 für globale und europäische Patienten aufgelistet. Das durchschnittliche Alter zum Beginn der Therapie mit AA war bei den unter 18-jährigen globalen und europäischen Patienten mit 3,7 (SD = 4,3, Median = 1,9) Jahren bzw. 4,2 (SD = 4,8, Median = 3,1) Jahren sehr ähnlich. Auch die Behandlungsdauer mit AA bis zur letzten Messung war mit 3,2 (SD = 2,1, Median = 2,8) Jahren bzw. 4,2 (SD = 2,3, Median = 4,4) Jahren zwischen den globalen und europäischen Patienten vergleichbar. Bei den über 18-jährigen Patienten waren das durchschnittliche Alter zum Beginn der Therapie mit AA mit 45,9 (SD = 16,5, Median = 49,1) Jahren bzw. 47,3 (SD = 19,0, Median = 51,9) Jahren sowie die Behandlungsdauer mit AA bis zur letzten Messung mit 2,5 (SD = 1,3, Median = 2,4) Jahren bzw. 2,1 (SD = 0,5, Median = 2,2) Jahren ebenfalls zwischen den globalen und europäischen Patienten vergleichbar.

Die Mehrzahl der Patienten (77,8 % bis 89,5 %) erhielten zu Beginn der Behandlung eine AA-Dosis von 6 mg/kg/Woche. Nur bei den über 18-jährigen in Europa mit AA behandelten Patienten waren bei 3/6 Patienten (50,0 %) der Patienten bis zur letzten Messung Veränderungen der Dosis in Form einer Dosisreduktion vorgenommen worden. Dabei ist zu beachten, dass diese Informationen jedoch nur von 6 Patienten vorlagen. Bei den globalen Patienten und bei den unter 18-jährigen europäischen Patienten wurde bei der Mehrzahl der Patienten (84,3 % bis 100,0 %) die Dosis im Nachbeobachtungszeitraum nicht verändert. Somit erhielt die Mehrheit der im Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Patienten eine AA-Behandlung gemäß Fachinformation (1).

Bei den unter 18-jährigen Patienten wurde nur bei 2 globalen Patienten (2,2 %) und bei einem europäischen Patienten (4,3 %) die Behandlung mit AA beendet. Bei den über 18-jährigen

Patienten wurde die AA-Behandlung bei 3 globalen Patienten (4,5 %) und bei 2 europäischen Patienten (14,3 %) beendet. In der Mehrzahl der Fälle (50,0 % bis 100,0 %) entschied sich der Patient für die Beendigung der AA-Behandlung.

Die niemals mit AA behandelten Patienten des Registers ALX-HPP-501 erhielten eine patientenindividuelle, optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität nach Best-Supportive-Care (BSC).

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zur Baseline*Globale Patienten*

Tabelle 4-124: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der globalen Patienten – Studie ALX-HPP-501

Parameter	Statistik	Globale Patienten					
		Unter 18 Jahre			Über 18 Jahre		
		Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
Alter zur Baseline (Jahre)	n	254	164	90	180	113	67
	Mittelwert (SD)	5,71 (4,58)	6,83 (4,37)	3,67 (4,25)	44,77 (15,44)	44,13 (14,80)	45,86 (16,54)
	Median (Min; Max)	4,79 (0,00; 17,58)	6,10 (0,01; 17,58)	1,89 (0,00; 16,86)	43,79 (17,03; 79,82)	42,47 (18,80; 79,82)	49,08 (17,03; 77,90)
Beginn der HPP, n (%)	n	254	164	90	165	99	66
	Perinataler/ infantiler Beginn	79 (31,1 %)	21 (12,8 %)	58 (64,4%)	11 (6,7 %)	2 (2,0 %)	9 (13,6%)
	Juveniler Beginn	137 (53,9 %)	112 (68,3 %)	25 (27,8%)	85 (51,5 %)	49 (49,5 %)	36 (54,5%)
	Pädiatrischer Beginn, genauer Zeitpunkt unbekannt	38 (15,0 %)	31 (18,9 %)	7 (7,8%)	2 (1,2 %)	1 (1,0 %)	1 (1,5%)
	Unbekannter Beginn	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0%)	67 (40,6 %)	47 (47,5 %)	20 (30,3%)
Alter bei der Diagnose der HPP (Jahre)	n	241	153	88	140	84	56
	Mittelwert (SD)	3,46 (3,92)	4,64 (4,06)	1,41 (2,60)	34,46 (20,92)	36,01 (19,46)	32,13 (22,92)
	Median (Min; Max)	2,17 (-0,50; 17,58)	3,31 (0,00; 17,58)	0,15 (-0,50; 12,76)	34,18 (-0,03; 77,01)	37,48 (-0,03; 75,36)	31,50 (-0,01; 77,01)
Geschlecht, n (%)	n	254	164	90	180	113	67

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Statistik	Globale Patienten					
		Unter 18 Jahre			Über 18 Jahre		
		Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
	Männlich	106 (41,7 %)	67 (40,9 %)	39 (43,3%)	51 (28,3 %)	33 (29,2 %)	18 (26,9%)
	Weiblich	148 (58,3 %)	97 (59,1 %)	51 (56,7%)	129 (71,7 %)	80 (70,8 %)	49 (73,1%)
Ethnie, n (%)	n	234	153	81	164	100	64
	asiatisch	67 (28,6 %)	27 (17,6 %)	40 (49,4%)	4 (2,4 %)	1 (1,0 %)	3 (4,7%)
	kaukasisch	145 (62,0 %)	108 (70,6 %)	37 (45,7%)	143 (87,2 %)	90 (90,0 %)	53 (82,8%)
	andere/unbekannt	22 (9,4 %)	18 (11,8 %)	4 (4,9%)	17 (10,4 %)	9 (9,0 %)	8 (12,5%)
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	n	254	164	90	180	113	67
	Mittelwert (SD)	1,74 (1,81)	0,93 (0,94)	3,22 (2,06)	1,33 (1,36)	0,62 (0,77)	2,54 (1,29)
	Median (Min; Max)	1,23 (0,00; 10,60)	0,76 (0,00; 3,80)	2,81 (0,50; 10,60)	1,07 (0,00; 7,60)	0,29 (0,00; 3,10)	2,40 (0,62; 7,60)
	Patientenjahre	442,9	152,7	290,2	240,5	70,3	170,2
Baseline war bei den behandelten Patienten definiert als der Startzeitpunkt der Behandlung und bei den unbehandelten Patienten als der Zeitpunkt des Studieneinschlusses.							

Globale Patienten unter 18 Jahre

Zur Baseline waren die mit AA behandelten, globalen Patienten unter 18 Jahren mit 3,7 (SD = 4,3, Median = 1,9) Jahren jünger als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 6,8 (SD = 4,4, Median = 6,1) Jahren (siehe Tabelle 4-124). Dabei waren in beiden Patientengruppen mit 56,7 % der mit AA behandelten und 59,1 % der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten etwas mehr weibliche als männliche Patienten vertreten. In der Patientengruppe der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten hatte mit 68,3 % der größte Anteil einen juvenilen Beginn der HPP, während 12,8 % einen perinatalen/infantilen Beginn aufwiesen. In der Gruppe der mit AA behandelten Patienten hatte hingegen mit 64,4 % der größte Anteil einen perinatalen/infantilen Beginn der HPP und 27,8 % einen juvenilen Beginn der Erkrankung.

Globale Patienten über 18 Jahre

Das durchschnittliche Alter der globalen, über 18-jährigen Patienten zur Baseline war mit 45,9 (SD = 16,5, Median = 49,1) Jahren bzw. 44,1 (SD = 14,8, Median = 42,5) Jahren zwischen den mit AA behandelten und den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten vergleichbar (siehe Tabelle 4-124). Auch hier waren mit 73,1 % der mit AA behandelten und 70,8 % der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mehr weibliche als männliche Patienten vertreten. Dabei hatte in der Gruppe der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ebenfalls mit 49,5 % der größte Anteil der Patienten einen juvenilen Beginn der HPP, während nur 2,0 % einen perinatalen/infantilen Beginn aufwiesen. In der Gruppe der mit AA behandelten Patienten hatten 54,5 % einen juvenilen Beginn der HPP und 13,6 % einen perinatalen/infantilen Beginn der Erkrankung. Dabei ist anzumerken, dass bei insgesamt 40,6 % der über 18-jährigen Patienten der Zeitpunkt des Beginns der HPP unbekannt war.

Europäische Patienten

Tabelle 4-125: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der europäischen Patienten – Studie ALX-HPP-501

Parameter	Statistik	Europäische Patienten – unter 18 Jahre			Europäische Patienten – über 18 Jahre		
		Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
Alter zur Baseline (Jahre)	n	97	74	23	75	61	14
	Mittelwert (SD)	7,06 (4,65)	7,94 (4,25)	4,23 (4,82)	44,83 (14,59)	44,27 (13,50)	47,29 (19,02)
	Median (Min; Max)	6,25 (0,01; 17,58)	7,05 (0,84; 17,58)	3,14 (0,01; 16,86)	43,40 (19,43; 77,47)	43,00 (23,47; 75,36)	51,87 (19,43; 77,47)
Beginn der HPP, n (%)	n	97	74	23	69	55	14
	Perinataler/ infantiler Beginn	16 (16,5 %)	6 (8,1 %)	10 (43,5 %)	3 (4,3 %)	0 (0,0 %)	3 (21,4 %)
	Juveniler Beginn	59 (60,8 %)	51 (68,9 %)	8 (34,8 %)	28 (40,6 %)	25 (45,5 %)	3 (21,4 %)
	Pädiatrischer Beginn, genauer Zeitpunkt unbekannt	22 (22,7 %)	17 (23,0 %)	5 (21,7 %)	1 (1,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)
	Unbekannter Beginn	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	37 (53,6 %)	29 (52,7 %)	8 (57,1 %)
Alter bei der Diagnose der HPP (Jahre)	n	93	71	22	58	48	10
	Mittelwert (SD)	4,63 (4,45)	5,73 (4,49)	1,07 (1,50)	36,82 (18,38)	37,95 (17,22)	31,40 (23,48)
	Median (Min; Max)	3,00 (–0,03; 17,58)	4,29 (0,00; 17,58)	0,50 (–0,03; 6,00)	37,53 (0,75; 75,36)	38,18 (0,75; 75,36)	27,50 (1,00; 74,70)
Geschlecht, n (%)	n	97	74	23	75	61	14
	Männlich	40 (41,2 %)	29 (39,2 %)	11 (47,8 %)	22 (29,3 %)	20 (32,8 %)	2 (14,3 %)
	Weiblich	57 (58,8 %)	45 (60,8 %)	12 (52,2 %)	53 (70,7 %)	41 (67,2 %)	12 (85,7 %)
Ethnie, n (%)	n	83	68	15	63	51	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Statistik	Europäische Patienten – unter 18 Jahre			Europäische Patienten – über 18 Jahre		
		Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
	asiatisch	5 (6,0 %)	5 (7,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	kaukasisch	70 (84,3 %)	56 (82,4 %)	14 (93,3 %)	58 (92,1 %)	48 (94,1 %)	10 (83,3 %)
	andere/unbekannt	8 (9,6 %)	7 (10,3 %)	1 (6,7 %)	5 (7,9 %)	3 (5,9 %)	2 (16,7 %)
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	n	97	74	23	75	61	14
	Mittelwert (SD)	1,74 (1,97)	0,97 (1,02)	4,22 (2,26)	0,89 (0,99)	0,61 (0,85)	2,12 (0,47)
	Median (Min; Max)	1,22 (0,00; 10,60)	0,68 (0,00; 3,80)	4,36 (1,49; 10,60)	0,50 (0,00; 3,10)	0,00 (0,00; 3,10)	2,18 (1,45; 3,09)
	Patientenjahre	169,3	72,2	97,1	67,0	37,2	29,7
Baseline war bei den mit AA behandelten Patienten definiert als der Startzeitpunkt der Behandlung und bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten als der Zeitpunkt des Studieneinschlusses.							

Europäische Patienten unter 18 Jahre

Ähnlich wie bei den globalen Patienten unter 18 Jahren war bei den europäischen Patienten unter 18 Jahren das durchschnittliche Alter zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten mit 4,2 (SD = 4,8, Median = 3,1) Jahren jünger als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 7,9 (SD = 4,3, Median = 7,1) Jahren (siehe Tabelle 4-125). Auch die Verteilung des Geschlechtes war mit einem Anteil von 52,2 % weiblichen Patienten in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten und 60,8 % bei der Gruppe der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ähnlich wie in der entsprechenden globalen Studienpopulation. Dabei hatte in der Gruppe der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 68,9 % der größte Anteil einen juvenilen Beginn der HPP, während nur 8,1 % einen perinatalen/infantilen Beginn aufwiesen. In der Gruppe der mit AA behandelten Patienten hatte mit 43,5 % ein größerer Anteil einen perinatalen/infantilen Beginn der HPP als einen juvenilen Beginn mit 34,8 %.

Europäische Patienten über 18 Jahre

Bei den über 18-jährigen Patienten betrug das durchschnittliche Alter zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten 47,3 (SD = 19,0, Median = 51,9) Jahre und bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten 44,3 (SD = 13,5, Median = 43,0) Jahre. Damit war das Alter zur Baseline zwischen den beiden europäischen Patientengruppen vergleichbar. Auch in dieser Studienpopulation war, wie bei den globalen Patienten, der Anteil an weiblichen Patienten mit 85,7 % bzw. 67,2 % bei den mit AA behandelten bzw. bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten größer als der Anteil an männlichen Patienten mit 14,3 % bzw. 32,8 %. Bei der Mehrheit der Patienten der behandelten und unbehandelten Patienten war mit 57,1 % bzw. 52,7 % der genaue Beginn der HPP nicht bekannt.

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten*Globale Patienten*

Tabelle 4-126: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der globalen Patienten unter und über 18 Jahren – Studie ALX-HPP-501

Variable	Globale Patienten < 18 Jahren			Globale Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP (Jahre)						
n	212	131	81	89	49	40
Mittelwert (SD)	1,81 (2,38)	2,65 (2,64)	0,46 (0,78)	5,88 (5,41)	7,35 (5,62)	4,08 (4,58)
Median (Min; Max)	1,12 (-0,52; 15,89)	1,99 (-0,52; 15,89)	0,03 (-0,50; 4,04)	4,00 (-0,01; 18,00)	7,00 (-0,01; 18,00)	3,00 (0,00; 18,00)
Skelettale Anzeichen und Symptome ^a						
n	250	161	89	167	101	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	112 (44,8 %)	47 (29,2 %)	65 (73,0 %)	113 (67,7 %)	60 (59,4 %)	53 (80,3 %)
Rachitis (durch Röntgen festgestellt)	42 (16,8 %)	12 (7,5 %)	30 (33,7 %)	11 (6,6 %)	5 (5,0 %)	6 (9,1 %)
Osteomalazie (durch Biopsie festgestellt)	2 (0,8 %)	1 (0,6 %)	1 (1,1 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)
Chronische Knochenschmerzen	32 (12,8 %)	21 (13,0 %)	11 (12,4 %)	86 (51,5 %)	46 (45,5 %)	40 (60,6 %)
Wiederauftretende und schlecht heilende Knochenfrakturen/ Pseudofrakturen	9 (3,6 %)	4 (2,5 %)	5 (5,6 %)	70 (41,9 %)	33 (32,7 %)	37 (56,1 %)
Chronische Inflammation/Knochenmarködem	4 (1,6 %)	3 (1,9 %)	1 (1,1 %)	10 (6,0 %)	6 (5,9 %)	4 (6,1 %)
Knochendeformationen	68 (27,2 %)	24 (14,9 %)	44 (49,4 %)	30 (18,0 %)	16 (15,8 %)	14 (21,2 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten < 18 Jahren			Globale Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
Neurologische Anzeichen und Symptome ^a						
n	250	161	89	167	101	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	53 (21,2 %)	22 (13,7 %)	31 (34,8 %)	30 (18,0 %)	13 (12,9 %)	17 (25,8 %)
Krampfanfälle	14 (5,6 %)	6 (3,7 %)	8 (9,0 %)	15 (9,0 %)	6 (5,9 %)	9 (13,6 %)
Kraniosynostose	21 (8,4 %)	6 (3,7 %)	15 (16,9 %)	14 (8,4 %)	6 (5,9 %)	8 (12,1 %)
Akuter Hirndruck	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	2 (2,2 %)	2 (1,2 %)	2 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Kognitive Verzögerung/ Entwicklungsverzögerung	29 (11,6 %)	12 (7,5 %)	17 (19,1 %)	8 (4,8 %)	7 (6,9 %)	1 (1,5 %)
Konstitutionelle/ Anzeichen und Symptome ^a						
n	250	161	89	167	101	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	86 (34,4 %)	35 (21,7 %)	51 (57,3 %)	98 (58,7 %)	49 (48,5 %)	49 (74,2 %)
Gedeihstörung	48 (19,2 %)	15 (9,3 %)	33 (37,1 %)	11 (6,6 %)	3 (3,0 %)	8 (12,1 %)
Verzögerung der grobmotorischen Entwicklung	33 (13,2 %)	11 (6,8 %)	22 (24,7 %)	6 (3,6 %)	4 (4,0 %)	2 (3,0 %)
Fatigue	31 (12,4 %)	16 (9,9 %)	15 (16,9 %)	60 (35,9 %)	30 (29,7 %)	30 (45,5 %)
Allgemeiner körperlicher Schmerz	20 (8,0 %)	10 (6,2 %)	10 (11,2 %)	78 (46,7 %)	37 (36,6 %)	41 (62,1 %)
Fibromyalgie	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	16 (9,6 %)	10 (9,9 %)	6 (9,1 %)
Gastrointestinale Anzeichen und Symptome ^a						
n	251	162	89	168	102	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	35 (13,9 %)	12 (7,4 %)	23 (25,8 %)	40 (23,8 %)	23 (22,5 %)	17 (25,8 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten < 18 Jahren			Globale Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
Muskuläre Anzeichen und Symptome ^{a, b}						
n	251	162	89	168	102	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	57 (22,7 %)	28 (17,3 %)	29 (32,6 %)	80 (47,6 %)	44 (43,1 %)	36 (54,5 %)
Chronische Muskelschmerzen	21 (8,4 %)	12 (7,4 %)	9 (10,1 %)	55 (32,7 %)	31 (30,4 %)	24 (36,4 %)
Schwäche	36 (14,3 %)	13 (8,0 %)	23 (25,8 %)	41 (24,4 %)	20 (19,6 %)	21 (31,8 %)
Abnormaler Gang ^b	28 (13,6 %)	17 (11,9 %)	11 (17,5 %)	26 (15,5 %)	9 (8,8 %)	17 (25,8 %)
Dentale Anzeichen und Symptome ^c						
n	238	159	79	168	102	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	133 (55,9 %)	101 (63,5 %)	32 (40,5 %)	107 (63,7 %)	61 (59,8 %)	46 (69,7 %)
Respiratorische Anzeichen und Symptome ^a						
n	251	162	89	168	102	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	33 (13,1 %)	5 (3,1 %)	28 (31,5 %)	8 (4,8 %)	6 (5,9 %)	2 (3,0 %)
Atemstillstand	29 (11,6 %)	4 (2,5 %)	25 (28,1 %)	3 (1,8 %)	1 (1,0 %)	2 (3,0 %)
Lungenentzündung	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)	6 (6,7 %)	5 (3,0 %)	5 (4,9 %)	0 (0,0 %)
Anzeichen und Symptome der Nieren ^a						
n	251	162	89	167	101	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	48 (19,1 %)	16 (9,9 %)	32 (36,0 %)	22 (13,2 %)	13 (12,9 %)	9 (13,6 %)
Nephrokalzinose	16 (6,4 %)	3 (1,9 %)	13 (14,6 %)	4 (2,4 %)	2 (2,0 %)	2 (3,0 %)
Andere ^d	56 (22,3 %)	14 (8,6 %)	42 (47,2 %)	20 (12,0 %)	12 (11,9 %)	8 (12,1 %)
Rheumatische Anzeichen und Symptome ^a						
n	251	162	89	167	101	66

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten < 18 Jahren			Globale Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 254)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 164)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 90)	Gesamt (N = 180)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 113)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 67)
beliebiges Anzeichen/Symptom	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	3 (3,4 %)	16 (9,6 %)	13 (12,9 %)	3 (4,5 %)
Andere Anzeichen und Symptome ^a						
n	251	162	89	167	101	66
beliebiges Anzeichen/Symptom	42 (16,7 %)	32 (19,8 %)	10 (11,2 %)	81 (48,5 %)	47 (46,5 %)	34 (51,5 %)
Andere Anzeichen und Symptome ^c	7 (2,8 %)	7 (4,3 %)	0 (0,0 %)	68 (40,7 %)	37 (36,6 %)	31 (47,0 %)
<p>a: Patienten können innerhalb der jeweiligen Kategorien mehr als ein Symptom haben.</p> <p>b: Patienten mit einem Alter < 2 Jahren zum Studieneinschluss wurden ausgeschlossen</p> <p>c: Patienten mit einem Alter < 6 Monate zum Studieneinschluss wurden ausgeschlossen</p> <p>d: Einschließlich Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Nierensteine</p> <p>e: Einschließlich Hypertonie, Depressionssymptome und Depressionen</p>						

In Tabelle 4-126 sind spezifische Anzeichen und Symptome der HPP, die vor der Baseline bei den globalen Patienten auftraten, für die behandelten bzw. unbehandelten Patienten nach Alter (unter 18 Jahre, mindestens 18 Jahre) dargestellt.

Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP

Das mittlere Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP der unter 18-jährigen, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten betrug 2,65 (SD = 2,64, Median = 1,99) Jahre. Das mittlere Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP der mit AA behandelten Patienten lag bei 0,46 (SD = 0,78, Median = 0,03) Jahren. Bei den Patienten über 18 Jahren lag das mittlere Alter beim Auftreten der frühesten HPP-Manifestation bei 7,35 (SD = 5,62, Median = 7,00) Jahren bzw. 4,08 (SD = 4,58, Median = 3,00) Jahren. Somit traten die ersten Manifestationen in beiden Altersgruppen bei den mit AA behandelten Patienten etwas früher auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Skelettale Anzeichen oder Symptome

Skelettale Anzeichen oder Symptome traten in beiden Altersgruppen häufiger bei der mit AA behandelten Patientengruppe auf (unter 18 Jahre: 73,0 %, über 18 Jahre: 80,3 %) als bei der ausschließlich nach BSC behandelten Patientengruppe (unter 18 Jahre: 29,2 % über 18 Jahre: 59,4 %). Das am häufigsten berichtete skelettale Anzeichen der HPP war bei den Patienten unter 18 Jahren eine Knochendeformation, die bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 49,4 % deutlich häufiger auftrat als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 14,9 %. Am zweithäufigsten wurde bei den unter 18-jährigen Patienten eine Rachitis berichtet. Auch diese trat bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 33,7 % häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 7,5 %.

Bei den Patienten über 18 Jahren waren chronische Knochenschmerzen das am häufigsten auftretende Symptom. Auch hier trat das Symptom bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 60,6 % häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 45,5 %. Das zweithäufigste Symptom waren bei den über 18-jährigen Patienten Knochenfrakturen/Pseudofrakturen. Auch diese traten bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 9,1 % häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 5,0 %.

Neurologische Anzeichen und Symptome

Mit einem Anteil von 19,1 % war bei den globalen unter 18-jährigen, mit AA behandelten Patienten eine kognitive Verzögerung/Entwicklungsverzögerung das häufigste neurologische Krankheitsanzeichen. Bei den unter 18-jährigen, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten trat das Anzeichen mit einem Anteil von 7,5 % seltener auf. Ähnlich war es bei den über 18-jährigen Patienten, bei denen 13,6 % der mit AA behandelten Patienten einen Krampfanfall als das häufigste Symptom erlitten hatten, während dies bei nur 5,9 % der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten der Fall war. Kraniosynostosen kamen mit jeweils einem Patientenanteil von insgesamt 8,4 % in beiden Altersgruppen gleich häufig vor. Dabei waren auch hier die mit AA behandelten Patienten (unter 18 Jahre: 16,9 %, über 18 Jahre:

12,1 %) häufiger von Kraniosynostosen betroffen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten (unter 18 Jahre: 3,7 %, über 18 Jahre: 5,9 %).

Konstitutionelle Anzeichen und Symptome

Es wies in beiden Altersgruppen ebenfalls ein größerer Anteil der mit AA behandelten Patienten konstitutionelle Anzeichen oder Symptome der HPP auf (unter 18 Jahre: 57,3 %, über 18 Jahre: 74,2 %) als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten (unter 18 Jahre: 21,7 %, über 18 Jahre: 48,5 %). Das häufigste Anzeichen oder Symptom bei den unter 18-jährigen Patienten war hierbei eine Gedeihstörung, die bei 37,1 % der mit AA behandelten Patienten auftrat, im Gegensatz zu einem Anteil von 9,3 % bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Bei den über 18-jährigen Patienten trat ebenfalls eine Gedeihstörung mit einem Anteil von 12,1 % bei den mit AA behandelten Patienten häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 3,0 %.

Muskuläre Anzeichen und Symptome

Auch im Hinblick auf das Vorhandensein muskulärer Anzeichen und Symptome konnte Ähnliches festgestellt werden. Hier wies mit einem Patientenanteil von 25,8 % ein größerer Anteil der unter 18-jährigen, behandelten Patienten das Symptom Schwäche auf als bei den unbehandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 8,0 %. Das Symptom chronische Muskelschmerzen war bei den über 18-jährigen Patienten das am häufigsten vertretende Symptom. Dieses Symptom lag mit einem Patientenanteil von 36,4 % der behandelten Patienten ebenfalls bei einem größeren Anteil an Patienten vor als bei den unbehandelten Patienten mit 30,4 %.

Respiratorische Anzeichen und Symptome

Der Unterschied in der Symptomlast der Patienten zwischen den ausschließlich nach BSC behandelten und den mit AA behandelten Patienten wurde bei den unter 18-jährigen Patienten auch hinsichtlich der respiratorischen Anzeichen und Symptome deutlich. Hier wiesen nur 2,5 % der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten das Symptom Atemstillstand auf, während dies bei den mit AA behandelten Patienten bei 28,1 % der Fall war. Bei den über 18-jährigen Patienten lag das häufigste Symptom Lungenentzündung bei 4,9 % der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten und bei keinem der mit AA behandelten Patienten vor.

Weitere Anzeichen und Symptome

Für die gastrointestinalen Anzeichen und Symptome war für beide Altersgruppen der Anteil an Patienten mit den entsprechenden Symptomen bei den mit AA behandelten Patienten größer (25,8 % bei unter und über 18-jährigen Patienten) als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten (unter 18 Jahre: 7,4 %, über 18 Jahre: 22,5 %).

Anzeichen und Symptome der Nieren waren bei den globalen Patienten unter 18 Jahren mit 36,0 % der mit AA behandelten Patienten deutlich häufiger als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 9,9 %. Bei den über 18-jährigen Patienten traten Anzeichen und Symptome der Nieren mit 13,6 % der mit AA behandelten Patienten etwa gleich häufig auf wie bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 12,9 %.

Anders war es bei den dentalen Anzeichen oder Symptomen. Hier war bei den unter 18-jährigen Patienten bei den mit AA behandelten Patienten mit 40,5 % bei weniger Patienten dentale Anzeichen oder Symptome festzustellen als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 63,5 %. Bei den über 18-jährigen Patienten war hingegen bei den mit AA behandelten Patienten mit 69,7 % der Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit dentalen Anzeichen oder Symptomen feststellbar als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 59,8 %.

Rheumatische Anzeichen oder Symptome traten bei den Patienten generell selten auf. Es wurden bei den unter 18-jährigen Patienten bei den mit AA behandelten Patienten mit 3,4 % bei mehr Patienten rheumatische Anzeichen oder Symptome festgestellt als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten, wo keine rheumatischen Anzeichen oder Symptome auftraten. Anders war es für die über 18-jährigen Patienten, bei denen bei den mit AA behandelten Patienten mit 4,5 % bei einem geringeren Anteil an Patienten rheumatische Anzeichen oder Symptome auftraten als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 12,9 %.

In der unter 18-jährigen Patientengruppe traten mit einem Anteil von 19,8 % andere Anzeichen und Symptome bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten häufiger auf als bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 11,1 %. Bei den Patienten über 18 Jahren traten hingegen andere Anzeichen und Symptome mit einem Anteil von 47,0 % bei den mit AA behandelten Patienten häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 46,5 %.

Gesamtschau

Somit war bei den globalen Patienten für die meisten mit HPP assoziierten Anzeichen und Symptome sowohl bei den unter 18-jährigen als auch bei den über 18-jährigen Patienten der Anteil an Patienten mit dem jeweiligen Symptom bei den mit AA behandelten Patienten größer als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Das deutet darauf hin, dass die schwerer erkrankten Patienten auch häufiger behandelt werden. Dieser Effekt war bei den meisten Symptomen und sowohl bei den Patienten über und unter 18 Jahren konsistent und deutlich zu sehen.

Die Patienten, die mit AA behandelt wurden, wiesen in ihrer Krankheitsgeschichte eine höhere Symptomlast auf als die Patienten, die ausschließlich nach BSC behandelt wurden. Darüber hinaus zeigt sich, je nach Alter, eine andere Ausprägung der Symptome. Die auch in klinischen Studien sichtbare Häufung von respiratorischen und neurologischen Symptomen sowie knöchernen Deformationen und Entwicklungsstörungen bei HPP-Patienten im Kindes- und Jugendalter lässt sich auch bei den globalen Patienten im Register ALX-HPP-501 nachweisen. Im Erwachsenenalter dominieren dagegen Symptome wie Frakturen, Knochenheilungsstörungen, Schmerzen und Schwäche/Ermüdbarkeit.

Europäische Patienten

Tabelle 4-127: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der europäischen Patienten unter und über 18 Jahren – Studie ALX-HPP-501

Variable	Europäische Patienten < 18 Jahren			Europäische Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP (Jahre)						
n	73	57	16	29	24	5
Mittelwert (SD)	2,49 (2,47)	3,00 (2,52)	0,69 (1,11)	6,07 (5,66)	7,17 (5,60)	0,80 (1,30)
Median (Min; Max)	1,93 (–0,52; 11,83)	2,23 (–0,52; 11,83)	0,38 (–0,43; 4,04)	3,00 (0,00; 16,59)	7,26 (0,58; 16,59)	0,00 (0,00; 3,00)
Skelettale Anzeichen und Symptome ^a						
n	96	73	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	34 (35,4 %)	19 (26,0 %)	15 (65,2 %)	39 (54,9 %)	31 (54,4 %)	8 (57,1 %)
Rachitis (durch Röntgen festgestellt)	8 (8,3 %)	3 (4,1 %)	5 (21,7 %)	6 (8,5 %)	4 (7,0 %)	2 (14,3 %)
Osteomalazie (durch Biopsie festgestellt)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Chronische Knochenschmerzen	18 (18,8 %)	12 (16,4 %)	6 (26,1 %)	28 (39,4 %)	24 (42,1 %)	4 (28,6 %)
Wiederauftretende und schlecht heilende Knochenfrakturen/ Pseudofrakturen	2 (2,1 %)	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	23 (32,4 %)	20 (35,1 %)	3 (21,4 %)
Chronische Inflammation/Knochenmarködem	3 (3,1 %)	2 (2,7 %)	1 (4,3 %)	5 (7,0 %)	5 (8,8 %)	0 (0,0 %)
Knochendeformationen	21 (21,9 %)	10 (13,7 %)	11 (47,8 %)	13 (18,3 %)	10 (17,5 %)	3 (21,4 %)
Neurologische Anzeichen und Symptome ^a						
n	96	73	23	71	57	14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Europäische Patienten < 18 Jahren			Europäische Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
beliebiges Anzeichen/Symptom	25 (26,0 %)	11 (15,1 %)	14 (60,9 %)	9 (12,7 %)	5 (8,8 %)	4 (28,6 %)
Anfälle	5 (5,2 %)	4 (5,5 %)	1 (4,3 %)	3 (4,2 %)	2 (3,5 %)	1 (7,1 %)
Kraniosynostose	12 (12,5 %)	2 (2,7 %)	10 (43,5 %)	7 (9,9 %)	4 (7,0 %)	3 (21,4 %)
Akuter Hirndruck	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)	2 (8,7 %)	1 (1,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Kognitive Verzögerung/ Entwicklungsverzögerung	9 (9,4 %)	6 (8,2 %)	3 (13,0 %)	5 (7,0 %)	5 (8,8 %)	0 (0,0 %)
Konstitutionelle/metabolische Anzeichen und Symptome ^a						
n	96	73	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	29 (30,2 %)	12 (16,4 %)	17 (73,9 %)	32 (45,1 %)	26 (45,6 %)	6 (42,9 %)
Gedeihstörung	15 (15,6 %)	5 (6,8 %)	10 (43,5 %)	5 (7,0 %)	2 (3,5 %)	3 (21,4 %)
Verzögerung der grobmotorische Fertigkeiten	11 (11,5 %)	3 (4,1 %)	8 (34,8 %)	3 (4,2 %)	2 (3,5 %)	1 (7,1 %)
Fatigue	15 (15,6 %)	7 (9,6 %)	8 (34,8 %)	22 (31,0 %)	18 (31,6 %)	4 (28,6 %)
Allgemeiner körperlicher Schmerz	10 (10,4 %)	5 (6,8 %)	5 (21,7 %)	22 (31,0 %)	19 (33,3 %)	3 (21,4 %)
Fibromyalgie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	8 (11,3 %)	8 (14,0 %)	0 (0,0 %)
Gastrointestinale Anzeichen und Symptome ^a						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	19 (19,6 %)	6 (8,1 %)	13 (56,5 %)	15 (21,1 %)	14 (24,6 %)	1 (7,1 %)
Muskuläre Anzeichen und Symptome ^{a, b}						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	32 (33,0 %)	17 (23,0 %)	15 (65,2 %)	31 (43,7 %)	26 (45,6 %)	5 (35,7 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Europäische Patienten < 18 Jahren			Europäische Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
Chronische Muskelschmerzen	15 (15,5 %)	10 (13,5 %)	5 (21,7 %)	24 (33,8 %)	20 (35,1 %)	4 (28,6 %)
Schwäche	21 (21,6 %)	8 (10,8 %)	13 (56,5 %)	18 (25,4 %)	15 (26,3 %)	3 (21,4 %)
Abnormaler Gang ^b	16 (17,4 %)	11 (15,7 %)	5 (22,7 %)	4 (5,6 %)	4 (7,0 %)	0 (0,0 %)
Dentale Anzeichen und Symptome ^c						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	58 (59,8 %)	48 (64,9 %)	10 (43,5 %)	41 (57,7 %)	34 (59,6 %)	7 (50,0 %)
Respiratorische Anzeichen und Symptome ^a						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	7 (7,2 %)	1 (1,4 %)	6 (26,1 %)	6 (8,5 %)	5 (8,8 %)	1 (7,1 %)
Atemstillstand	5 (5,2 %)	0 (0,0 %)	5 (21,7 %)	2 (2,8 %)	1 (1,8 %)	1 (7,1 %)
Lungenentzündung	3 (3,1 %)	1 (1,4 %)	2 (8,7 %)	4 (5,6 %)	4 (7,0 %)	0 (0,0 %)
Anzeichen und Symptome der Nieren ^a						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	20 (20,6 %)	7 (9,5 %)	13 (56,5 %)	7 (9,9 %)	6 (10,5 %)	1 (7,1 %)
Nephrokalzinose	11 (11,3 %)	1 (1,4 %)	10 (43,5 %)	1 (1,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Andere ^d	21 (21,6 %)	6 (8,1 %)	15 (65,2 %)	7 (9,9 %)	6 (10,5 %)	1 (7,1 %)
Rheumatische Anzeichen und Symptome ^a						
n	97	74	23	71	57	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)	2 (8,7 %)	11 (15,5 %)	11 (19,3 %)	0 (0,0 %)
Andere Anzeichen und Symptome ^a						
n	97	74	23	71	57	14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Europäische Patienten < 18 Jahren			Europäische Patienten ≥ 18 Jahren		
	Gesamt (N = 97)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 74)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 23)	Gesamt (N = 75)	Niemals mit AA behandelte Patienten (N = 61)	Jemals mit AA behandelte Patienten (N = 14)
beliebiges Anzeichen/Symptom	17 (17,5 %)	13 (17,6 %)	4 (17,4 %)	34 (47,9 %)	31 (54,4 %)	3 (21,4 %)
Andere Anzeichen und Symptome ^e	2 (2,1 %)	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	22 (31,0 %)	21 (36,8 %)	1 (7,1 %)
<p>a: Patienten können innerhalb der jeweiligen Kategorien mehr als ein Symptom haben. b: Patienten mit einem Alter < 2 Jahren zum Studieneinschluss wurden ausgeschlossen c: Patienten mit einem Alter < 6 Monate zum Studieneinschluss wurden ausgeschlossen d: Einschließlich Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Nierensteine e: Einschließlich Hypertonie, Depressionssymptome und Depressionen</p>						

In Tabelle 4-127 sind spezifische Anzeichen und Symptome der HPP, die vor der Baseline bei den europäischen Patienten auftraten, aufgetrennt nach behandelten bzw. unbehandelten Patienten und nach unter bzw. über 18-jährigen Patienten, dargestellt.

Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP

Das mittlere Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP der unter 18-jährigen, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten betrug 3,0 (SD = 2,5, Median = 2,2) Jahre. Die mit AA behandelten, unter 18-jährigen Patienten waren beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP mit durchschnittlich 0,7 (SD = 1,1, Median = 0,4) Jahren beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP jünger. Bei den über 18-jährigen Patienten betrug das mittlere Alter beim Auftreten der ersten Manifestationen der HPP bei den mit AA behandelten Patienten 0,8 (SD = 1,3, Median = 0,0) Jahre, während das mittlere Alter beim Auftreten der frühesten Manifestation der HPP bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten bei 7,2 (SD = 5,6, Median = 7,3) Jahren lag. Somit traten auch bei den europäischen Patienten die ersten Manifestationen der HPP in beiden Altersgruppen bei den mit AA behandelten Patienten früher auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Skelettale Anzeichen oder Symptome

Das am häufigsten berichtete skelettale Anzeichen oder Symptom der HPP waren bei den Patienten unter 18 Jahren Knochendeformationen, die mit einem Anteil von 47,8 % bei den mit AA behandelten Patienten häufiger auftraten als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 13,7 %. Mit Ausnahme des Symptoms wiederauftretende und schlecht heilende Knochenfrakturen/Pseudofrakturen traten bei den unter 18-jährigen Patienten alle skelettalen Anzeichen und Symptome häufiger in der mit AA behandelten Patientengruppe auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Bei den über 18-jährigen Patienten spielten dagegen Schmerzen und Frakturen eine größere Rolle. Während insgesamt 39,4 % der Patienten über 18 Jahre von chronischen Schmerzen berichteten, war dies nur bei 18,8 % der unter 18-jährigen Patienten der Fall. Dabei waren bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten chronische Knochenschmerzen und Frakturen mit 42,1 % bzw. 35,1 % am häufigsten vertreten. Bei den mit AA behandelten Patienten traten diese Symptome jeweils bei 28,6 % bzw. 21,4 % der Patienten auf.

Neurologische Anzeichen und Symptome

Bei den neurologischen Krankheitsanzeichen waren Kraniosynostosen das häufigste Symptom. Diese traten bei den unter 18-jährigen Patienten mit einem Patientenanteil von 43,5 % bei den mit AA behandelten Patienten häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 15,1 %. Bei den über 18-jährigen Patienten traten Kraniosynostose ebenfalls mit einem Anteil von 21,4 % bei einem größeren Anteil an mit AA behandelten Patienten auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 7,0 %.

Konstitutionelle Anzeichen und Symptome

Im Hinblick auf konstitutionelle Anzeichen und Symptome traten bei den unter 18-jährigen Patienten ebenfalls alle Symptome bei den mit AA behandelten Patienten häufiger auf als bei

den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Das hier am häufigsten auftretende Symptom war eine Gedeihstörung, die bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 43,5 % bei deutlich mehr Patienten auftrat als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 6,8 %. Bei den über 18-jährigen Patienten traten bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 21,4 % der Patienten Gedeihstörungen ebenfalls häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 3,5 %.

Auch eine Verzögerung der grobmotorischen Fertigkeiten kam bei den mit AA behandelten Patienten häufiger in der Krankheitsgeschichte vor (unter 18 Jahre: 34,8 %, über 18 Jahre: 7,1 %) als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten (unter 18 Jahre: 4,1 %, über 18 Jahre: 3,5 %).

Muskuläre Anzeichen und Symptome

Im Hinblick auf muskuläre Anzeichen und Symptome war das am häufigsten auftretende Symptom Schwäche, das bei den unter 18-jährigen Patienten mit einem Anteil von 56,5 % der Patienten bei den mit AA behandelten Patienten deutlich häufiger vorkam als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 10,8 %.

Bei den über 18-jährigen Patienten war das am häufigsten auftretende Symptom chronische Muskelschmerzen, die bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 28,6 % etwas weniger häufig auftraten als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 35,1 %.

Weitere Anzeichen und Symptome

Mit einem Anteil von 64,9 % bzw. 59,6 % wiesen die unter bzw. über 18-jährigen, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten bei einem größeren Anteil an Patienten dentale Anzeichen und Symptome auf als bei den mit AA behandelten Patienten mit 43,5 % bzw. 50,0 %.

Für die respiratorischen Anzeichen und Symptome trat das Symptom Atemstillstand vor allem bei den unter 18-jährigen Patienten auf, die mit AA behandelt wurden. 21,7 % der mit AA behandelten Patienten wiesen dieses Symptom auf, während es bei keinem der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten berichtet wurde. Bei den über 18-jährigen Patienten wiesen bei den mit AA behandelten bzw. ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 7,1 % bzw. 8,8 % ein ähnlicher Anteil an Patienten respiratorische Anzeichen oder Symptome auf.

Auch die gastrointestinalen sowie rheumatischen Anzeichen und Symptome traten bei den unter 18-jährigen Patienten bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Anteil von 56,5 % bzw. 8,7 % häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit einem Anteil von 8,1 % bzw. 0,0 %. Bei den über 18-jährigen Patienten wies hingegen ein größerer Anteil an Patienten in der ausschließlich nach BSC behandelten Patientengruppe mit 24,6 % bzw. 19,3 % gastrointestinale bzw. rheumatische Anzeichen oder Symptome auf als bei den mit AA behandelten Patienten mit 7,1 % bzw. 0,0 %.

Bei den unter 18-jährigen Patienten traten auch die Symptome Fatigue und allgemeiner körperlicher Schmerz bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 34,8 % bzw. 21,7 % häufiger auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 9,6 % bzw. 6,8 %. Bei den über 18-jährigen Patienten lagen diese Symptome mit einem Patientenanteil von 31,6 % bzw. 33,3 % dagegen häufiger bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten vor als bei den mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 28,6 % bzw. 21,4 %.

Gesamtschau

Somit war für die meisten Symptome der Anteil an europäischen Patienten unter 18 Jahren mit dem jeweiligen Symptom bei den mit AA behandelten Patienten größer als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Bei den europäischen Patienten über 18 Jahren traten bei den mit AA behandelten Patienten häufiger neurologische Anzeichen oder Symptome auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Bei skelettalen, konstitutionellen und respiratorischen Anzeichen und Symptomen sowie Anzeichen und Symptomen der Niere war der Anteil an Patienten mit dem entsprechenden Anzeichen oder Symptom in beiden Patientengruppen ähnlich, während gastrointestinale, muskuläre, dentale, rheumatische und andere Anzeichen und Symptome bei einem größeren Anteil der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten vorlagen.

Studie EmPATHY

Studiendesign

EmPATHY ist eine beobachtende, nicht-interventionelle, einarmige, retrospektive und prospektive Längsschnittstudie. Ziel der Studie EmPATHY ist die Evaluierung der Wirksamkeit von AA sowie die Bestimmung der physischen Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von adulten Patienten mit einem pädiatrischen Beginn der HPP.

Tabelle 4-128: Überblick über Studie EmPATHY

Studie	EmPATHY
Titel	An Observational, Longitudinal Study to Evaluate and monitor Physical Performance of Adults Treated with Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia (EmPATHY)
Ziel	Ziel der Studie EmPATHY ist es, die Wirkung von AA auf die körperliche Leistungsfähigkeit adulter Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP nach 1-jähriger Behandlung im Vergleich zur Baseline vor Behandlung zu untersuchen.
Zahl der Patienten	14
Dosierungsplan	Die verwendete Dosis von AA wird vom behandelnden Arzt in Übereinstimmung mit der deutschen Fachinformation bestimmt. Dementsprechend erhielten die 14 untersuchten Patienten im Median (Min; Max) eine AA-Dosis von 6,0 (3,0; 6,0) mg/kg/Woche. Die Patienten erhielten an 3 Tagen pro Woche Injektionen: 3 Patienten erhielten 3 Spritzen pro Woche, 9 Patienten erhielten 6 Spritzen pro Woche und 2 Patienten erhielten 9 Spritzen pro Woche.

Studiendesign	<p>Beobachtende, einarmige, retrospektive und prospektive Längsschnittstudie</p> <p>Für alle Studienteilnehmer erfolgt die retrospektive Datensammlung vom Datum des Studieneinschlusses bis zum Eintreten der ersten Anzeichen und Symptome der HPP oder der frühesten Dokumentation der HPP in der Krankenakte. Da die überwiegende Mehrheit der geeigneten Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns 1 Jahr lang eine Behandlung mit AA erhalten hatte, war die Erhebung dieser Daten Teil der retrospektiven Phase.</p> <p>Prospektive Daten der Studienteilnehmer werden anhand eines Prüfbogens über einen Zeitraum von einem Jahr nach Studieneinschluss erhoben, um 2-Jahres-Daten derjenigen Patienten zu sammeln, die sich bereits in AA-Behandlung befinden. Die Datenerhebung basiert auf verfügbaren Informationen der Bewertung dieser Patientengruppe, die am Standort des Studienleiters durchgeführt wird. Es werden ausschließlich Untersuchungen durchgeführt, die im Rahmen der Standardversorgung anfallen. Die Studie kann um einen zusätzlichen Zeitraum von einem Jahr verlängert werden.</p> <p>Alle Patienten erhalten eine kommerzielle Behandlung mit AA. Die Evaluierung zur Baseline erfolgt in der Regel bis zu 6 Monate vor Beginn der Behandlung mit AA. Klinische Daten werden aus den Krankenakten extrahiert und in Prüfbögen erfasst. Es wird erwartet, dass die weiteren Beobachtungen im Abstand von 6 Monaten erfolgen.</p>
Dauer	Beginn 29. Juli 2018, Studie noch laufend. Hier sind die Daten der retrospektiven Phase mit der Dauer von 12 Monaten dargestellt.
Einschlusskriterien	<p>Patienten mussten alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie 2. Klinische Diagnose von HPP mit pädiatrischem Beginn basierend auf einem niedrigen ALP-Spiegel (angepasst an Alter und Geschlecht) und/oder genetischer Bestätigung von ALPL-Mutation(en) und klinischen Symptomen im Zusammenhang mit HPP 3. Patient erhält derzeit am Orthopädischen Institut der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eine kommerzielle AA-Behandlung für HPP nach dem Behandlungsstandard 4. Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie 5. Unterzeichnete Einverständniserklärung
Ausschlusskriterien	<p>Sofern bei einem Patienten eine oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien zutrafen, wurde der Patient von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fehlende Bereitschaft oder voraussichtliche Unfähigkeit zur Teilnahme an weiteren Visiten 2. Off-Label-Behandlung mit AA 3. Aktuelle Teilnahme an einer von Alexion gesponserten Studie 4. Experimentelles Medikament/Experimentelle Behandlung
Primäre Studienziele	<p>Untersuchung der Wirkung von AA auf die körperliche Leistungsfähigkeit adulter Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP unter realen Bedingungen. Bewertungsgrundlage dabei sind Behandlungs- und Therapiestandards, angewendet in einem Referenzzentrum in Deutschland (Universität Würzburg) nach 1-jähriger Therapie mit AA im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn.</p> <p>Standarduntersuchungen zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten können, abhängig von den erhobenen Daten, einige oder alle der folgenden Messungen umfassen:</p> <p>6MWT, Short Physical Performance Battery, Timed Up and Go Test (TUG), Handdynamometer (Griffstärke), Verwendung von Bewegungshilfen, und bioelektrische Impedanzanalyse.</p>

Sekundäre Studienziele	<p>Beurteilung der Krankheitslast und der systemischen Manifestationen der Erkrankung sowie Evaluation der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der AA-Behandlung bei adulten Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP, wie sie im Behandlungsstandard definiert ist, basierend auf der Verfügbarkeit von Daten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Lebensqualität (z.B. EuroQol, SF-36, QUALEFFO-41, LEFS, PDI, IPAQ, VAS oder CES-D) und Vergleich dieser Daten zu denen der Baseline vor AA-Behandlung für jeden Patienten • Skelettpathologie anhand von (falls vorhanden) DXA, Röntgen, CT, MRT und Biopsien und Vergleich zur Baseline für jeden Patienten • Klinische Laboruntersuchungen mit Relevanz für HPP • Sammlung und Evaluierung von longitudinalen Sicherheitsdaten bei mit AA behandelten Patienten, um das Sicherheitsprofil von AA und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse weiter zu charakterisieren. Dazu zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Injektions-assoziierte Reaktionen, Immunogenität und ektopische Kalzifikation.
Statistische Methoden	<p>Alle untersuchten quantitativen Werte wie Alter, Gewicht, BMI oder Blutserumparameter oder aufgezeichnete Skalen zur Quantifizierung physischer oder psychischer Zustände wurden als Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie Quartile dargestellt.</p> <p>Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Wenn signifikante Abweichungen von der Normalverteilung nachgewiesen wurden, wurden nicht-parametrische Methoden für die weitere statistische Analyse verwendet, andernfalls wurden parametrische Analysen durchgeführt. Es wurde der t-Test für verbundene Stichproben (parametrisch) oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben (nicht-parametrisch) durchgeführt, um die Änderung der Werte im Vergleich zur Baseline oder zwischen zwei anderen Zeitpunkten zu untersuchen.</p> <p>Ordinal- und nominalskalierte Werte wie alle gesammelten qualitativen Daten wurden in absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt. Die Ergebnisse einzelner Zeitpunkte wurden dann mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Fisher-Test verglichen. Um die Veränderung zwischen zwei Zeitpunkten zu testen, wurde der Bowker-Test für Symmetrie des McNemar-Tests oder der Cochran-Test verwendet. Wenn eine Ereigniszeitanalyse angemessen war, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rangtest oder Cox-Regression durchgeführt.</p> <p>Alle Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen war aufgrund der deskriptiven und explorativen Natur der vorliegenden Studie nicht erforderlich. SPSS Statistics 25 war die hauptsächlich genutzte statistische Programmiersoftware.</p>
Status der Studie	Laufend

Studienpatienten

Die Studienpopulation besteht aus männlichen und weiblichen HPP-Patienten über 18 Jahren mit pädiatrischem Beginn der HPP, die am Orthopädischen Institut der Julius-Maximilians-Universität Würzburg behandelt werden und eine kommerzielle AA-Behandlung gemäß Fachinformation erhalten.

Potenzielle Probanden werden in den regelmäßigen Beratungsgesprächen, per Telefon, Brief oder E-Mail mit Hilfe des Patienteninformationsbogen des Patienten über die Studie informiert. Der Patienteninformationsbogen erfasst demographische Informationen sowie Informationen

zur Diagnose der HPP, um zu bestätigen, dass die Einschlusskriterien der Studie erfüllt werden. Die Patienten können die Informationen zur Studie auch an ihrem üblichen Kliniktermin erhalten. Wenn Patienten Interesse an der Studienteilnahme haben, nehmen sie vor Ort an einem Termin teil, bei dem vor dem klinischen Interview die schriftliche Einwilligung eingeholt wird.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungssituation basierte die Patientenanzahl von 14 Patienten für die retrospektive Analyse und insgesamt bis zu 25 Patienten für die prospektive Analyse auf praktischen Überlegungen und keiner formalen Berechnung der Stichprobengröße und statistischen Power.

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-129: Demographische und andere Charakteristika der Patienten – Studie EmPATHY

Parameter	Statistik	Gesamt (n=14)	Weibliche Patienten (n = 11)	Männliche Patienten (n = 3)
Geschlecht	Weiblich (n)	11	11	–
	Männlich (n)	3	–	3
Alter zum Beginn der Therapie (Jahre)	n	14	11	3
	Mittelwert (SD)	51,3 (16,9)	54,2 (15,9)	40,7 (19,6)
	Median (Min; Max)	51,5 (19,0; 78,0)	53,0 (20,0; 78,0)	46,0 (19,0; 57,0)
Gewicht (kg)	n	14	11	3
	Mittelwert (SD)	78,3 (22,8)	72,8 (21,5)	98,3 (17,6)
	Median (Min; Max)	78,0 (46,0; 123,0)	– (46,0; 123,0)	– (80,0; 115,0)
Körpergröße (cm)	n	14	11	3
	Mittelwert (SD)	158,1 (9,1)	156,8 (9,7)	175,3 (5,0)
	Median (Min; Max)	– (135,0; 180,0)	– (135,0; 167,0)	– (170,0; 180,0)
BMI (kg/m ²)	n	14	11	3
	Mittelwert (SD)	30,3 (7,9)	29,7 (8,3)	32,4 (6,9)
	Median (Min; Max)	28,9 (18,0; 50,5)	– (18,0; 30,5)	– (26,1; 39,8)
Menopause	n	11	11	–
	Prämenopausal (%)	6 (54,5 %)	6 (54,5 %)	–
	Postmenopausal (%)	5 (45,4 %)	5 (45,4 %)	–

Parameter	Statistik	Gesamt (n=14)	Weibliche Patienten (n = 11)	Männliche Patienten (n = 3)
Frühere Teilnahme an einer Studie	n	14	11	3
	Ja (%)	8 (57,1 %)	5 (45,4 %)	3 (100,0 %)
	Nein (%)	6 (42,9 %)	6 (54,5 %)	0 (0,0 %)
Frühere Teilnahme am HPP-Register	n	14	11	3
	Ja (%)	2 (14,3 %)	2 (18,2 %)	0 (0,0 %)
	Nein (%)	12 (85,7 %)	9 (81,8 %)	3 (100,0 %)

In der Studie EmPATHY sind 11 weibliche und 3 männliche Patienten vertreten (siehe Tabelle 4-124). Das mittlere Alter zum Beginn der Therapie war bei den weiblichen Patienten mit 54,2 (SD = 15,9; Median = 53,0) Jahren höher als bei den männlichen Patienten mit 40,7 (SD = 19,6; Median = 46,0) Jahren. Das durchschnittliche Gewicht (SD) und die durchschnittliche Körpergröße (SD) waren erwartungsgemäß bei den männlichen Patienten mit 98,3 (17,6) kg bzw. 175,3 (5,0) cm höher als bei den weiblichen Patienten mit 72,8 (21,5) kg bzw. 156,8 (9,7) cm. Der resultierende BMI war im Mittel (SD) bei den weiblichen Patienten mit 29,7 (8,3) kg/m² ähnlich dem der männlichen Patienten mit 32,4 (6,9) kg/m². 54,5 % (6 Patientinnen) der Patientinnen waren prämenopausal und 45,5 % (5 Patientinnen) postmenopausal. 45,4 % (5 Patientinnen) der weiblichen Patienten und alle drei männlichen Patienten hatten zuvor bereits an einer Studie teilgenommen. Am HPP-Register hatten 18,2 % (2 Patientinnen) der weiblichen Patienten und keiner der männlichen Patienten teilgenommen.

Alle 14 (100,0%) Patienten hatten Mutationen oder Deletionen im TNSALP-Gen, die mit der Diagnose HPP übereinstimmten.

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-130: HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten – Studie EmPATHY

Diagnose	Patienten (N = 14)
Neurologische Anzeichen und Symptome	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	6 (42,9 %)
NA	2 (14,3 %)
Skelettale Anzeichen und Symptome	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	14 (100,0 %)
mindestens eine Fraktur	14 (100,0 %)
Biegung der langen Knochen	5 (35,7 %)

Diagnose	Patienten (N = 14)
Kongenitaler Klumpfuß	5 (35,7 %)
Kraniosynostose	5 (35,7 %)
Skoliose	4 (28,6 %)
Kyphose	2 (14,3 %)
NA	–
Muskuläre Anzeichen und Symptome	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	14 (100,0 %)
Muskelschwäche, die die täglichen Aktivitäten einschränkt	14 (100,0 %)
Myopathie	10 (71,4 %)
Abnormaler Gang	10 (71,4 %)
Watschelgang	4 (28,6 %)
NA	–
Dentale Anzeichen und Symptome	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	14 (100,0 %)
Frühzeitiger Verlust der Milchzähne	11 (78,6 %)
Permanenter Zahnverlust	7 (50,0 %)
Verzögerter Zahndurchbruch	2 (14,3 %)
Andere dentale Anzeichen und Symptome	3 (21,4 %)
NA	–
Anzeichen und Symptome der Nieren	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	8 (57,1 %)
NA	3 (21,4 %)
Rheumatische Anzeichen und Symptome	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	8 (57,1 %)
NA	3 (21,4 %)
Schmerzen	
n	14
beliebiges Anzeichen/Symptom	14 (100,0 %)
NA	–

In Tabelle 4-130 sind spezifische Anzeichen und Symptome der HPP dargestellt, die die Patienten der EmPATHY-Studie in ihrer Krankheitsgeschichte aufwiesen.

Alle Patienten (n = 14) wiesen in ihrer Krankheitsgeschichte skelettale, muskuläre und dentale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen auf. Dabei wiesen 35,7 % der Patienten jeweils eine Biegung der langen Knochen, einen kongenitalen Klumpfuß und/oder eine Kraniosynostose als häufigstes Symptom auf. Bei den muskulären Symptomen war eine Muskelschwäche, die die täglichen Aktivitäten einschränkt, bei allen eingeschlossenen Patienten die häufigste Beschwerde. 78,6 % der Patienten erlitten einen frühzeitigen Verlust der Milchzähne. Mit 57,1 % wiesen mehr als die Hälfte der Patienten Symptome der Nieren und mit 42,9 % etwas weniger als die Hälfte der Patienten neurologische Symptome auf.

Alle Patienten (100,0 %) hatten eine Vorgeschichte von Frakturen. Bei 13 Patienten gab es insgesamt 50 Frakturen, von denen 45 vollständige Frakturen und 5 unvollständige Frakturen waren. Die Anzahl reichte von keiner vollständigen Fraktur bis hin zu 8 vollständigen Frakturen. Das Alter bei der ersten Fraktur lag bei 5 Patienten in der Kindheit, bei den übrigen Patienten begannen die Frakturen im Erwachsenenalter. Die Frakturheilung war in 6 von 55 Fällen unvollständig. In 24 Fällen hatte der Patient eine chirurgische Behandlung oder Intervention zur Behandlung von Frakturen, in 5 Fällen wurden mehrere Interventionen gemeldet.

Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf – ALX-HPP-502

Studiendesign

ALX-HPP-502 war eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Studie mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der juvenilen HPP. Ziel der Studie ALX-HPP-502 war eine bessere Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der HPP in dieser Patientenpopulation. In Tabelle 4-131 ist ein Überblick über das Design inklusive der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ALX-HPP-502 dargestellt.

Tabelle 4-131: Überblick über Studie ALX-HPP-502

Studie	ALX-HPP-502
Titel	A Retrospective, Non-interventional, Epidemiologic Study of the Natural History of Patients with Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP)
Ziel	Die Gesamtstudienziele dieser Studie waren 1.) die Charakterisierung des natürlichen Verlaufs von Skelettmanifestationen der Hypophosphatasie (HPP) bei Patienten mit juveniler HPP in der Kindheit und frühen Jugend (definiert als Alter von 5 bis einschl. 15 Jahren und Tanner-Stadium ≤ 2); 2.) die Charakterisierung des natürlichen Wachstumsverlaufs (Körpergröße und -gewicht) bei juveniler HPP in der Kindheit und frühen Jugend; 3.) die Charakterisierung derselben juvenilen HPP-Population in Hinblick auf Manifestationen/Komplikationen der Grunderkrankung; und 4.) die Bereitstellung von Daten zu unbehandelten Patienten mit juveniler HPP, die als nicht-gleichzeitige Kontrolle bei der Beurteilung potenzieller behandlungsgebundener Effekte von Asfotase alfa in der juvenilen HPP-Population dient.

Zahl der Patienten	Die Daten wurden retrospektiv zu so vielen geeigneten Patienten wie möglich erhoben. 54 Patienten durchliefen ein Screening; davon wurden 32 Patienten in 9 Zentren in 6 Ländern in die Studie aufgenommen.
Studiendesign	Dies war eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Studie mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der juvenilen HPP.
Einschlusskriterien	<p>Patienten müssen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> Vor Beginn der Datenextraktion hatten die Patienten bzw. ihre Eltern oder ihre gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einwilligungserklärung vorzulegen, sofern nicht alle der folgenden Kriterien zutrafen: <ul style="list-style-type: none"> Der Patient war verstorben und das zuständige IRB/IEC/REB benötigte gemäß den jeweils anwendbaren lokalen Bestimmungen keine Einwilligungserklärung für die Erhebung retrospektiver Daten von verstorbenen Patienten UND eine schriftliche Bestätigung der zuständigen IRB/IEC/REB lag vor, mit welcher bestätigt wurde, dass die extrahierten Daten vom Sponsor ausgewertet und für die Einreichung der Zulassungsanträge verwendet werden dürfen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben und < 18 Jahre alt waren, hatten außerdem ggf. eine schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme vorzulegen. Patienten hatten juvenile HPP, definiert als dokumentiertes erstmaliges Auftreten der HPP-Symptomatik im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren Patienten hatten eine dokumentierte HPP-Diagnose, belegt durch dokumentierte HPP-bezogene Skelettanomalien in der Anamnese, und mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte TNSALP-Genmutation(en) Dokumentierte Anamnese alkalischer Phosphatase-Serumspiegel, die gemäß dem lokalen Labor unter dem altersbereinigten Normalbereich lagen Die Krankenakte des Patienten enthielt die folgenden in der Kindheit oder im frühen Jugendalter (d. h. im Alter von 5 bis einschl. 15 Jahren und Tanner-Stadium ≤ 2; wenn das Tanner-Stadium nicht dokumentiert wurde, galt als oberste Altersgrenze 15 Jahre) erhobenen Daten, die der Abstraktion und/oder Einreichung beim Anbieter für die zentrale Überprüfung von bildgebenden Daten dienten: <ul style="list-style-type: none"> Mindestens 1 Satz gepaarter Röntgenaufnahmen der Knie bzw. Hände/Handgelenke, die mindestens in einem zeitlichen Abstand von 6 Monaten (höchstens aber 5 Jahren) aufgenommen wurden Mindestens 2 dokumentierte, im Abstand von mindestens 3 Jahren erfolgte Körpergrößenmessungen Die Aufnahme von verstorbenen Patienten in die Studie war möglich. Zusätzlich war die Aufnahme von Verlaufskontrollpatienten aus ENB-006-09, die nicht mit Asfotase alfa behandelt wurden, in die Studie möglich. Auch Patienten, die zuvor in ENB-009-10 mit Asfotase alfa behandelt wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden; hierbei wurden jedoch aus den Krankenakten nur Daten für die Beurteilung der Eignung für die Studie und die Datenextraktion verwendet, die vor der Behandlung mit Asfotase alfa dokumentiert wurden.
Ausschlusskriterien	<p>Sofern bei einem Patienten eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien zutrafen, wurde er von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten, die zuvor in ENB-006-09 eine Behandlung mit Asfotase alfa erhalten haben, und/oder gleichzeitig an ENB-008-10 teilgenommen haben.

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die im für die Beurteilung der primären und sekundären Endpunkte herangezogen Zeitraum (d. h. im Alter von 5 bis einschl. 15 Jahren und einem Tanner-Stadium ≤ 2) eine andere Behandlung und/oder Intervention erhalten haben, die auf die Knochenbildung oder das -wachstum gerichtet war oder sich darauf ausgewirkt hat (z. B. Bisphosphonate, Knochenmarktransplantation, Wachstumshormon, Parathormon) • Patienten mit einer anderen klinisch signifikanten Erkrankung im für die Beurteilung der primären und sekundären Endpunkte herangezogen Zeitraum, die als sonstige, nicht HPP-bezogene Erkrankung definiert wurde und die Studienergebnisse verzerren könnte.
Primäre Endpunkte	<p>Nachfolgend sind die primären Endpunkte aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiographische Veränderungen bei den Skelettmanifestationen der HPP, gemessen anhand des RGI-C-Score • Wachstum, gemessen anhand der Z-Scores für Körpergröße
Sekundäre Endpunkte	<p>Der sekundäre Endpunkt war das anhand der Z-Scores für Körpergewicht gemessene Wachstum</p>
Weitere Endpunkte	<p>Die folgenden Endpunkte wurden ggf. extrahiert und zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • RSS-Scores • Mindestens einen dokumentierten HPP-bezogenen Befund in den Zeiträumen Geburt bis <5 Jahre oder 5 bis einschließlich 15 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenmissbildungen, darunter mindestens eine der Folgenden: Deformitäten der langen Röhrenknochen; rachitische Brust/deformierte Rippen, Klumpfuß, Skoliose, Kyphose und Kraniosynostose ○ Frakturen ○ Pseudofrakturen ○ Frakturen mit verzögerter Heilung ○ Pneumonie ○ Muskel- und/oder Knochenschmerzen, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und/oder die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern ○ Gelenkschmerzen in Nacken, Schultern, Ellenbogen, Handgelenken, Hüfte, Knie und/oder Sprunggelenken, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und/oder die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern ○ Gelenkschwellung, Pseudogicht und/oder Chondrokalzinose ○ Muskelschwäche oder Asthenie, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und/oder zu einem auffälligen Gangbild oder einer auffälligen Art zu gehen führen ○ Gebrauch von Gehhilfen, darunter Gehstock, Gehstützen, Rollator und Rollstuhl ○ Nephrokalzinose/Nierensteine ○ Verlust der bleibenden Zähne ○ Hörverlust ○ Optikusatrophie/Blindheit aufgrund von Optikusatrophie • Dokumentierte Hospitalisierung(en) aufgrund von HPP-bedingten Manifestationen/Komplikationen im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren • Mindestens einen der folgenden dokumentierten klinischen Laborbefunde im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnose einer Hyperkalzämie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Serum-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors ○ Diagnose einer Hypokalzämie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Serum-Kalziumwerte unterhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors ○ Diagnose einer Kalziurie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Urin-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors ○ Erhöhtes Plasma-PPI, definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende PPI-Werte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors ○ Erhöhtes Plasma-PLP, definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende PLP-Werte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors ○ Erhöhtes Serumkreatinin, definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende Serumkreatinin-Werte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors
Statistische Methoden	<p><u>Primäre Analysen:</u></p> <p>Für den primären radiographischen Endpunkt wurden alle verfügbaren, im Laufe der Kindheit und frühen Jugend angefertigten Röntgenaufnahmen der Knie und Hände/Handgelenke in nach Aufnahmezeitpunkt geordnete Sätze von Röntgenaufnahmen eingeteilt. Generell wurde für jeden Patienten der jeweils früheste Satz Röntgenaufnahmen innerhalb der Altersgruppe 5 bis einschl. 15 Jahre gemäß den im statistischen Analyseplan festgelegten Kriterien als Baseline-Satz definiert. Bei 4 Patienten wurde der früheste Satz Röntgenaufnahmen nicht als Baseline-Satz verwendet, da er unvollständig und/oder zwischen dem ersten und zweiten Satz zu viel Zeit vergangen war (Röntgenaufnahmen mussten mindestens in einem Abstand von 6 Monaten [höchstens aber 5 Jahren] während der Kindheit oder frühen Jugend aufgenommen worden sein). Dieser Baseline-Satz wurde mit allen verfügbaren Post-Baseline-Röntgenaufnahmen verglichen, um den RGI-C-Score zu bestimmen. Die Bestimmung des RGI-C-Score erfolgte zentral durch 3 unabhängige Kinderradiologen, die in der Beurteilung von Skelettmanifestationen der HPP geschult sind. Die Radiologen waren während der Beurteilung gegenüber den Patientenidentifikatoren und Post-Baseline-Zeitpunkten verblindet. Die zentralen Radiologen bestimmten für jeden Satz Röntgenaufnahmen, der nach dem Baseline-Satz entstanden ist, einen RGI-C-Score; dies erfolgte unter Anwendung einer 7-Punkte-Ordinalskala: hochgradige Verschlechterung (– 3), mittelgradige Verschlechterung (– 2), minimale Verschlechterung (– 1), keine Veränderung (0), minimale Heilung (+ 1), erhebliche Heilung (+ 2) oder komplette oder nahezu komplette Heilung (+ 3). Für alle 3 Radiologen wurde ein mittlerer RGI-C-Score berechnet, der als der RGI-C-Score eines Patienten für einen bestimmten Zeitpunkt galt. Die Post-Baseline-Zeitpunkte wurden in Zeitintervalle ab Baseline gegliedert. Für jeden dieser Zeitintervalle ab Baseline wurde der mittlere RGI-C-Score mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Weiterhin wurden die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit einem RGI-C-Score innerhalb eines definierten Bereichs angegeben. Es wurde ein nichtparametrischer Test angewendet, um für jedes Zeitintervall zu überprüfen, ob der mediane RGI-C-Score von 0 abweicht. Eine Anpassung bezüglich Multiplizität wurde nicht vorgenommen.</p> <p>Der primäre Endpunkt zum Wachstum wurde anhand der Veränderung der Z-Scores für Körpergröße beurteilt. Den Messungen der Körpergröße wurde unter Anwendung der Wachstumskurven und Methoden des Centers for Disease Control and Prevention ein Z-Score zugeordnet. Ähnlich wie bei den Röntgenaufnahmen wurde für jeden Patienten die früheste dokumentierte Körpergrößemessung, die innerhalb des Zeitraums 5 bis einschließlich 15 Jahre extrahiert wurde, als Baseline-Größe definiert.</p>

	<p>Änderungen gegenüber Baseline wurden anhand dieser Baseline-Größe berechnet und die Post-Baseline-Zeitpunkte wurden in Zeitintervalle ab Baseline gegliedert. Die Z-Scores für Körpergröße und die Veränderungen gegenüber Baseline bei den -Z-Scores für Körpergröße wurden für jedes Post-Baseline-Zeitintervall mit deskriptiver Statistik zusammengefasst. Es wurde ein nichtparametrischer Test angewendet, um für jedes Zeitintervall zu überprüfen, ob die mediane Veränderung gegenüber Baseline beim Z-Score für Körpergröße von 0 abweicht. Eine Anpassung bezüglich Multiplizität wurde nicht vorgenommen.</p> <p><u>Sekundäre Analysen:</u></p> <p>Das Wachstum wurde außerdem anhand von Veränderungen des Z-Score für Körpergewicht beurteilt. Den Messungen des Körpergewichts wurde ähnlich wie bei den oben beschriebenen Veränderungen der Körpergröße unter Anwendung der Wachstumskurven und Methoden der CDC ein Z-Score zugeordnet.</p> <p><u>Weitere Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Eine Analyse des Gesamtüberlebens, definiert als Zeitraum von der Geburt bis zum Tod, war ebenfalls geplant. Da jedoch alle Patienten bis zum Ende der Auswertungsphase der Studie am Leben blieben, wurden keine Überlebensanalysen durchgeführt. • RSS-Scores wurden in Zeitintervalle ab Baseline gegliedert. Die beobachteten Ergebnisse und Veränderungen gegenüber Baseline wurden für jedes Zeitintervall mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Es wurde ein nichtparametrischer Test angewendet, um für jedes Zeitintervall zu überprüfen, ob die mediane Veränderung gegenüber Baseline beim RSS-Score von 0 abweicht.
Status der Studie	Abgeschlossen

Studienpatienten

Die Daten wurden aus den Krankenakten von Patienten extrahiert, die mit einem Beginn der HPP-Symptomatik zwischen 6 Monaten und 18 Jahren älter waren als die Patienten der Studie ENB-011-10. Vierundfünfzig Patienten wurden gescreent, davon wurden 32 Patienten an 9 Prüfzentren in 6 Ländern aufgenommen. Alle aufgenommenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben. Die 22 Screening-Fehlschläge waren darauf zurückzuführen, dass die Patienten eines der Einschlusskriterien (Einschlusskriterium 1, 2 oder 4) nicht erfüllten. Tabelle 4-132 enthält eine Zusammenfassung der Patientenverteilung in Studie ALX-HPP-502.

Tabelle 4-132: Patientenverteilung – Studie ALX-HPP-502

Gescreente Patienten, N	54
Screening-Fehlschläge, n (%)	22 (40,7)
Gründe für Screening-Fehlschläge	
Einschlusskriterium Nr. 1 (Einwilligungserklärung), n (%)	2 (3,7)
Einschlusskriterium Nr. 2 (juvenile HPP), n (%)	5 (9,3)
Einschlusskriterium Nr. 4 (mindestens 1 Satz gepaarter Röntgenaufnahmen), n (%)	14 (25,9)
Aufgenommene Patienten (Daten extrahiert), N	32
Zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben, n (%)	32 (100,0)
Zum Zeitpunkt der Datenextraktion verstorben, n (%)	0 (0,0)

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der demographischen und Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502

Variable	Statistik	Aufgenommene Patienten N = 32^a
Alter zum Zeitpunkt der Datenextraktion, sofern am Leben (Jahre)	Mittelwert (SD)	19,27 (6,620)
	Median	18,85
	Q1; Q3	13,6; 25,8
	Min; Max	7,7; 31,6
Geschlecht, n (%)	Männlich	22 (68,8)
	Weiblich	10 (31,3)
	Unbekannt	0 (0,0)
Ethnie, n (%)	Amerikanischer oder alaskanischer Ureinwohner	0 (0,0)
	Asiatisch	0 (0,0)
	Afroamerikaner	0 (0,0)
	Hawaianischer oder pazifischer Ureinwohner	1 (3,1) ^a
	Kaukasisch	30 (93,8) ^a
	Andere	1 (3,1)
	Nicht mitgeteilt	0 (0,0)
	Spanisch oder lateinamerikanisch	4 (12,5)
	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	28 (87,5)
	Unbekannt	0 (0,0)
Geburtsregion, n (%)	Mittlerer Osten	0 (0,0)
	Afrika	0 (0,0)

	Nordamerika	25 (78,1)
	Südamerika	0 (0,0)
	Europa	5 (15,6)
	Asien	0 (0,0)
	Australien	2 (6,3)
	Unbekannt	0 (0,0)
Berechnung der Prozentsätze: $n/N \times 100$.		
^a Sofern nicht anders vermerkt.		

In Tabelle 4-133 sind die demographischen und Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten zusammengefasst. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug zum Zeitpunkt der Datenextraktion 19,3 Jahre (SD = 6,6, Median = 18,9, Min = 7,7, Max = 31,6). Die Patienten waren überwiegend kaukasisch (96,9 %) und männlich (68,8 %).

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502

Variable	Statistik	Aufgenommene Patienten N = 32 ^a
Alter bei Einsetzen der ersten HPP-Symptomatik (Monate)	Mittelwert (SD)	17,5 (9,21)
	Median	14,5
	Q1; Q3	11,0; 24,0
	Min; Max	7; 41
Alter bei Diagnose (Monate) ^b	Mittelwert (SD)	47,0 (32,21)
	Median	39,0
	Q1; Q3	28,0; 56,0
	Min; Max	12; 157
Dokumentierte ALP-Serumspiegel unter dem alterbereinigten Normalbereich	Ja, n (%)	32 (100,0)
Erhöhtes Plasma-PLP ^c	Ja, n (%)	21 (65,6) ^d
Diagnose einer Hyperkalzämie ^e	Ja, n (%)	3 (9,4)
Diagnose einer Kalziurie ^f	Ja, n (%)	11 (34,4)
TNSALP-Genmutationsanalyse vorhanden	Ja, n (%)	25 (78,1)
Berechnung der Prozentsätze: $n/N \times 100$.		
^a Sofern nicht anders vermerkt.		
^b n = 31,		
^c Erhöhtes Plasma-PLP, definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende PLP-Werte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.		

^d Wurde nach Datenbankschluss als Eingabefehler identifiziert, Bei einem Patienten, bei dem PLP „unbekannt“ eingetragen wurde, stellte sich später heraus, dass seine Anamnese hohe PLP-Plasmawerte aufwies. Die korrekte Anzahl lautet demnach 22/32 Patienten (68,8 %).

^e Diagnose einer Hyperkalzämie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Serum-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.

^f Diagnose einer Kalziurie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Urin-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.

Alle 32 in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten juvenile HPP, definiert als erstmaliges Auftreten von der HPP-Symptomatik im Alter ab 6 Monaten bis unter 18 Jahren. Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten der Symptomatik betrug 17,5 Monate (SD = 9,2, Median = 14,5, Min = 7, Max = 41) (siehe Tabelle 4-135). Das mittlere Alter bei der Diagnose betrug 47,0 Monate (SD = 32,2, Median = 39,0, Min = 12, Max = 157). Quelldokumente für TNSALP-Genmutationsanalysen lagen nur bei 25/32 Patienten (78,1 %) vor. Basierend auf den dokumentierten ALP-Serumspiegeln unter dem altersbereinigten Normalbereich und den dokumentierten HPP-bezogenen Skelettanomalien waren jedoch alle Patienten für die Studie geeignet.

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der radiologischen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ALX-HPP-502

Befund	Minimale Anzahl der Patienten mit radiologischem Befund (N = 32)	
	Hände/Handgelenke	Knie
Osteopenie	29	29
Unregelmäßige Zone einer provisorischen Kalzifikation	28	30
Metadiaphysäre Sklerose	26	25
Deutliche Erweiterung der Epiphysenfuge	22	29
Metaphysäre Radioluzenzen	21	–
Demineralisation der distalen Metaphyse	21	–
Popcorn-Kalzifikationen der Metadiaphyse	16	12
Ausfransen der Metaphyse	15	–
Transverses subphysäres Luzenzband	12	25
Zungen von Radioluzenz	–	21
Physäre Eckendefekte	–	24
Die radiologischen Befunde zur Baseline wurden mittels Vergleich der Post-Baseline-Aufnahmen mit den Baseline-Aufnahmen gestellt.		

Alle aufgenommenen Patienten wiesen mindestens ein charakteristisches Merkmal der HPP in Röntgenaufnahmen des Skeletts bei Baseline (im Vergleich zu Post-Baseline-Röntgenaufnahmen) auf (siehe Tabelle 4-135). Die häufigsten charakteristischen Merkmale, die beim Vergleich von Baseline-Röntgenaufnahmen und Post-Baseline-Röntgenaufnahmen beobachtet wurden, waren unregelmäßige Zone einer provisorischen Kalzifikation, deutliche Erweiterung der Epiphysenfuge, Osteopenie, metadiaphysäre Sklerose und subphysäres Luzenzband in den Knien (jeweils bei mindestens 25 Patienten bei Baseline) und Osteopenie der kurzen Röhrenknochen, unregelmäßige Zone einer provisorischen Kalzifikation und metadiaphysäre Sklerose der Hände/Handgelenke (jeweils bei mindestens 26 Patienten bei Baseline).

Die Krankenakten wurden auf vordefinierte HPP-spezifische Symptomatik in der Anamnese und „andere“ HPP-spezifische Symptomatik in der Anamnese hin überprüft, die ab der Geburt bis zum 5. Lebensjahr und im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren dokumentiert wurden. Die vordefinierten HPP-spezifischen anamnestischen Befunde, die bei mindestens 4 aufgenommenen Patienten mittels MedDRA SOC, Preferred Term, erfasst wurden und das Zeitintervall sind in Tabelle 4-136 aufgeführt.

Tabelle 4-136: HPP-spezifische anamnestische Befunde bei mindestens 4 (12,5 %) der insgesamt aufgenommenen Patienten, stratifiziert nach Altersgruppe – Aufgenommene Patienten der Studie ALX-HPP-502 (N = 32)

SOC Preferred Term (Befund) ^a ^b	Geburt bis < 5 Jahre n (%)	≥ 5 bis 15 Jahre n (%)	Geburt bis 15 Jahre n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (96,9)	13 (40,6)	32 (100,0)
Zahnverlust ^c	31 (96,9)	2 (6,3)	31 (96,9)
Zahnkaries	6 (18,8)	9 (28,1)	10 (31,3)
Zahnentwicklungsstörung	5 (15,6)	6 (18,8)	8 (25,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	23 (71,9)	30 (93,8)	31 (96,9)
Arthralgie ^d	12 (37,5)	17 (53,1)	20 (62,5)
Gelenkschmerzen, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen	11 (34,4)	15 (46,9)	17 (53,1)
Gelenkschmerzen, die die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern	6 (18,8)	13 (40,6)	16 (50,0)
Knochenmissbildungen (Deformitäten der langen Röhrenknochen)	15 (46,9)	19 (59,4)	20 (62,5)
Knochenschmerzen	12 (37,5)	16 (50,0)	17 (53,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Knochenschmerzen, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen	10 (31,3)	14 (43,8)	15 (46,9)
Knochenschmerzen, die die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern	6 (18,8)	9 (28,1)	11 (34,4)
Muskelschwäche (Muskelschwache, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt)	14 (43,8)	15 (46,9)	17 (53,1)
Myalgie ^d	11 (34,4)	12 (37,5)	14 (43,8)
Muskelschmerzen, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen	11 (34,4)	11 (34,4)	13 (40,6)
Muskelschmerzen, die die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern	3 (9,4)	6 (18,8)	8 (25,0)
Myopathie	8 (25,0)	10 (31,3)	10 (31,3)
Skoliose	3 (9,4)	7 (21,9)	7 (21,9)
Thoraxdeformität (rachitische Brust)	4 (12,5)	4 (12,5)	5 (15,6)
Gelenkschwellung	3 (9,4)	5 (15,6)	5 (15,6)
Frakturen mit verzögerter Heilung	2 (6,3)	3 (9,4)	4 (12,5)
Rippendeformität	3 (9,4)	4 (12,5)	4 (12,5)
Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (50,0)	19 (59,4)	20 (62,5)
Gangstörung	16 (50,0)	19 (59,4)	20 (62,5)
auffälliges Gangbild	14 (43,8)	17 (53,1)	18 (56,3)
Watschelgang	14 (43,8)	14 (43,8)	16 (50,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	9 (28,1)	10 (31,3)	12 (37,5)
Kraniosynostose	7 (21,9)	8 (25,0)	10 (31,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,3)	10 (31,3)	10 (31,3)
Frakturen	2 (6,3)	10 (31,3)	10 (31,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (18,8)	5 (15,6)	9 (28,1)
Pneumonie	5 (15,6)	3 (9,4)	8 (25,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (9,4)	4 (12,5)	6 (18,8)
Taubheit (Hörverlust)	3 (9,4)	4 (12,5)	6 (18,8)
Krankengeschichte kategorisiert mittels MedDRA Version 17.0. N = Anzahl der Patienten mit vorliegenden Daten. Berechnung der Prozentsätze: $n/N \times 100$.			

Wenn ein Patient mehrere Ereignisse innerhalb einer bestimmten SOC hatte, wurde der Patient nur einmal für die betreffende SOC gewertet. Wenn ein Patient mehrere Ereignisse unter einem bestimmten Preferred Term innerhalb einer SOC hatte, wurde der Patient nur einmal für den betreffenden Preferred Term innerhalb der SOC gewertet. Wenn ein Patient mehrere Ereignisse unter einem bestimmten Befund innerhalb einer SOC hatte, wurde der Patient nur einmal für den betreffenden Befund gewertet.

Befunde wurden nur verwendet, wenn der wörtliche Begriff eindeutiger war als der Preferred Term.

^b Es werden nur „Ja“-Antworten in dieser Tabelle vorgestellt. Andere mögliche Antworten waren „Nein“, „Unbekannt“ und „Nicht anwendbar“. Die Anzahl an Patienten mit „Unbekannt“-Daten überstieg in keiner Kategorie oder Altersgruppe mehr als 6 Patienten.

^c Bei 30/32 (93,8 %) Patienten wurde in der Altersgruppe Geburt bis < 5 Jahre bei Verlust bleibender Zähne „Nicht anwendbar“ verzeichnet. Dies ist der einzige in der Datenbank verzeichnete Fall von „Nicht anwendbar“.

^d Weitere wörtliche Befunde unter den Preferred Terms Arthralgie, Knochenschmerzen und Myopathie wurden unter „andere“ HPP-spezifische Anamnesen erfasst (siehe Tabelle 11 des ALX-HPP-CSR).

Die Osteopenie war bei 8/32 Patienten (25,0 %) in der Altersgruppe von der Geburt bis < 5 Jahren und bei 16/32 Patienten (50,0 %) in der Altersgruppe von 5 bis einschließlich 15 Jahren nachweisbar. Eine Vielzahl von Ereignissen, die mit der bevorzugten Bezeichnung "Knochenerkrankung" codiert wurden, kamen in beiden Altersgruppen gleichermaßen vor (11/32 Patienten; 34,4 %), und umfassten Ereignisse wie Verbreitung, Zerstörung oder Becherung der Metaphysen, Wolkenschädel, verzögerte Knochenheilung, verkürzte Knochen und Wormsche Knochen. Knieverformungen (genu valgum/valgus) und Osteosklerose traten auch in beiden Altersgruppen gleichermaßen auf (10/32 Patienten; 31,3 %). Probleme mit den Hüften, Knöcheln und Füßen wurden ebenfalls beschrieben.

Zusätzlich zu dem vorgegebenen Ereignis der Kraniosynostose, das unter der Systemorganklasse (SOC) der kongenitalen, familiären und genetischen Erkrankungen aufgelistet ist, gehörten zu "anderen" HPP-bezogenen kranialen Fehlbildungen Scaphocephalus, Macrozephalie und Microzephalie, von denen die meisten von der Geburt bis < 5 Jahren auftraten und in die nächste Altersgruppe hineinreichten. Eine Arnold-Chiari Missbildung wurde gemäß dieser SOC gemeldet.

Hospitalisierungsverlauf

Der Mittelwert (SD) der Anzahl aller anhand der medizinischen Krankenakten der Patienten ermittelten Hospitalisierungen lag bei 1,2 (2,60), aber die überwiegende Mehrheit der Patienten (23/32; 71,9 %) hatte keine Hospitalisierungen. Drei von 32 Patienten (9,4 %) hatten laut Bericht zwischen 6 und 10 Hospitalisierungen und kein Patient hatte insgesamt mehr als 10 Hospitalisierungen. Zwei Patienten hatten jeweils zwei Hospitalisierungen, und zwei Patienten hatten jeweils nur eine Hospitalisierung. Bei Patienten, von denen Daten verfügbar waren (n = 9), lag die durchschnittliche Gesamtdauer der Hospitalisierungen bei 11,2 Tagen (SD = 9,9, Median = 9,0, Min = 1, Max = 34). Die am häufigsten vorkommende Gesamtdauer der Hospitalisierung lag zwischen 8 und 14 Tagen (4/9 der Patienten; 44,4 %), wobei bei nur einem einzelnen Patienten insgesamt mehr Krankenhaustage dokumentiert waren (jeweils 15 bis 28 Tage und 29 bis 56 Tage).

Tabelle 4-137: Primäre Gründe für Hospitalisierungen in der Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie ALX-HPP-502

Primärer Grund	Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung nach Alter			
	≥ 5 bis 8 Jahre N = 32 n (%)	≥ 9 bis 11 Jahre N = 31 n (%)	≥ 12 bis 15 Jahre N = 27 n (%)	Alle Altersgruppen (≥ 5 bis 15 Jahre) N = 32 n (%)
Operative Korrektur HPP-bedingter Deformationen	2 (6,3)	3 (9,7)	3 (11,1)	4 (12,5)
Sonstige	4 (12,5)	3 (9,7)	1 (3,7)	4 (12,5)
Mit Kraniosynostose assoziierte Probleme	3 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,4)
Frakturen	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,1)
Dentale Probleme	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
Respiratorische Unterstützung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalzämie/ Hyperkalzämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Die häufigsten Gründe für Hospitalisierungen im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren waren operative Korrekturen von HPP-bedingten Deformationen (4 Patienten; 12,5 %) (siehe Tabelle 4-137). Jeder der 4 Patienten mit operativen Korrekturen durchlief zahlreiche Verfahren, einschließlich mehr als 1 Hospitalisierung und die meisten Korrekturen wurden am Kniegelenk durchgeführt, um eine bessere Ausrichtung oder Stabilität zu schaffen. Operative Korrekturen von HPP-bedingten Deformationen beinhalteten auch interne und externe Fixierungen langer Knochen, Klammern von Wachstumszonen oder Osteotomien, die konsistent sind mit den Knochenverformungen, die bei diesen Patienten festgestellt wurden. Hospitalisierungen aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit Kraniosynostose traten nur bei Patienten im Alter zwischen 5 und einschließlich 8 Jahren auf (3/32 Patienten; 9,4 %). Nur jeweils 1 Patient wurde wegen Frakturen und Zahnproblemen hospitalisiert. Kein Patient wurde wegen Hypokalzämie oder Hyperkalzämie, Nierenerkrankungen oder wegen des als "Atemhilfe" bezeichneten Befunds hospitalisiert. Dennoch wurde 1 Patient mehrfach zur Überwachung von Atemproblemen aufgrund einer schweren Fehlbildung des Thorax eingeliefert. Derselbe Patient hatte in den ersten 5 Lebensjahren Pneumonie.

HPP-verwandte Medikationen, Therapien und Verfahren

Die Mehrzahl der Patienten (20/32 Patienten; 62,5 %) erhielt Medikamente zur Behandlung von HPP im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren. Nichtpharmakologische Therapien

im Zusammenhang mit HPP und HPP-verursachte Probleme wurden bei 30/32 Patienten (93,8 %) festgestellt.

Die häufigsten Medikamente im Zusammenhang mit HPP wurden aufgrund von Schmerzen oder Unwohlsein verabreicht: Ibuprofen bei 11/32 Patienten (34,4 %) und Paracetamol bei 9/32 Patienten (28,1 %). Kalzium-/Kalziumcarbonat- Zusätze wurden bei 3/32 Patienten (9,4 %) festgestellt und andere Medikationen im Zusammenhang mit HPP, die jeweils bei 2/32 Patienten (6,3 %) festgestellt wurden, waren Probenecid (zur Steigerung der Phosphatausscheidung), Vitamin D-Ergänzungen und Calcitriol (für die Knochenmineralisierung/ erhöhte Aufnahme von Kalzium). Medikationen im Zusammenhang mit HPP, die nur bei jeweils einem Patienten festgestellt wurden, waren Salbutamol oder Beclomethason-Dipropionat (Asthmaprophylaxe); Naproxen, Codeine, Oxycocet, Oxycodone, Panadeine Co oder Acetaminophen/Hydrocodon (alle wegen Schmerzen); Vikominas oder Zinkergänzungen; Ranitidin-Hydrochlorid (häufiges Erbrechen); Cefazolinatrium (Operationsprophylaxe) und Creatin (zur Förderung der Muskelkraft). Darüber hinaus wurde bei 1 Patienten die Verabreichung von Somatropin wegen Wachstumsausfall begonnen; das Startdatum der Medikation war dasselbe wie das Datum der Entnahme, daher hatte der Befund keine Auswirkung auf die Analyse des Wachstums.

Ein Großteil der Patienten (28/32; 87,5 %) durchlief operative oder medizinische Verfahren, von denen die Physiotherapie (11/32 Patienten; 34,4 %) und Beschäftigungstherapie (10/32 Patienten; 31,3 %) zu den am häufigsten stattgefundenen Therapien zählten. Zu Mobilitätshilfe, die von Patienten verwendet wurden, zählten die Verwendung einer Orthese (10/32 Patienten; 31,3 %), Gehhilfen (3/32 Patienten; 9,4 %) und Rollstühlen (2/32 Patienten; 6,3 %).

Entwicklungsverlauf

Die Krankenakten wurden auf das Vorhandensein (ja, nein oder unbekannt) einer dokumentierten motorischen Verzögerung (definiert als Beginn des Laufens im Alter von über 15 Monaten) und/oder die Schwierigkeit bei der Gewichtszunahme (manifestiert als Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Füttern, einschließlich Fütterung über eine Magensonde) ab der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren hin analysiert.

Von der 32 untersuchten Patienten hatten 7 Patienten (21,9 %) dokumentierte motorische Verzögerungen, bei nur einem Patienten wurde "unbekannt" festgehalten. Quelldokumente für 6 jener 7 Patienten mit motorischen Verzögerungen zeigten, dass das Durchschnittsalter (min, max), in dem sie mit dem Laufen begannen, bei 21,5 (16, 42) Monaten lag. Die Schwierigkeit der Gewichtszunahme wurde bei 8/32 Patienten (25,0 %) festgestellt, wobei kein Patient als „unbekannt“ erfasst wurde.

Substudie ALX-HPP-502s

Studiendesign

Diese Studie war eine nicht-interventionelle Substudie der Studie ALX-HPP-502 über den

natürlichen Verlauf bei Patienten mit einem Beginn der HPP im jugendlichen Alter, die als historische Kontrollpopulation für die Studie ENB-006-09 ausgewählt wurden. Der ausgewählte Untersuchungsstandort (Dr. Michael Whyte; Shriners Hospitals for Children, St Louis, MO) ist ein anerkanntes akademisches Forschungs- und medizinisches Zentrum, das für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit HPP bekannt ist und über eine der größten Langzeitdatenbanken von HPP-Patienten weltweit führt.

Um für diese Teilstudie geeignet zu sein, mussten sich die Patienten zur Teilnahme der ALX-HPP-502 Studie qualifizieren, ein historischer Kontrollpatient in der Studie ENB-006-09 sein und mindestens 2 Videoaufzeichnungen durchgeführt haben, bei denen die Grundmobilität bei 2 verschiedenen routinemäßigen Klinikbesuchen im Alter zwischen 5 bis einschließlich 15 Jahren gemessen wurde. Ungefähr 7 Patienten wurden für die Teilnahme an dieser Teilstudie geplant; 6 wurden angemeldet. In Tabelle 4-138 finden Sie einen Überblick über die Studie ALX-HPP-502s.

Tabelle 4-138: Überblick über Studie ALX-HPP-502s

Studie	ALX-HPP-502s
Titel	A Single-Center, Noninterventional Substudy of ALX-HPP-502 to Assess Functional Natural History Data of Patients With Juvenile-Onset HPP who Served as Historical Controls in ENB-006-09.
Ziel	<p>Das primäre Ziel der Studie war die Charakterisierung des Gangbildes der historischen Kontrollpatienten über die Zeit basierend auf Videoaufnahmen, die dem Untersuchungszentrum in einer longitudinalen Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf vorlagen. Dabei wurde das Gangbild anhand des Wertes des <i>Modified Performance-Oriented Mobility Assessment, Gait Subtest</i> (MPOMA-G) beurteilt.</p> <p>Sekundärziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Charakterisierung der Gangstabilität bei historischen Kontrollpatienten basierend auf Videos, die in einer Longitudinaldatenbank über den natürlichen Verlauf am Untersuchungsstandort gemessen anhand des <i>Performance-Oriented Mobility Assessment, Gait Subtest</i> (POMA-G); • Charakterisierung weiterer langfristiger funktionaler Leistungsparameter bei historischen Kontrollpatienten basierend auf Videos, die in einer Longitudinaldatenbank über den natürlichen Verlauf am Untersuchungsstandort mithilfe einer Prüfliste der vom Sponsor entwickelten physiotherapeutischen Standard-Deskriptoren erfasst wurden; • Charakterisierung der funktionalen Leistung in Bezug auf Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und Muskelkraft bei historischen Kontrollpatienten basierend auf einer Überprüfung verfügbarer Krankenakten, die am Untersuchungsstandort vorliegen, mithilfe einer vom Sponsor entwickelten ATL-Prüfliste und Ergebnisse standardisierter manueller Muskeltests (MMT).
Anzahl der Patienten	Der Einschluss von 7 Patienten wurde für die Teilnahme an dieser Teilstudie geplant; 6 Patienten wurden eingeschlossen.
Studienplanung	Dies war eine nicht-interventionelle, funktionale Einzelfall-Teilstudie über den natürlichen Verlauf von ALX HPP 502 bei Patienten mit einem Ausbruch von Hypophosphatasie (HPP) im jugendlichen Alter, die als historische Kontrollpopulation für die Studie ENB 006-09 ausgewählt wurden. Diese Studie umfasste eine Überprüfung und Bewertung vorhandener Videos, die bei routinemäßigen

	Klinikbesuchen zur Verlaufskontrolle von HPP und eine Überprüfung bestehender Krankenakten für geeignete Patienten. Außer einer aufgeklärten Zustimmung war keine tatsächliche Patientenbeteiligung oder kein Kontakt erforderlich.
Einschlusskriterien	<p>Patienten müssen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der/die Patient(en) oder Erziehungsberechtigten des Patienten müssen eine informierte schriftliche Zustimmung vor der Videoaufzeichnung und Datenextrahierung abgeben. Patienten, die < 18 Jahren waren, müssen auch eine schriftliche Zustimmung für die Studienbeteiligung vorgelegt haben, wenn dies gemäß den lokalen Richtlinien des Shriners Hospitals for Children zum Zeitpunkt dieser Studie vorgeschrieben war. • Der Patient muss für die Anmeldung an der Studie ALX-HPP-502 geeignet gewesen sein und in die Teilnahme an dieser Studie eingewilligt haben. • Der Patient hatte einen Ausbruch von HPP im jugendlichen Alter und wurde als historische Kontrolle für die Studie ENB-006-09 ausgewählt. • Der Patient hatte mindestens 2 Videos über die Grundmobilität, die bei 2 verschiedenen Klinikbesuchen aufgezeichnet wurden, als der Patient zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren alt war.
Ausschlusskriterien	Es gab keine Ausschlusskriterien für diese Studie.
Primäre Endpunkte	Der primäre Endpunkt war die Änderung der Gangstabilität vom ersten aufgezeichneten, auswertbaren Video (Ausgangswert) bis zu nachfolgenden Videos bei historischen Kontrollpatienten laut Messung der MPOMA-G.
Sekundäre Endpunkte	<p>Die sekundären Endpunkte beinhalten Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderung der Gangstabilität vom ersten aufgezeichneten, auswertbaren Video (Ausgangswert) bis zu nachfolgenden Videos bei historischen Kontrollpatienten laut Messung der POMA-G. • Die Änderungen der anderen Funktionsparameter vom Ausgangswert zu nachfolgenden Videos in historischen Kontrollpatienten gemäß Beobachtung mithilfe einer Prüfliste der vom Sponsor entwickelten physiotherapeutischen Standard-Deskriptoren. • Die Änderungen vom Ausgangswert in Abhängigkeit von ATL und Muskelstärke bei historischen Kontrollpatienten basierend auf einer Überprüfung verfügbarer Krankenakten mithilfe einer vom Sponsor entwickelten ATL-Prüfliste und standardisierter MMT-Kraftergebnisse
Andere Endpunkte	<p>Die folgenden Informationen wurden, wo angebracht, von den ALX-HPP-502-Daten extrahiert und für die Teilmenge der Patienten, die für die Teilstudie ALX-HPP-502s angemeldet wurden, zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Daten und Informationen zum Überleben • Dokumentierter Entwicklungsverlauf bis einschließlich zu Alter von 5 Jahren, umfassend die motorische Verzögerung, Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme und dem frühzeitigen Verlust der Weisheitszähne • Dokumentierter medizinischer Verlauf von Befunden im Zusammenhang mit HPP von der Geburt bis einschließlich zum Alter von 15 Jahren, insbesondere: Knochenverformungen; Frakturen; Schmerzen; Muskelschwäche und Verwendung von Hilfsmitteln für die ambulante Behandlung • Dokumentierte Hospitalisierung(en) für Manifestationen/Komplikationen im Zusammenhang mit HPP im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren • Dokumentierter Verlauf eines oder mehrerer der folgenden klinischen Laborbefunde im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren: Hypercalcämie,

	Hypocalcemie, Calciuria und erhöhte Werte in PLP, PPi und Serum-Creatinin
Statistische Methoden	<p><u>Primäranalyse:</u> Der primäre Endpunkt war die Änderung der Gangstabilität im Vergleich vom ersten aufgezeichneten, auswertbaren Video (Ausgangswert) hin zu nachfolgenden Videos bei historischen Kontrollpatienten laut Messung der MPOMA-G. Das erste verfügbare MPOMA-G-Ergebnis innerhalb der Periode zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren wurde für jeden Patienten als der Ausgangswert definiert (wobei ein 2-wöchiges Zeitfenster um diese Altersangaben zulässig ist). Die MPOMA-G-Ergebnisse und die Änderung des Ausgangswerts der MPOMA-G-Ergebnisse wurden mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Ein nichtparametrischer Zeichentest wurde verwendet, um zu testen, ob die durchschnittliche Änderung vom Ausgangswert des MPOMA-G-Ergebnisses von 0 abwich. Es wurden zusammenfassende Statistiken zur Verfügung gestellt, die die Zeit vom Ausgangswert für die in der Analyse verwendeten Bewertungen beschreiben. Für jede Komponente des MPOMA-G-Ergebnisses wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Durchschnittsergebnis von 0, 1 oder 2 (potenzielle Werte hängen von der Komponente ab) für diese Komponente präsentiert. Ähnlich wurden Verschiebungen vom Ausgangswert zu Zeitpunkten nach dem Ausgangswert in einzelnen Komponenten mit Zahlen und Prozentwerten zusammengefasst.</p> <p><u>Sekundäranalysen:</u> Leistungsorientierte Mobilitätsbewertung, Gangarttest: Die in der Primäranalyse für das MPOMA-G-Ergebnis präsentierten Analysen wurden in den POMA-G-Ergebnisdaten wiederholt. Physiotherapeutische Deskriptoren: Für jeden Zeitpunkt wurden physiotherapeutische Deskriptoren, einschließlich Gangart-Deskriptoren (genu varus/valgus für Bein-, Knie- und Hüftpositionen, Präsenz von Schuheinlagen und Hilfsmittel erforderlich), fortlaufende Deskriptoren (z. B. Zirkumduktion, Steppergang und Scherenbeine), Fähigkeit auf einem Fuß zu stehen und Fähigkeit ohne Verwendung von Händen in die Stehposition zu kommen, in einer Liste nach Patient präsentiert Aktivitäten der Prüfliste des alltäglichen Lebens und MMT: Daten, die durch die Überprüfung von Krankenakten erfasst wurden, die in der ATL-Prüfliste und in den konvertierten MMT-Ergebnissen beschrieben wurden, wurden in Listen präsentiert und zum Erstellen einzelner Patientenzusammenfassungen verwendet.</p>
Studienstatus	Abgeschlossen

Studienpatienten

Demographie und andere Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 4-139: Demographische und andere Baseline-Charakteristika der Studie ALX-HPP-502s

Variable	Statistik	Alle eingeschlossenen Patienten (N = 6)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Datenextraktion, falls am Leben	Mittelwert (SD)	23,88 (4,244)
	Min; Max	19,2; 28,7
Alter beim Eintreten der ersten Anzeichen/Symptome von HPP (Monate)	Mittelwert (SD)	16,5 (11,24)
	Min; Max	8; 36

Variable	Statistik	Alle eingeschlossenen Patienten (N = 6)
Alter bei der Diagnose (Monate)	Mittelwert (SD)	28,2 (10,26)
	Min; Max	12; 38
Geschlecht, n(%)	Männlich	6 (100,0)
Status Verstorben/Lebend, n(%)	Lebend	6 (100,0)
Dokumentierter Verlauf von ALP-Serumspiegeln unterhalb des altersangepassten Spektrums pro lokalem Labor	Ja, n (%)	6 (100,0)
Hohes Plasma PLP ^a	Ja, n (%)	6 (100,0)
Diagnose von Kalziurie ^a	Ja, n (%)	4 (66,7)
Diagnose von Hyperkalzämie ^a	Ja, n (%)	1 (16,7)
TNSALP Genmutationsanalyse verfügbar	Ja, n (%)	6 (100,0)
Prozentsätze werden berechnet durch $n/N \times 100$.		
^a Diagnose des klinischen Laborbefunds und/oder 2 weitere Folgewerte oberhalb der normalen Grenzen des lokalen Laborbereichs.		

Die 6 in der Studie ALX-HPP-502s aufgenommenen Patienten waren am Leben und hatten ein Durchschnittsalter (SD) von 23,9 (4,2) Jahren zum Zeitpunkt der Datenentnahme. Demographische Daten und Baselinewerte der Patienten sind in Tabelle 4-139 zusammengefasst.

HPP-spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten

Zu den häufigsten Anzeichen/Symptomen gemäß der Systemorganklasse (SOC) im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren gehörten vornehmlich Knochenverformungen (Befund: Verbogene Knochen bei 5/6 Patienten [83,3 %]), Arthralgie (Befunde: Gelenkschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränkten, und Gelenkschmerzen, die für eine Linderung eine Schmerzmedikation bei 3/6 Patienten [jeweils 50,0 %] erforderten), Knochenschmerzen (Befund: Knochenschmerzen, die die täglichen Aktivitäten bei 3/6 der Patienten [50,0 %] einschränkten), Muskelschwäche (Befund: Muskelschwäche, die die täglichen Aktivitäten bei 3/6 der Patienten [50,0 %] einschränkten) und Myopathie (bei 3/6 Patienten [50,0 %]). Jede dieser Beobachtungen konnte zudem in einem etwas geringeren oder im selben Ausmaß von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren gemacht werden; z. B. wurde eine Krümmung der Knochen bei 4/6 Patienten (66,7 %) festgestellt, Gelenkschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränkten, und Knochenschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränkten, wurden jeweils bei 2/6 der Patienten (33,3 %) beobachtet. Muskelschwäche, die die täglichen Aktivitäten einschränkten und Myopathie wurden jeweils bei 3/6 der Patienten festgestellt (50 %). Das Auftreten von Frakturen war ein weiteres Anzeichen/Symptom der HPP, das häufiger im Alter zwischen 5 und 15 Jahren als im Alter zwischen Geburt und 5 Jahren auftrat (3/6 Patienten [50 %] gegenüber 0 Patienten). Ein ähnlicher Trend war beim Auftreten eines

ungewöhnlichen Gangs, der etwas häufiger in der Altersgruppe zwischen 5 bis 15 Jahren auftrat (bei 5/6 Patienten [83,3 %] gegenüber 4/6 Patienten [66,7 %]), wohingegen ein Watschelgang in beiden Altersgruppen im selben Maß dokumentiert war. Andere HPP-spezifische Anzeichen und Symptome wie ein rachitischer Brustkorb/ Rippenverformungen, Kraniosynostose und Nephrokalzinose waren auch im selben Maß in beiden Altersgruppen vertreten. Alles in Allem unterstreichen diese Daten die Schwere der Erkrankung in dieser historischen Kontrollpopulation und lassen den Schluss zu, dass Patienten mit einem Ausbruch von HPP im jugendlichen Alter mit zunehmendem Alter zusätzliche Probleme aufweisen werden.

Osteopenie und Knieverformungen (genu valgum/valgus) traten bei 6 Patienten im Alter zwischen 5 bis einschließlich 15 Jahren auf. Beide Symptome traten ebenso bei der Mehrheit der Patienten bereits von der Geburt an bis zu einem Alter von 5 Jahren auf (4/6 Patienten [66,7 %] und 5/6 [83,3 %]). Eine Vielzahl weiterer Symptome, die mit der bevorzugten Bezeichnung "Knochenerkrankung" codiert werden, kamen ebenso vermehrt von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren vor (4/6 Patienten; 66,7 %), und schlossen Befunde wie ein Wolkenschädel, Verbreiterung, Zerstörung oder Becherung der Metaphysen und eine verkürzte Ulna, ein. Probleme mit den Hüften, Knöcheln und Füßen wurden ebenso dokumentiert und in den meisten Fällen war das Vorkommen dieser Befunde häufiger bei Patienten zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren zu erkennen.

Hospitalisierungsverlauf

Die Hälfte (50 %) der Patienten, die in dieser Studie erfasst wurden, waren mindestens einmal im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren hospitalisiert. Die durchschnittliche Anzahl (Min, Max) der in der gesamten Krankheitsgeschichte stattgefundenen Hospitalisierungen lag bei 2,2 (0, 10) wobei die Durchschnittsdauer (Min, Max) dieser Hospitalisierungen 7,0 (1, 14) Tage betrug. Ein Patient hatte eine erfasste Hospitalisierung mit ungefähr 5 Jahren wegen „einer Revisionskraniotomie aufgrund eines CSF-Leaks“ und ein zweiter Patient wurde zwei Mal wegen einer operativen Korrektur einer Knochenverformungen im Zusammenhang mit HPP hospitalisiert. Darunter fielen die Korrekturen aufgrund von "bilateralen medialen proximalen Tibialplatten" im Alter von 13 Jahren und "bilateraler Plattenentfernung und bilateraler Tibialepiphyseodese mit Bohrung" im Alter von 14 Jahren. Ein dritter Patient wurde zehn Mal im Alter zwischen 9 und 14 Jahren wegen der operativen Korrektur von Verformungen im Zusammenhang mit HPP hospitalisiert.

Entwicklungsverlauf

Die Krankenakten von Patienten in einem Alter von bis zu 5 Jahren wurden auf dokumentierte motorische Verzögerungen und Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme (ja, nein, unbekannt) hin geprüft. Zwei der sechs Patienten (33 %) hatten einen dokumentierten Verlauf einer motorischen Verzögerung, die anhand eines verzögerten Laufens ab dem Alter von 15 Monaten festgestellt wurde. Das Durchschnittsalter (Min, Max), in dem motorische Verzögerungen bei Patienten auftraten und mit dem die Patienten das Laufen begannen, lag bei 17,0 (16, 18) Monaten. Ein Patient (16,7 %) hatte Probleme mit der Gewichtszunahme, was sich als Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Füttern einschließlich Fütterung über eine Magensonde manifestierte.

HPP-bezogene Medikation, Therapien und Verfahren

Die meisten (5/6 der Patienten, 83,3 %) Patienten dieser Studie nahmen im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren Medikamente ein, die mit der HPP zusammenhingen. Zu den häufigsten Medikamenten zählten Paracetamol bei 3/6 (50 %) der Patienten sowie Probenicid und verschiedene Opioide bei jeweils 2/6 (33,3 %) Patienten. Darüber hinaus nahmen alle Patienten (100 %) nichtpharmakologische Therapien und Verfahren im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren in Anspruch. Zu den an den häufigsten verwendeten nichtpharmakologischen Therapien/Verfahren gehörten die Beschäftigungstherapie bei 3/6 (50 %) der Patienten und die Verwendung von Schuheinlagen, Gehhilfen, die epiphysäre Klammerung und Entfernen des Medizinprodukts bei 2/6 (33,3 %) der Patienten.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zusammenfassung der klinischen Studien (weitere Untersuchungen) mit AA***Studie ENB-002-08/ENB-003-08***

In Übereinstimmung mit der Diagnose des Ausbruchs von HPP im frühkindlichen Alter wiesen die Patienten in dieser Studie in der Anfangsphase ein hohes Maß an Morbidität auf. Die Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 waren durchschnittlich 59 Wochen alt (Bereich: 2,9 bis 158,1 Wochen), als das Studienmedikament zum ersten Mal verabreicht wurde. Mit einem Auftreten der ersten HPP-Anzeichen im Alter von maximal 6 Monaten hatten alle Patienten vor der Studie mindestens eine Muskel-Skelett-Anomalie, z. B. Knochenverformungen, Frakturen, Osteopenie und/oder andere Rachitis-Befunde. Zehn von elf Patienten hatten Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Gedeihstörungen und/oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und beim Schlucken. Des Weiteren hatten 10/11 Patienten eine Beeinträchtigung der Atemwege (Lungenentzündungen; Verwendung von Beatmungsgeräten [zusätzliches O₂, CPAP, BiPAP oder invasive mechanische Beatmung]; Tracheostomie; erhöhte Atemarbeit, Keuchen oder subkostale Retraktionen; Atelektase; Ateminsuffizienz, -not und/oder -ausfall; pulmonale Hypertonie und/oder chronische Lungenerkrankungen). Frakturen (bei 6/11 Patienten), Nephrokalzinose (bei 8/11 Patienten) und schwere funktionale Entwicklungsstörungen (bei 8/11 Patienten) kamen ebenso häufig vor. Drei der 11 Patienten litten bereits vor der Studie an Kraniosynostose und einer an Krampfanfällen. Der durchschnittliche Baseline RSS-Wert von 8,25 weist auf eine mäßige bis schwere Rachitis hin, während durchschnittliche Längen-/Höhen- und Gewichtswerte am Anfang im untersten Bereich der Skalen lagen (Perzentile von 0 bzw. 0,03). Die Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen Funktionen waren insgesamt tiefgreifend und bei der Mehrheit der Patienten (8/10) wurden erhebliche motorische Verzögerungen (BSID-III-Bewertungen) festgestellt.

Die Patienten erhielten eine erste intravenöse (IV) Infusion von 2 mg/kg Asfotase alfa (für die Erfassung der pharmakokinetischen Daten) gefolgt von subkutanen (SC)-Injektionen von 1 mg/kg Asfotase alfa 3x wöchentlich. Dosierungsanpassungen auf bis zu 9 mg/kg/Woche waren zulässig, wenn es Änderungen des Gewichts gab oder aus Sicherheitsgründen oder aufgrund einer mangelhaften Wirksamkeit von AA. Patienten, die die Studie ENB-002-08 abgeschlossen hatten, erhielten weiterhin Asfotase alfa im Verlauf der Studie ENB-003-08 mit der gleichen Dosierung, mit der die ENB-002-08-Studie abgeschlossen wurde. Die Wirksamkeit wurde durch Überprüfen der Änderungen vom jeweiligen Messwert zum Baselinewert der Schwere der Rachitis, des Beatmungsstatus, des Gesamtüberlebens, Wachstums (Größe und Gewicht) und der motorischen Funktion bewertet.

Elf Patienten wurden während der Studie ENB-002-08 einer Behandlung mit Asfotase alfa unterzogen und 10 Patienten, die SC-Injektionen mit Asfotase alfa erhielten, beendeten den 24-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie ENB-002-08. Diese 10 Patienten wurden in die Verlängerungsstudie ENB-003-08 übernommen und 9 Patienten haben diese final abgeschlossen. In der Studie ENB-003-08 verstarb ein Patient an Komplikationen einer Lungenentzündung, die nach ca. 7,5 Monaten Teilnahme zu einer Sepsis führte (bewertet als nicht mit dem Studienmedikament zusammenhängend). Die gesamte Einnahmezeit des Medikamentes über alle Patienten hinweg betrug zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse 62,22 Monate.

Studie ENB-010-10

Diese Studie wurde am 22. Juli 2010 initiiert und am 29. September 2016 abgeschlossen. Insgesamt nahmen 69 Patienten an der Studie teil. Die Patienten erhielten die Studienmedikament für eine mediane Dauer von 829,0 Tagen, von 6 bis 2116 Tagen (d.h. von 0,9 Wochen bis 5,8 Jahren).

Die Patienten erhielten insgesamt 6 mg/kg/Woche AA, die entweder als 1 mg/kg 6 Mal pro Woche oder 2 mg/kg 3 Mal pro Woche per SC-Injektion verabreicht wurden. Dosierungsanpassungen waren aus Gründen der Verträglichkeit oder aufgrund einer mangelhaften Wirksamkeit von AA zulässig.

In Übereinstimmung mit der HPP-Diagnose mit Beginn im frühkindlichen Alter wiesen die eingeschlossenen Patienten dieser Studie in der Anfangsphase ein hohes Maß an Morbidität auf. Mit einem Durchschnittsalter beim Ausbruch der ersten Anzeichen/Symptome von 1,49 Monaten, hatte der Großteil der Patienten Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme/Gedeihstörungen/Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken (60/69, 87 %), eine abnormal geformten Brust (58/69; 84,1 %) als Ausdruck der knöchernen Fehlbildung der Rippen und Atemerkkrankungen in der Vergangenheit (46/69, 66,7 %). Etwa ein Viertel der Patienten hatten in der Vergangenheit Krampfanfälle (17/69, 24,6 %) und ein Drittel hatte teilweise mehrere Brüche zu verzeichnen (21/69; 30,4 %).

Im Durchschnitt hatten die Patienten der Studie einen RSS-Score von 4,72, was auf eine moderate Rachitis hinweist. Des Weiteren wurde zu Beginn der Studie ein geringer Z-Wert bezüglich der Größe und des Gewichts der Patienten festgestellt. Die Z-Werte betragen jeweils

–3,2, zeigten also eine deutliche Entwicklungsverzögerung der Studienteilnehmer. Sowohl die Befunde bezüglich der Rachitisschwere als auch die Ergebnisse der Größen- und Gewichtsentwicklung zur Baselinemessung passen zur Diagnose der HPP-Erkrankung.

Auch die Auswirkungen der Erkrankung auf die Funktionen und Mobilität der Patienten ist dramatisch. Zu Beginn der Studie wiesen 59/69 Patienten (85,5 %) erhebliche Verzögerungen im Bereich der motorischen Fähigkeiten auf. Die Ergebnisse des BSID-III, des PDMS-2 und des BOT-2-Tests zeigten Ausgangswerte von mehr als einer Standardabweichung unter dem normalen Durchschnitt.

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

Die Studie wurde zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Asfotase alfa bei Kindern mit infantiler HPP (erste Symptome vor dem 6. Lebensmonat) oder mit juveniler HPP (erste Symptome im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren) konzipiert. Die Auswirkungen von Asfotase alfa auf die skelettalen Manifestationen der HPP (Rachitis-Schweregrad) wurden mit Daten aus einer Gruppe von unbehandelten HPP-Patienten (historische Kontrollgruppe) verglichen.

Männliche und weibliche Patienten im Alter von 5–12 Jahren mit einer dokumentierten HPP-Diagnose waren für die Studienteilnahme geeignet. Die Patienten wurden in der Studie ENB-006-09 randomisiert einer Behandlung mit subkutanen Injektionen von 2 bzw. 3 mg/kg AA pro Injektion und insgesamt 6 bzw. 9 mg/kg/Woche über einen Zeitraum von 24 Wochen zugeteilt. In der Verlängerungsstudie ENB-008-10 erhielten anfangs alle Patienten 3 mg/kg Asfotase alfa über einen Zeitraum von 3–9 Monaten. Mit der Änderung 4 des Prüfplans ENB-008-10 erhielten alle Patienten der Verlängerungsstudie 6 mg/kg/Woche. Dosisanpassungen konnten bei mangelnder Wirksamkeit bzw. bei Sicherheitsbedenken vorgenommen werden.

Anonymisierte historische Kontrollpatienten wurden aus einer Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf von HPP-Patienten ausgewählt. Gemäß dem Prüfplan mussten historische Kontrollpatienten folgende Kriterien erfüllen, die den wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ENB-006-09/ ENB-008-10 entsprachen: mindestens 2 Sätze von Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie (aufgenommen im Alter von 5–12 Jahren) mit Nachweis von offenen Wachstumsfugen; dokumentierter Nachweis von niedrigen ALP-Serumspiegeln, erhöhten PLP-Plasmaspiegeln, normalen Kalzium- und Phosphatwerten im Serum; keine vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten oder Knochenmarktransplantation. Die historischen Kontrolldaten dienten zum Vergleich im Hinblick auf die primäre Wirksamkeit bei behandelten Patienten.

Die Studie ENB-006-09 enthielt eine 24-wöchige Behandlungsdauer, welche von 12 Patienten abgeschlossen wurde und die in die Erweiterungsstudie, Studie ENB-008-10, aufgenommen wurden. Die Protokolländerung Nr. 5 vom 30. Juli 2014 zur Verlängerung der Laufzeit der Asfotase alfa Behandlung erlaubte mindestens 72 weitere Monate. Die Studie ENB-008-10 wurde mit allen 12 Patienten, die insgesamt mindestens 72 Monate lang mit Asfotase alfa behandelt wurden, abgeschlossen. Die gesamte Einnahmezeit des Medikamentes über alle

Patienten hinweg betrug zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse 77,3 Jahre. Von den 12 Patienten wurden 5 Patienten mehr als 84 Monate lang behandelt.

Unterschiede zwischen den Studien

In allen Studien wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit AA anhand von Untersuchungen von Skelett, Funktionsniveau und Lebensqualität gemessen. Die spezifischen Tests, die für die jeweiligen Untersuchungen verwendet wurden, unterschieden sich je nach Studie und entsprechend den Altersanforderungen dieser Tests. In Tabelle 4-140 sind die verschiedenen in den klinischen Studien verwendeten Endpunkte zusammengefasst. Die Studie ENB-001-08 war eine Phase-I-Studie und wird hier nicht erläutert.

Tabelle 4-140: Zusammenfassung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte der verschiedenen Studien nach Alter (bei Auftreten von Symptomen) und Behandlung – Alle mit AA behandelten Patienten bis 12 Jahre

Parameter	Klinische Studie			
	ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ ENB-008-10	
Einschlussalter	≤ 3 Jahre	≤ 5 Jahre	5 – 12 Jahre	
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	ENB-002-08: N = 11 ENB-003-08: N = 10	N = 69	ENB-006-09: N = 13 ENB-008-10: N = 12	
TNSALP-Substrate				
PPi & PLP	X	X	X	X
Skelettuntersuchungen				
Osteoiddicke und -volumen basierend auf Knochenbiopsie	–	–	X	X
Knochenmineralegehalt/-dichte (DXA)	–	–	X	X
Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RGI-C & RSS)	X	X	X	X
Wachstum: Körpergröße und Gewicht	X	X	X	X
Körperliche Funktion, Mobilität und Kraft				
Gehvermögen (6MWT)	–	–	X	X
Körperliche Funktion (BSID-III)	X	X	–	–
Körperliche Funktion (BOT-2)	X	X	X	X
Muskelkraft (HHD)	–	–	X	X
Überleben, Behinderung und Lebensqualität				
Gesamtüberleben	X	X	–	–

Überlebensdauer ohne invasive Beatmung	X	X	–	–
Grund/Gründe für Beatmung	X	X	–	–
Behinderung & Schmerzen (CHAQ, POSNA, PODCI)	–	–	X	X

Wie in Tabelle 4-140 dargestellt ist, unterschieden sich die in den Studien untersuchten Patienten durch ihr Alter und das Alter beim erstmaligen Auftreten der HPP-Symptomatik. Die Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 waren 0 – 3 bzw. 0 – 5 Jahre alt, die Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren 5 bis 12 Jahre alt. Zudem war das Alter beim erstmaligen Auftreten der HPP-Symptomatik je nach Studie unterschiedlich: In die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden Patienten mit perinatalem und infantilem Beginn der HPP untersucht und in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP.

Die Studien unterschieden sich auch im Hinblick auf das Studiendesign. Die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 waren offene Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von AA in einer Patientengruppe. In diesen Studien gab es keine Kontrollgruppen. Die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine vergleichende Studie mit parallelen Gruppen mit unterschiedlichen AA-Dosierungen und einer historischen Kontrolle, in der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von AA untersucht wurden.

Tabelle 4-141: Dosierung von AA in den klinischen Studien mit AA-Behandlung

Studie		
ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10
Initial einmalig 2 mg/kg als Infusion, anschließend 3 – 9 mg/kg/Woche als subkutane Injektion	6 mg/kg/Woche (s.c.)	Die ersten 24 Studienwochen (ENB-006-09): Gruppe 1: 6 mg/kg/Woche (s.c.) Gruppe 2: 9 mg/kg/Woche (s.c.)
		ENB-008-10: Beginnend mit 3 mg/kg/Woche für eine Spanne von 3 bis 9 Monaten, anschließend Erhöhung auf maximal 6 mg/kg/Woche (s.c.)

In Tabelle 4-141 sind die in den Studien verwendeten AA-Dosierungen zusammengefasst. In der Studie ENB-002-08/003-08 erhielten die Patienten zu Behandlungsbeginn eine einmalige Infusion AA mit einer Dosis von 2 mg/kg. Anschließend wurden 3 – 9 mg/kg/Woche AA subkutan verabreicht. In der Studie ENB-010-10 wurden die Patienten mit 6 mg/kg/Woche AA

als subkutane Injektion behandelt. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit 6 mg/kg/Woche oder 9 mg/kg/Woche AA für die ersten 24 Studienwochen (ENB-006-09) zugeteilt. In der Extensionsstudie ENB-008-10 erhielten zunächst alle Patienten 3 mg/kg/Woche AA. Diese Dosis wurde dann auf maximal 6 mg/kg/Woche gesteigert.

Zusammenfassung des Patientenregisters ALX-HPP-501 und der Studie EmPATHY (weitere Untersuchungen)

ALX-HPP-501

ALX-HPP-501 ist eine multizentrische, multinationale, nicht-interventionelle Studie mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der HPP. Die Gesamtstudienziele dieser Studie waren

- 1) Sammeln von Informationen zum natürlichen Verlauf der HPP von Patienten jeden Alters, einschließlich Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit HPP, unabhängig vom Alter zu Beginn der Krankheit;
- 2) Charakterisierung der Epidemiologie der HPP Population. Dabei war ein Einschluss aller Klassifikationen einer HPP geplant: Pädiatrischer Beginn der HPP (perinataler Beginn, infantiler Beginn und juveniler Beginn), adulter Beginn der HPP und Odontohyphosphatasie;
- 3) Evaluierung der Krankheitslast und der multisystemischen Aspekte der HPP, einschließlich klinischer Parameter und Lebensqualität;
- 4) Sammeln und Evaluieren von Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit AA bei Patienten mit einem pädiatrischen Beginn der HPP, die in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt des Patientenregisters mit AA als entsprechend der zugelassenen Fachinformation behandelt worden waren, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

Für das vorliegende Dossier dienen die von behandelten bzw. unbehandelten Patienten gesammelten Daten zum Vergleich des Effektes der Behandlung mit AA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC).

Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 3. Juni 2019 global 622 Patienten im Patientenregister ALX-HPP-501 eingeschlossen. Davon wurden 434 Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen, davon wurden 157 Patienten mit AA behandelt und 277 Patienten erhielten keine AA-Behandlung, sondern wurden ausschließlich nach BSC behandelt. In Deutschland waren zum selben Zeitpunkt insgesamt 40 Patienten registriert, von denen 32 Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen wurden. Aufgrund der zur Nutzenbewertung von AA notwendigen Unterscheidung zwischen mit AA behandelten Patienten und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten resultierte für die Analyse der Daten aus Deutschland generell eine geringe Anzahl an Patienten pro Gruppe. Zudem lagen für manche

Endpunkte keine Daten der deutschen Patienten vor. Um dennoch eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse des Registers ALX-HPP-501 auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen, werden im hier vorliegenden Dossier zusätzlich die Daten aus Europa präsentiert, die einen Teil der globalen Daten darstellen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen von insgesamt 287 europäischen Patienten Daten vor, von denen 172 in die Studienpopulation eingeschlossen wurden. Davon wurden 37 Patienten mit AA behandelt und 135 Patienten erhielten keine AA-Behandlung, sondern wurden ausschließlich nach BSC behandelt.

Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten in beiden Altersgruppen die frühesten Manifestationen der HPP bei den mit AA behandelten Patienten deutlich früher auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Auch der Vergleich der HPP-spezifischen Krankheitsgeschichte zwischen den mit AA behandelten und den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten war bei den globalen und europäischen Patienten unter 18 Jahren ähnlich. Dabei traten die meisten Symptome in der Krankheitsgeschichte der mit AA behandelten Patienten häufiger auf als bei den niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Auch bei den globalen, über 18-jährigen Patienten war die Symptomlast in der Krankheitsgeschichte der mit AA behandelten Patienten größer als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Bei den europäischen Patienten über 18 Jahren traten bei den mit AA behandelten Patienten deutlich häufiger neurologische Anzeichen oder Symptome sowie eine Gedeihstörung auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Bei skelettalen, konstitutionellen und respiratorischen Anzeichen und Symptomen sowie Anzeichen und Symptomen der Niere war der Anteil an Patienten mit dem entsprechenden Anzeichen oder Symptom in der Krankheitsgeschichte in beiden Patientengruppen ähnlich, während für gastrointestinale, muskuläre, dentale, rheumatische und andere Anzeichen und Symptome ein größerer Anteil bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten die entsprechenden Anzeichen oder Symptome in der Krankheitsgeschichte aufwies als bei den mit AA behandelten Patienten.

Insgesamt betrachtet wiesen die mit AA behandelten Patienten des Patientenregisters ALX-HPP-501 eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Zudem war die dominierende Symptomatik bei den Patienten vom Alter abhängig. Bei den Patienten unter 18 Jahren standen neurologische Symptome und die Entwicklung von Motorik im Vordergrund. Im Erwachsenenalter dominieren dagegen Symptome wie Frakturen, Knochenheilungsstörungen, Schmerzen und Schwäche/Ermüdbarkeit.

EmPATHY

EmPATHY ist eine nicht-interventionelle, einarmige, retrospektive und prospektive Längsschnittstudie. Für alle Studienteilnehmer erfolgt die retrospektive Datenerhebung vom Datum des Studieneinschlusses bis zum Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome der HPP oder der frühesten Dokumentation von HPP in der Krankenakte. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhielten die Patienten eine Behandlung der HPP und AA-Therapie am

Orthopädischen Institut der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, Deutschland, nach Behandlungsstandard. Künftig werden für die prospektive Phase Daten der Studienteilnehmer anhand eines Prüfbogens über einen Zeitraum von einem zusätzlichen Jahr nach Studieneinschluss erhoben, um Daten für eine Behandlungsdauer von 2 Jahren von den Patienten zu sammeln, die sich bereits in AA-Behandlung befinden.

Ziel der Studie EmPATHY ist, die Wirkung von AA, einer Enzymersatztherapie, auf die körperliche Leistungsfähigkeit adulter Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP unter realen Bedingungen zu untersuchen. Bewertungsgrundlage dabei sind die anerkannten Behandlungs- und Therapiestandards, die in einem Referenzzentrum in Deutschland (Universität Würzburg) angewendet werden, nach 1-jähriger Therapie mit AA im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn.

Für die Studie wurden alle Patienten, die am Orthopädischen Institut der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg eine Behandlung der HPP mit AA erhalten, in Betracht gezogen. Insgesamt wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 11 weibliche und 3 männliche Patienten.

Alle Patienten wiesen skelettale, muskuläre und dentale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen auf, die mit HPP assoziiert sind. Außerdem traten bei allen Patienten in der Krankheitsgeschichte Frakturen auf. Bei der Mehrheit der Patienten zeigten sich darüber hinaus nephrologische sowie rheumatische Symptome. Damit wiesen alle Patienten in der Studie EmPATHY eine schwere Symptomatik der HPP auf.

Unterschiede zwischen den Studien

Das Patientenregister ALX-HPP-501 und die Studie EmPATHY sind beide longitudinale, nicht-interventionelle Studien, in denen mit AA behandelte Patienten untersucht werden. In dem Patientenregister ALX-HPP-501 sind im Gegensatz zur EmPATHY-Studie auch pädiatrische Patienten eingeschlossen sowie Patienten, die niemals mit AA behandelt wurden. Die EmPATHY-Studie untersucht dagegen ausschließlich die Wirksamkeit der Behandlung mit AA bei erwachsenen Patienten. Außerdem handelt es sich beim Patientenregister ALX-HPP-501 um eine internationale Studie, während in der EmPATHY-Studie nur Patienten eingeschlossen sind, die in einem Referenzzentrum in Deutschland eine Behandlung mit AA erhalten.

Zusammenfassung der historischen Kontrollstudien (weitere Untersuchungen)

Studie ENB-011-10

Aus medizinischen Krankenakten wurden Daten für 48 Patienten extrahiert, von denen 13 am Leben und 35 verstorben waren. Die in die Studie aufgenommenen Patienten zeigten eine gleichmäßige Verteilung im Hinblick auf das Geschlecht, und die Mehrzahl der Patienten war weiß (83,3 %) und stammte aus Nordamerika (68,8 %).

Etwa ein Drittel der in die Studie aufgenommenen Patienten zeigte bereits im Uterus Anzeichen einer HPP. Das mittlere Alter beim Auftreten von HPP-Anzeichen betrug 34,2 Tage nach der Geburt; bei allen Patienten kam es vor Vollendung des 6. Lebensmonats zu einem Auftreten der Erkrankung. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Diagnose anhand des Serumspiegels der alkalischen Phosphatase (ALP) gestellt (85,4 %) bzw. anhand von radiologischen Befunden (79,2 %) oder Anzeichen und Symptomen (52,1 %). Entsprechend der Diagnose einer infantilen HPP – mit Merkmalen wie Atembeschwerden, rachitische Brust und/oder Vitamin B6-bedingte Anfälle – wiesen die Patienten in dieser Studie ein hohes Maß an Morbidität auf. Von den verstorbenen Patienten hatten 33/35 (94,3 %) eine dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung, 27/35 (77,1 %) eine rachitische Brust und 10/35 (28,6 %) Vitamin B6-bedingte Anfälle im Vergleich zu 7/13 (53,8 %) lebenden Patienten mit Atmungsbeeinträchtigung, 13/13 (100 %) lebenden Patienten mit rachitischer Brust und keinem lebenden Patienten mit Vitamin B6-bedingten Anfällen. Somit waren alle Patienten mit dokumentierten, Vitamin B6-bedingten Anfällen verstorben.

Von den verstorbenen Patienten litten nahezu alle (33/35 [94,3 %]) unter anamnestisch bekannter Atmungsbeeinträchtigung wie Atemversagen (26/27 [96,3 %]) und Atemnot (26/29 [89,7 %]). Im Gegensatz dazu war bei keinem der lebenden Patienten ein Atemversagen dokumentiert, und 4/10 (40 %) hatten eine Vorgeschichte mit Atemnot. Im Vergleich zu den lebenden Patienten waren andere mit der Atmung verbundene Ereignisse wie eine verringerte O₂-Sättigung oder eine Tachypnoe bei einem größeren Prozentsatz der verstorbenen Patienten dokumentiert. Bei mehr als 80 % der verstorbenen Patienten war eine respiratorische Unterstützung dokumentiert (im Vergleich zu weniger als 25 % der lebenden Patienten). Als maximale Atmungsunterstützung war bei den meisten der verstorbenen Patienten ein invasives Verfahren dokumentiert, bei den lebenden Patienten eine O₂-Verabreichung. Eine Vorgeschichte mit multiplen Knochenanomalien war häufig. Osteopenie und rachitische Verformungen des Brustkorbs wurden in radiologischen Untersuchungen bei der Mehrzahl der Patienten dokumentiert (> 85 %). Metaphysäre Anomalien (Röhrenknochen) wurden bei mehr als 60 % der Patienten beobachtet.

Weitere wichtige klinische Beschwerden, die bei mehr als 50 % der Patienten zwischen Geburt und 5. Lebensjahr auftraten, waren Nephrokalzinose und Kraniosynostose. Eine Vorgeschichte mit diesen Krankheitsbildern wurde bei lebenden und verstorbenen Patienten in ähnlichem Verhältnis beobachtet. Alle lebenden Patienten, für die Daten vorlagen, hatten Gedeihstörungen in der Vorgeschichte. Für die Mehrzahl der verstorbenen und lebenden Patienten waren für den Zeitraum der ersten 5 Lebensjahre mehrere stationäre Aufenthalte – einige von längerer Dauer – dokumentiert. Während der ersten 5 Lebensjahre waren 39 von 48 Patienten (81,3 %) hospitalisiert; 22 dieser Patienten mussten wegen respiratorischer Komplikationen stationär aufgenommen werden und 7 wegen anfallsbedingter Beschwerden. Die Hälfte der verstorbenen Patienten und ein Drittel der lebenden Patienten war wegen Atmungsbeeinträchtigung hospitalisiert.

Studie ALX-HPP-502

Dies war eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Untersuchung medizinischer Krankenakten im Hinblick auf den natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit juveniler HPP. Die Studie hatte insgesamt folgende Ziele:

- 1) Charakterisierung des natürlichen Verlaufs von skelettalen Manifestationen einer Hypophosphatasie (HPP) bei Patienten mit juveniler HPP während Kindheit und früher Jugend (definiert als ein Patientenalter von 5 bis einschließlich 15 Jahren, ein Tanner-Stadium von maximal 2 und einem Beginn der HPP-Symptomatik zwischen 6 Monaten und unter 18 Jahren);
- 2) Charakterisierung des natürlichen Verlaufs des Wachstums (Körpergröße und Gewicht) bei Patienten mit juveniler HPP während Kindheit und früher Jugend;
- 3) Charakterisierung derselben Population von Patienten mit juveniler HPP im Hinblick auf Manifestationen/Komplikationen der zu Grunde liegenden Erkrankung;
- 4) Sammlung von Daten unbehandelter Patienten mit juveniler HPP als nicht-gleichzeitige Kontrolle zur Unterstützung der Beurteilung von potenziellen, behandlungsbedingten Effekten von Asfotase alfa in der Population mit juveniler HPP.

Die Daten wurden retrospektiv von so vielen geeigneten Patienten wie möglich erhoben. 54 Patienten durchliefen ein Screening; davon wurden 32 Patienten in 9 Zentren in 6 Ländern in die Studie aufgenommen. Daten wurden aus den Krankenunterlagen extrahiert, wenn die Patienten eine dokumentierte HPP-Diagnose und ein dokumentiertes Auftreten erster HPP-Anzeichen/Symptome im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren (juvenile HPP) hatten. Zudem mussten in den Krankenunterlagen die folgenden Daten aus der Kindheit oder frühen Jugend (Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren) vorhanden sein: mindestens 1 Satz von paarweisen Röntgenbildern der Knie oder Hände/Handgelenke, die in einem Abstand von mindestens 6 Monaten (maximal 5 Jahren) erstellt wurden und mindestens 2 dokumentierte Messungen der Körpergröße in einem zeitlichen Abstand von mindestens 3 Jahren.

Studie ALX-HPP-502s

Dies war eine nicht-interventionelle funktionale Substudie der Studie ALX-HPP-502 zum natürlichen Krankheitsverlauf mit Patienten mit juveniler Hypophosphatasie (HPP), die als historische Kontrollpopulation für die Studie ENB 006-09 ausgewählt wurden. Diese Studie beinhaltete eine Überprüfung und Bewertung vorhandener Videos, die bei routinemäßigen Visiten zur HPP-Verlaufsbeobachtung aufgezeichnet wurden, sowie eine Überprüfung vorhandener Krankenunterlagen geeigneter Patienten. Außer einer aufgeklärten Zustimmung war keine tatsächliche Patientenbeteiligung oder kein Kontakt erforderlich.

Für die Aufnahme in diese Substudie waren etwa 7 Patienten vorgesehen; 6 wurden aufgenommen. Patienten waren für diese Substudie geeignet, wenn sie sich für die Teilnahme an der Studie ALX-HPP-502 qualifiziert hatten, wenn sie in der Studie ENB-006-09 historische Kontrollpatienten waren und wenn mindestens 2 Videoaufzeichnungen zur grundsätzlichen

Mobilität aus 2 verschiedenen routinemäßigen Visiten (im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren) vorhanden waren.

Das primäre Ziel war die Charakterisierung des Gangbildes von historischen Kontrollpatienten im Zeitverlauf anhand des MPOMA-G basierend auf Videos, die in einem Studienzentrum im Rahmen einer longitudinalen Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf aufgezeichnet worden waren.

Die sekundären Studienziele waren:

- 1) Charakterisierung der Gehleistung von historischen Kontrollpatienten im Zeitverlauf anhand des POMA-G, ebenfalls basierend auf Videos, die im Studienzentrum im Rahmen einer longitudinalen Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf aufgezeichnet worden waren;
- 2) Charakterisierung zusätzlicher funktionaler Leistungsparameter von historischen Kontrollpatienten im Zeitverlauf mit Hilfe einer vom Sponsor entwickelten Checkliste mit Physiotherapie-Standardparametern, basierend auf Videos, die im Studienzentrum im Rahmen einer longitudinalen Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf aufgezeichnet worden waren;
- 3) Charakterisierung der funktionalen Leistung im Zusammenhang mit Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und der Muskelkraft von historischen Kontrollpatienten, basierend auf der Überprüfung der im Studienzentrum vorhandenen Krankenunterlagen mit Hilfe einer vom Sponsor entwickelten ATL-Checkliste und standardisierten Kraftwerten (MPOMA-G) des MMT.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und es sich bei HPP um eine genetische Erkrankung handelt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Es liegen zudem keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-142: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ENB-002-08/ ENB-003-08	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ENB-010-10	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ENB-006-09/ ENB-008-10	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ALX-HPP-501	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
EmPATHY	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei den aufgeführten Studien allesamt um nicht-kontrollierte Interventionsstudien handelt, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 ENB-003-08	Das Überleben wurde während der gesamten Dauer der beiden Studien ab dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation überwacht und mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert.
ENB-010-10	Das Überleben wurde während der gesamten Studie ab dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation überwacht und mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert.
ENB-011-10	Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten extrahiert.
ALX-HPP-502	Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten extrahiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien ENB-011-10 und ALX-HPP-502 handelt es sich um retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudien. Bei allen anderen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind.

Bei dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ handelt es sich jedoch um einen eindeutigen Endpunkt, bei dem die Erhebung oder Auswertung nicht direkt beeinflusst werden können. Somit kann bei diesem Endpunkt trotz des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Allerdings könnte die Aufnahme von Patienten mit einer geringeren Überlebenschance in die Verlaufskontrollen (ENB-011-10) die Ergebnisse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ verzerrt haben, da das Erfordernis einer Einwilligungserklärung für verstorbene Patienten erlassen wurde (was eine administrativ „einfachere“ Aufnahme von verstorbenen Patienten in die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichte).

Ein Placebo-kontrollierter Studienarm ist bei Säuglingen und Kleinkindern mit HPP aus ethischen Gründen durch den rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf und durch fehlende alternative Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar, so dass die vorliegenden Studien die bestmögliche Evidenz darstellen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Parameter	Asfotase alfa (N = 11)
Anzahl der Todesfälle, n (%)	1 (9,1)
Überlebenszeit (Tage)	
n	11
Median	NA
Min; Max	2; 2743
Kaplan-Meier-Schätzer (Anzahl unter Risiko/Anzahl mit Ereignis/Anzahl zensiert)	
Baseline	1,00 (11/0/0)
Woche 24	1,00 (10/0/1)
Woche 48	0,90 (9/1/1)
Woche 72	0,90 (9/1/1)
Woche 96	0,90 (9/1/1)
Woche 120	0,90 (9/1/1)
Woche 144	0,90 (9/1/1)
Woche 168	0,90 (9/1/1)
Woche 192	0,90 (9/1/1)
Woche 216	0,90 (9/1/1)
Woche 240	0,90 (9/1/1)
Woche 264	0,90 (9/1/1)
Woche 288	0,90 (9/1/1)
Woche 312	0,90 (9/1/1)
Woche 336	0,90 (7/1/3)
Woche 360	0,90 (4/1/6)
Woche 384	0,90 (3/1/7)
Woche 408	0,90 (0/1/10)
Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden.	

Von den elf in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 eingeschlossenen Patienten ist ein Patient an einem septischen Schock verstorben, der jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit AA stand (siehe Tabelle 4-144). Zu beachten ist, dass dieser Patient trotz seiner schweren Krankheit zu denjenigen zählte, die auf eine AA-Therapie ansprachen. Zur Woche 24 zeigten sich seine RGI-C Scores positiv verändert.

Abbildung 4-16 zeigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse. Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden.

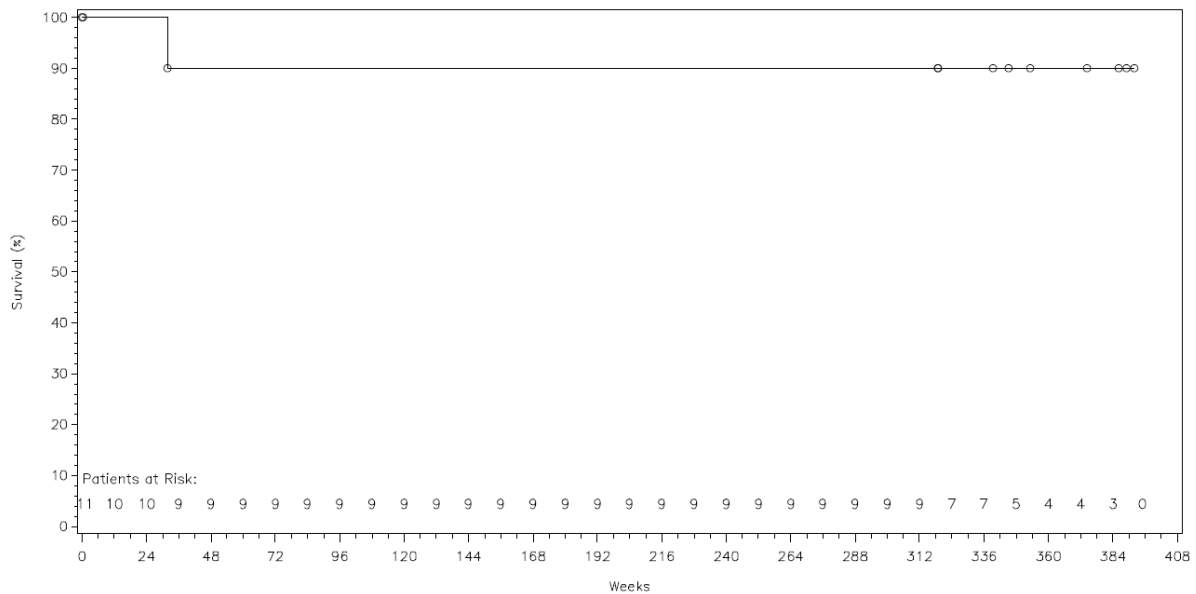


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08

ENB-010-10

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben – ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Asfotase alfa (N = 69)
Anzahl der Todesfälle, n (%)	9 (13,0)
Überlebenszeit (Tage)	
n	9
Median	NA
Min; Max	22; 1403
Kaplan-Meier-Schätzer (Anzahl unter Risiko/Anzahl mit Ereignis/Anzahl zensiert)	
Baseline	1,00 (69/0/0)
Week 24	0,94 (65/4/0)
Week 48	0,90 (59/7/3)
Week 72	0,88 (53/8/8)
Week 96	0,88 (46/8/15)
Week 120	0,88 (32/8/29)
Week 144	0,88 (18/8/43)

Week 168	0,88 (14/8/47)
Week 192	0,88 (12/8/49)
Week 216	0,80 (10/9/50)
Week 240	0,80 (8/9/52)
Week 264	0,80 (4/9/56)
Week 288	0,80 (2/9/58)
Week 312	0,80 (0/9/60)
Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden.	

Im Verlauf der Studie ENB-010-10 starben 9 der 69 (13,0 %) eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis AA erhalten hatten (siehe Tabelle 4-145). Die Überlebensrate lag nach 192 Wochen (ca. 3,7 Jahre) bei 88 % und nach 288 Wochen (ca. 5,5 Jahre) bei 80 %. Abbildung 4-17 zeigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse. Das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Patient 010-15-01 verstarb bereits vor der ersten Behandlung mit AA.

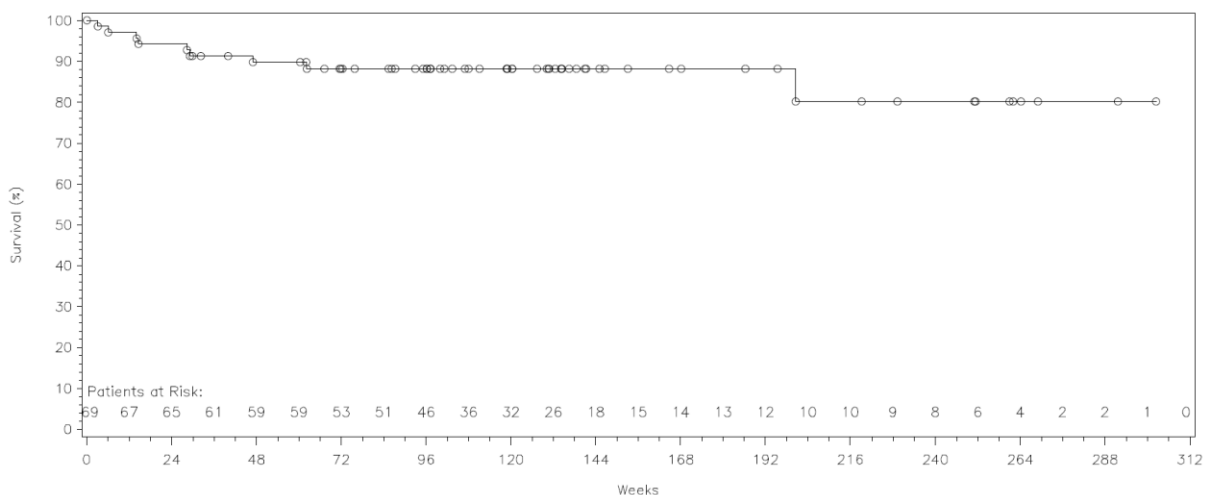


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in der Studie ENB-010-10

Patient 010-01-07 erhielt AA seit dem ersten Tag nach der Geburt und verbrachte sein ganzes Leben stationär im Krankenhaus. Zum Zeitpunkt des Todes hatte der Patient ca. 14 Monate (62 Wochen) AA erhalten. In den beiden Wochen vor seinem Tod erlitt er mehrmals schweres akutes Lungenversagen, eines mit schwerer pulmonaler Hypertonie und eines mit schwerer Bradykardie. In dieser Zeit erlitt der Patient außerdem drei Episoden eines Herz-Lungen-Stillstandes, die jeweils eine Herz-Lungen-Wiederbelebung erforderten. Am Studientag 436 verstarb der Patient an einem Herz-Lungen-Stillstand. Durch den Prüfarzt konnte kein Zusammenhang dieses Ereignisses mit der Behandlung mit AA festgestellt werden. Eine *post mortem* durchgeführte Lungenbiopsie bestätigte eine Lungenhypoplasie als die hauptsächliche Todesursache.

Patient 010–13–01 erlitt in den Wochen vor seinem Tod bereits einen hyperkaliämischen Herzstillstand. Infolgedessen kam es bei dem Patienten zu erhöhtem intrakraniellen Druck, zerebralem Ödem, Hydrozephalus sowie einer drohenden Herniation (Einklemmung). Trotz entsprechender Behandlung stieg der intrakranielle Druck in den nächsten Tagen weiter an. Die Mutter des Patienten wurde über die Möglichkeit eines Fortschreitens bis zum Hirntod informiert und veranlasste daraufhin das Abschalten der lebenserhaltenden Maßnahmen. Der Prüfarzt schätzte alle dem Tod vorausgegangenen Ereignisse als nicht mit der AA-Behandlung assoziiert ein und die Therapie mit AA wurde bis zum Tod des Patienten nicht verändert.

Patient 010–16–03 hatte bereits vor der ersten Behandlung mit AA Krampfanfälle mit Hypoxie. Nach zwei erhaltenen AA-Dosen wurde der Patient im familiären und medizinischen Konsens von der Studie ausgeschlossen, nachdem eine MRT-Untersuchung durch die Hypoxie verursachte Läsionen und eine Enzephalopathie ergeben hatte (beides als wahrscheinlich nicht therapieassoziierte SUE dokumentiert). Der Patient verstarb weniger als eine Woche später an Lungenversagen und Hirntod.

Patient 010–16–14 erlitt ungefähr 10 Stunden, nachdem er nach einer Langzeitintubation extubiert wurde, eine plötzliche Asystolie unbekannter Ursache. 25 Minuten lang wurde erfolglos eine Herz-Lungen-Wiederbelebung mit intravenöser Gabe von Adrenalin unternommen. Die Todesursache war eine schwere kardiopulmonale Insuffizienz, die wahrscheinlich nicht mit der Behandlung mit AA in Zusammenhang stand. Zum Zeitpunkt dieses Ereignisses war die AA-Behandlung des Patienten bereits abgebrochen worden, nachdem er drei Monate und sieben Tage AA erhalten hatte.

Patientin 010–18–03 erlitt ein Lungenversagen, das zum Tod führte und vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung mit AA assoziiert eingeschätzt wurde. Dem vorausgegangen war eine viral-bakterielle Mischinfektion.

Patientin 010–18–04 wurde sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit AA reaktionslos von der Familie gefunden. Eine Herz-Lungen-Wiederbelebung wurde initiiert, blieb jedoch erfolglos, sodass die Patientin am Studientag 42 verstarb. Laut Prüfarzt war der Tod nicht mit der AA-Behandlung assoziiert. Eine Autopsie ergab eine Hypophosphatasie als einzige Todesursache.

Patient 101–19–01 hatte in den vier Monaten vor seinem Tod aufgrund von einer viralen Pneumonie eine häusliche CPAP-Beatmung benötigt. An dem Tag, an dem der Patient verstarb, hatte die Mutter telefonisch berichtet, ein Teil des Sauerstoffgerätes sei kaputt gewesen. Die Sauerstoffsättigung nahm ab und als der Patient das Krankenhaus erreichte, war er bereits in einem Zustand eines Herzstillstandes. Er wurde erfolgreich wiederbelebt, verstarb jedoch am Studientag 204 an einem weiteren Herzstillstand. Der Prüfarzt schätzte die vorausgegangene Pneumonie zunächst als nicht mit der AA-Behandlung assoziiert ein. Später sah der Prüfarzt jedoch einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Behandlung mit AA, da der Patient laut Eindruck des Prüfarztes eine steroid-abhängige respiratorische Erkrankung hatte.

Patientin 010–19–03 entwickelte zwei Monate nach Beginn der AA-Behandlung eine Pneumonie. Zwei Monate danach zeigte sie u.a. eine Azidose und musste intubiert werden. Die respiratorischen Beschwerden verschlimmerten sich. Zwei Tage nach der letzten Dosis AA erlitt die Patientin ein multiples Organversagen und verstarb. Als Todesursache wurde respiratorische Insuffizienz dokumentiert. Die vorausgegangene Pneumonie war laut Einschätzung des Prüfarztes wahrscheinlich nicht mit der AA-Behandlung assoziiert, sondern stand in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden HPP. Der Prüfarzt notierte zudem, dass die virale Pneumonie den Gesundheitszustand verschlimmerte oder dass die AA-Dosis nicht ausreichend war, um das Voranschreiten der HPP zu verhindern.

Patient 101–19–05 erlitt zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit AA eine schwere Pneumonie und Sepsis. Nach vier Monaten Behandlung verschlechterte sich der Zustand des Patienten und er erlitt einen Herzstillstand. Der Patient zeigte kein Ansprechen auf eine Wiederbelebung und verstarb acht Tage nach der letzten AA-Dosis. Als Todesursache wurden Pneumonie und Sepsis festgestellt, die nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit AA standen.

ENB-011-10

Zum Zeitpunkt der Datenextraktion waren von den 48 in der Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten 35 verstorben. Die verbliebenen 13 Patienten wurden zensiert. In den ersten 3 Monaten nach der Geburt nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit rapide ab und die Überlebensrate betrug weniger als 70 %. Zum Zeitpunkt 12 Monate war die Überlebensrate geringer als 42 %. Der Zeitraum vom Geburts- bis zum Todestag war im Median 270,5 Tage lang (95 %-KI = [155,0; 428,0]) Tage lang. Abbildung 4-18 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in Studie ENB-011-10.

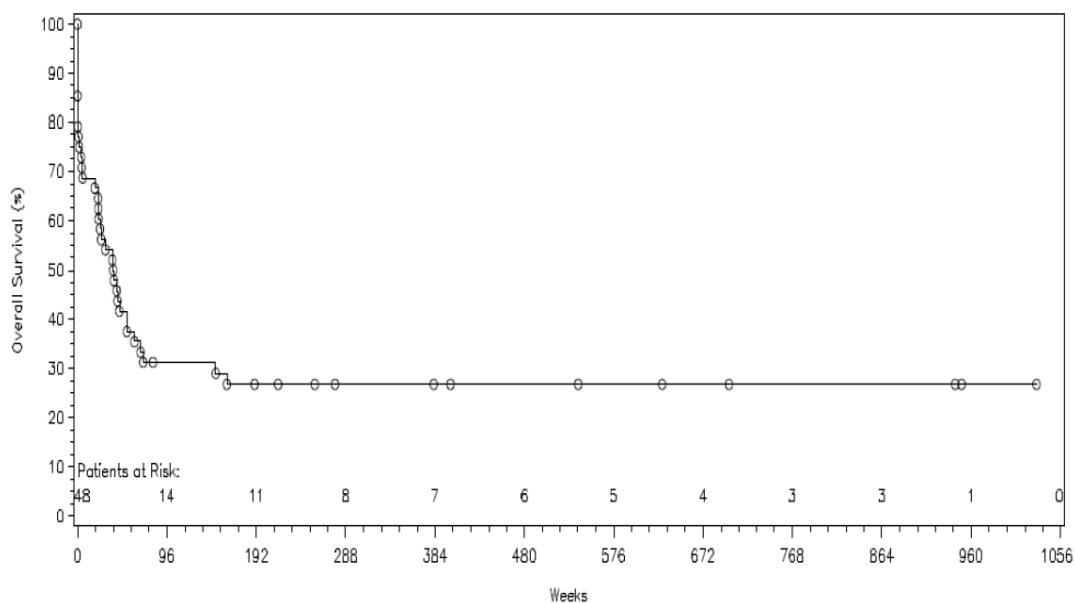


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeiten in der Studie ENB-011-10

36 von 48 Patienten wurden invasiv beatmet oder verstarben, 12 Patienten wurden zensiert. Der Zeitraum von der Geburt bis zur invasiven Beatmung oder bis zum Tod betrug im Median (95 % KI) 236 (78; 300) Tage. Der Anteil der Patienten, die ohne invasive Beatmung überlebten, nahm im ersten Jahr sehr schnell ab.

Tabelle 4-146 zeigt das Durchschnittsalter zu jedem Ereignis und die kumulierte Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens eines Ereignisses im Zeitraum der ersten 12 Monate für die primäre, sekundäre und tertiäre Überlebensanalysen. Unabhängig davon, welcher Maßstab zur Erhebung des Überlebens angelegt wurde, betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt Eintritt eines Ereignisses weniger als 1 Jahr und die kumulierten Wahrscheinlichkeiten waren geringer als 0,50.

Tabelle 4-146: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben, Überleben ohne invasive Beatmung, Überleben ohne mechanische Unterstützung der Beatmung und Überleben ohne Unterstützung der Atmung) in der Studie ENB-011-10

	Median Alter Geburt bis Tod (Tage) (95 % KI)	Kumulierte Wahrscheinlichkeit keines Ereignisses innerhalb der ersten 12 Monate (95 % KI)	Kumulierte Wahrscheinlichkeit keines Ereignisses innerhalb der ersten 60 Monate (95 % KI)
Gesamtüberleben	270,5 (155,0; 428,0)	0,417 (0,277; 0,550)	0,268 (0,152; 0,398)
Überleben ohne invasive Beatmung	236,0 (78,0; 300,0)	0,313 (0,189; 0,444)	0,250 (0,139; 0,378)
Überleben ohne mechanische Unterstützung der Beatmung	236,0 (8,0; 300,0)	0,313 (0,189; 0,444)	0,250 (0,139; 0,378)
Überleben ohne Unterstützung der Atmung	147,0 (1,0; 268,0)	0,250 (0,139; 0,378)	0,208 (0,108; 0,332)

ALX-HPP-502

Bis zum Zeitpunkt der Datenextraktion ist es zu keinem Todesfall gekommen. Aus diesem Grund ist eine weitere Analyse der Studie ALX-HPP-502 bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben nicht notwendig.

4.3.2.3.2 Atemfunktion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Atemfunktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

ENB-002-08 ENB-003-08	<p>Die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung wurden zum Zeitpunkt Baseline sowie zu weiteren festgelegten Post-Baseline-Zeitpunkten dokumentiert. Der Anteil der Patienten, die eine respiratorische Unterstützung benötigten, wurde je nach Art der respiratorischen Unterstützung berechnet.</p> <p>Das Überleben ohne invasive Beatmung wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Das mediane Überleben wurde berichtet, falls die Daten diese Schätzung zuließen. Invasive Beatmung wurde als mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie definiert. Patienten ohne Ereignisse (Tod oder invasive Beatmung) wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Beatmungsstatus zensiert. Patienten, die zur Baseline auf respiratorische Unterstützung angewiesen waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine ähnliche Analyse wurde für das beatmungsfreie Überleben durchgeführt, das CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod einschloss.</p>
ENB-010-10	<p>Die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung wurden zum Zeitpunkt Baseline sowie zu weiteren festgelegten Post-Baseline-Zeitpunkten dokumentiert. Der Anteil der Patienten, die eine respiratorische Unterstützung benötigten, wurde je nach Art der respiratorischen Unterstützung berechnet.</p> <p>Das beatmungsfreie Überleben sowie das Überleben ohne invasive Beatmung wurden auch mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Das mediane Überleben wurde berichtet, falls die Daten diese Schätzung zuließen. Als Beatmung wurden CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung oder mechanische Beatmung, d.h. invasive Beatmung via Intubation oder Tracheostomie, berücksichtigt. Zusätzlicher Sauerstoff wurde als respiratorische Unterstützung, jedoch nicht als Beatmung gezählt. Invasive Beatmung wurde als mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie definiert. Patienten ohne Ereignisse (Tod oder Beatmung bzw. invasive Beatmung) wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Beatmungsstatus zensiert. Patienten, die zur Baseline auf respiratorische Unterstützung angewiesen waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p>
ENB-011-10	<p>Historische Informationen über die Verwendung einer Atemunterstützung wurden den vorliegenden Krankenakten der Patienten entnommen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Bei den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 handelt es sich um nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Somit ist auch der Endpunkt Atemfunktion als verzerrt einzustufen.

Die Veränderung der Behandlung von Atmungsbeeinträchtigungen in den letzten Jahren hin zu nicht-invasiv anstatt invasiv könnte die Ergebnisse des Vergleichs der Überlebensdauer ohne Beatmung theoretisch beeinflussen haben. Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung liegen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB 002-08/ENB-003-08***Respiratorische Unterstützung***

Tabelle 4-148: Veränderungen der Art der Unterstützung der Atmung im Zeitraum Baseline bis zur letzten Beurteilung der Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung (n (%))	Zusätzlicher O₂ (n (%))	CPAP-Beatmung (n (%))	Mechanische Beatmung (invasiv) (n (%))	BiPAP-Beatmung (n (%))	Andere^a (n (%))
Anamnestisch (N = 11)	2 (18,2)	4 (36,4)	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)	0 (0,0)
Baseline (N = 11)	6 (54,5) ^b	0 (0,0)	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (9,1)
Woche 12 (N = 10)	1 (10,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
Woche 24 (N = 10)	2 (20,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 48 (N = 9)	6 (66,7)	1 (11,1)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 72 (N = 9)	6 (66,7)	1 (11,1)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 96 (N = 9)	6 (66,7)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 120 (N = 9)	7 (77,8)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 144 (N = 7)	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 168 (N = 5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 192 (N = 6)	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 216 (N = 8)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 240 (N = 9)	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 264 (N = 9)	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 288 (N = 9)	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 312 (N = 8)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 336 (N = 7)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 360 (N = 4)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung (n (%))	Zusätzlicher O ₂ (n (%))	CPAP-Beatmung (n (%))	Mechanische Beatmung (invasiv) (n (%))	BiPAP-Beatmung (n (%))	Andere ^a (n (%))
Woche 384 (N = 4)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeitpunkt der letzten Beurteilung (N = 10)	9 (90,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
^a Berichtet als kontinuierliche O ₂ -Zufuhr über die Nase für Patient 002-06-01 zum Zeitpunkt Baseline ^b Die Kategorie keine respiratorische Unterstützung enthält zum Zeitpunkt Baseline auch die Patienten 002-01-01 und 002-09-02, für die zur Baseline keine Informationen zu respiratorischer Unterstützung vorlagen						

Vor Beginn der Studie ENB-002-08 hatten 9/11 (81,8 %) Patienten einen anamnestischen Bedarf einer respiratorischen Unterstützung. Zum Zeitpunkt Baseline benötigten 5/11 (45,5 %) Patienten eine Unterstützung der Atmung, 4/11 (36,4 %) erhielten keine respiratorische Unterstützung und von zwei Patienten, die zuvor respiratorische Unterstützung benötigt hatten, lagen keine Informationen vor (siehe Tabelle 4-148).

Im Verlauf der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 benötigten 10/11 (90,0 %) Patienten für verschiedene Zeiträume eine Form der respiratorischen Unterstützung. Zum Ende der Studie ENB-002-08 (Woche 24) benötigten noch 3/10 (30,0 %) Patienten eine mechanische Beatmung, 5/10 (50,0 %) benötigten nur zusätzlich Sauerstoff und 2/10 (20,0 %) Patienten benötigten keine respiratorische Unterstützung. Nach 48 Wochen Behandlung mit AA benötigte die Mehrzahl der Patienten (6/9, 66,7 %) keine respiratorische Unterstützung mehr. Nach 96 bzw. 168 Wochen benötigte keiner der Patienten mehr eine mechanische, invasive Beatmung und ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten ohne respiratorische Unterstützung (siehe Tabelle 4-148).

Obwohl vier Patienten im Verlauf der Studie ENB-002-08 zunächst vermehrte respiratorische Unterstützung benötigt hatten, bestand im Langzeitverlauf der Studie ENB-003-08 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bei keinem der Patienten Bedarf für eine respiratorische Unterstützung (siehe Abbildung 4-19).

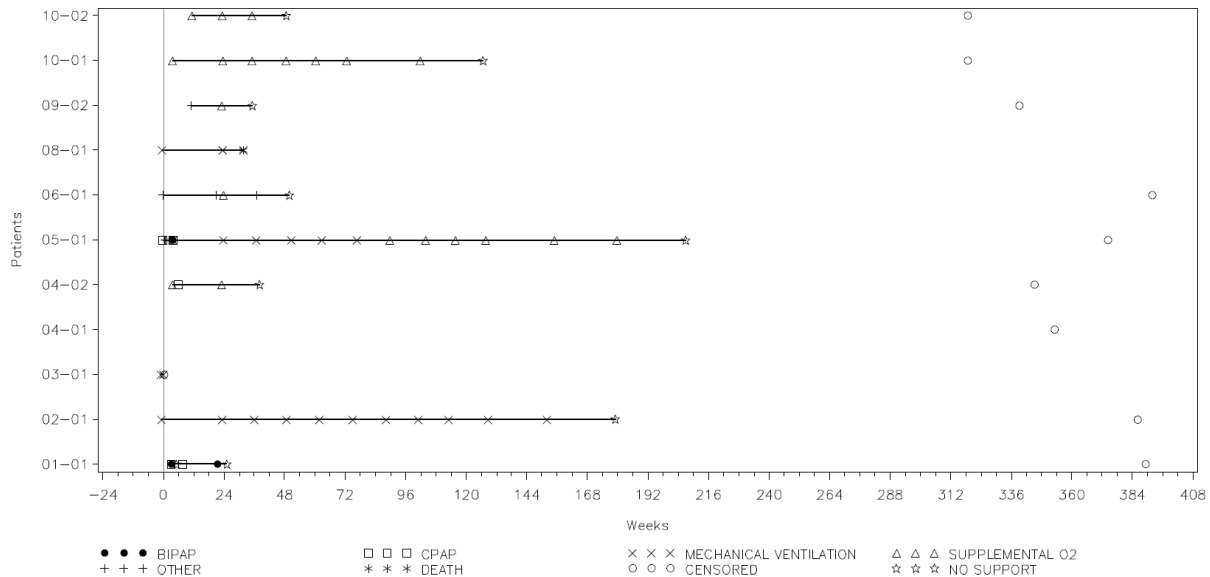


Abbildung 4-19: Notwendigkeit der Unterstützung der Atmung pro Patient im Verlauf der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set). Berücksichtigt wurden die folgenden atmungsunterstützenden Maßnahmen: BIPAP-Beatmung (*BIPAP*, ●), CPAP-Beatmung (*CPAP*, □), mechanische Beatmung (*Mechanical Ventilation*, ×), zusätzlicher Sauerstoff (*Supplemental O2*, Δ), Sonstige (*Other*, +), keine unterstützenden Maßnahmen (*No Support*, mit Stern gekennzeichnet). Verstorbene Patienten (*Death*) sind mit * und zensierte Patienten mit ○ gekennzeichnet.

Beatmungsfreies Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum beatmungsfreien Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Parameter	Asfotase alfa (N = 6)	
	Beatmungsfreies Überleben	Überleben ohne invasive Beatmung
Anzahl der Todesfälle oder Patienten, die nach der Baseline eine invasive Beatmung begannen, n (%)	2 (33,3)	0 (0,0)
Überlebenszeit ohne invasive Beatmung bzw. ohne Beatmung (Tage)		
n	6	6
Median	N/A	N/A
Min; Max	22; 2374	2158; 2722
Kaplan-Meier-Schätzer (Anzahl unter Risiko/Anzahl mit Ereignis/Anzahl zensiert)		
Baseline	1,00 (6/0/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 24	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 48	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)

Woche 72	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 96	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 120	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 144	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 168	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 192	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 216	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 240	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 264	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 288	0,67 (4/2/0)	1,00 (6/0/0)
Woche 312	0,67 (3/2/1)	1,00 (5/0/1)
Woche 336	0,67 (2/2/2)	1,00 (4/0/2)
Woche 360	0,67 (0/2/4)	1,00 (1/0/5)
Woche 384	–	1,00 (1/0/5)
Woche 408	–	1,00 (0/0/6)
Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden.		

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse des beatmungsfreien Überlebens sind in Abbildung 4-20 dargestellt. In dieser Analyse wurden die Ereignisse CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod berücksichtigt. Im Studienverlauf verstarb nach Erhebung der Baseline keiner der 6 Patienten, die zur Baseline keine Beatmung benötigten. Bei 2 dieser Patienten wurde eine Beatmung initiiert. Bei keinem der Patienten wurde eine invasive Beatmung begonnen (Tabelle 4-149). Das mediane beatmungsfreie Überleben konnte nicht ermittelt werden. Invasive Beatmung wurde als mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie definiert. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse zum Überleben ohne invasive Beatmung, die die Ereignisse Tod und invasive Beatmung berücksichtigte, konnte das mediane Überleben nicht ermittelt werden.

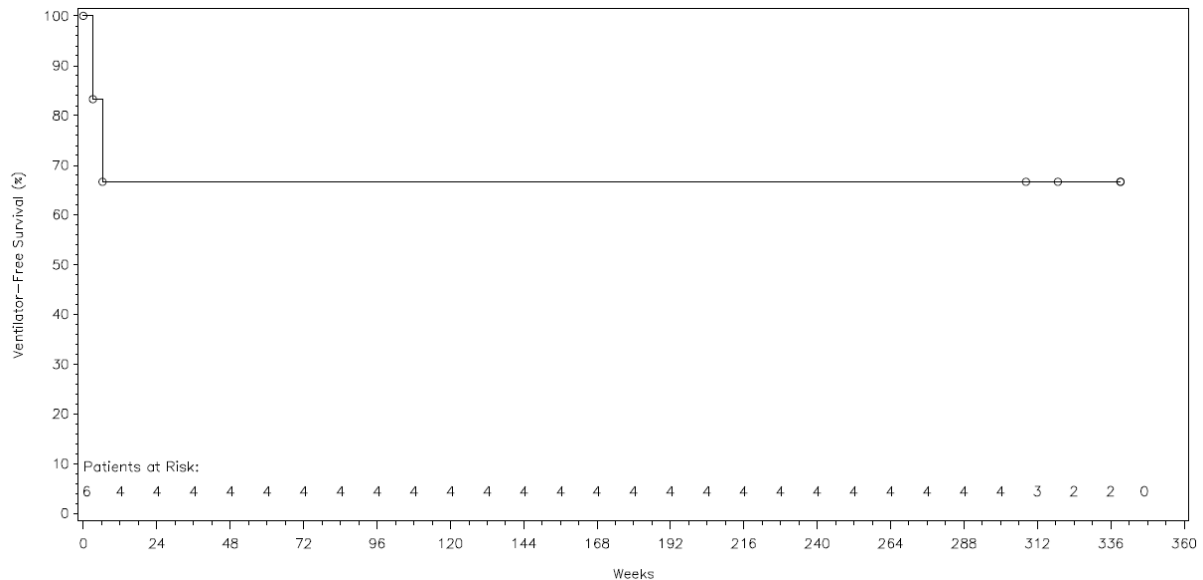


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve des beatmungsfreien Überlebens in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Insgesamt war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung im Hinblick auf die Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten. Insbesondere ist zu betonen, dass von den 9 überlebenden Patienten am Ende der Studie keiner der Patienten mehr Unterstützung bei der Atmung benötigte.

ENB-010-10

Respiratorische Unterstützung

Tabelle 4-150: Veränderungen der Art der Unterstützung der Atmung im Zeitraum Baseline bis zur letzten Beurteilung der Patienten in der Studie ENB-010-10

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung n (%)	Zusätzlicher O ₂ n (%)	CPAP-Beatmung n (%)	Mechanische Beatmung (invasiv) n (%)	BiPAP-Beatmung n (%)	Andere n (%)
Baseline ^a (N = 69)	45 (65,2)	6 (8,7)	4 (5,8)	13 (18,8)	0 (0,0)	1 (1,4)
Woche 12						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 23)	4 (17,4)	2 (8,7)	2 (8,7)	15 (65,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 43)	41 (95,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 66)	45 (68,2)	3 (4,5)	3 (4,5)	15 (22,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung n (%)	Zusätzlicher O ₂ n (%)	CPAP-Beatmung n (%)	Mechanische Beatmung (invasiv) n (%)	BiPAP-Beatmung n (%)	Andere n (%)
Woche 24						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 20)	4 (20,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	9 (45,0)	0 (0,0)	2 (10,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 43)	38 (88,4)	1 (2,3)	2 (4,7)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)
Gesamt (N = 63)	42 (66,7)	5 (7,9)	3 (4,8)	10 (15,9)	1 (1,6)	2 (3,2)
Woche 48						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 19)	8 (42,1)	4 (21,1)	1 (5,3)	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 38)	36 (94,7)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 57)	44 (77,2)	4 (7,0)	2 (3,5)	7 (12,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 72						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 17)	9 (52,9)	2 (11,8)	1 (5,9)	5 (29,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 38)	37 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 55)	46 (83,6)	2 (3,6)	1 (1,8)	6 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 96						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 13)	7 (53,8)	1 (7,7)	1 (7,7)	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 34)	33 (97,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 47)	40 (85,1)	1 (2,1)	1 (2,1)	5 (10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 120						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 11)	7 (63,6)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 25)	25 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung n (%)	Zusätzlicher O ₂ n (%)	CPAP-Beatmung n (%)	Mechanische Beatmung (invasiv) n (%)	BiPAP-Beatmung n (%)	Andere n (%)
Gesamt (N = 36)	32 (88,9)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 144						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 7)	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 16)	16 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 23)	21 (91,3)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 168						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 4)	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 10)	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 14)	13 (92,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 192						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 9)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 12)	10 (83,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 216						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 2)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 8)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 10)	9 (90,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 240						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 2)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Keine respiratorische Unterstützung n (%)	Zusätzlicher O ₂ n (%)	CPAP-Beatmung n (%)	Mechanische Beatmung (invasiv) n (%)	BiPAP-Beatmung n (%)	Andere n (%)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 7)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 9)	8 (88,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 264						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 4)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 5)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 288						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 2)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 312						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ende der Studie						
Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline (N = 24)	11 (45,8)	2 (8,3)	2 (8,3)	9 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten ohne respiratorische Unterstützung zur Baseline (N = 45)	43 (95,6)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt (N = 69)	54 (78,3)	3 (4,3)	3 (4,3)	9 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
^a Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten AA-Dosis						

Zum Zeitpunkt Baseline benötigten insgesamt 24/69 (34,8 %) Patienten eine Form der respiratorischen Unterstützung (siehe Tabelle 4-150). Davon hatten 13 (18,8 %) eine invasive mechanische Beatmung (endotrachealer Tubus oder Tracheostomie), 6 (8,7 %) benötigten zusätzlich O₂ und 5 (7,2 %) benötigten eine nicht-invasive respiratorische Unterstützung (CPAP oder andere).

Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren 4 (17,4 %) Patienten, die zur Baseline respiratorische Unterstützung benötigt hatten, ohne jegliche Form der Unterstützung. Ab Woche 72 waren sogar über die Hälfte dieser Patienten unabhängig von einer respiratorischen Unterstützung. Bei 14 der 24 (58,3 %) Patienten mit respiratorischer Unterstützung zur Baseline wurde der Bedarf an Unterstützung im Studienverlauf reduziert oder sogar eliminiert. Auch bei 6/13 (46,2 %) Patienten, die zur Baseline eine invasive mechanische Beatmung benötigten, wurde der Bedarf an respiratorischer Unterstützung im Studienverlauf reduziert. 3/5 (60,0 %) der Patienten, die zur Baseline eine nicht-invasive Form der respiratorischen Unterstützung benötigten, zeigten während der Studie keinen Bedarf an CPAP-Beatmung oder einer anderen Form der Unterstützung. Außerdem wurden 5/6 (83,3 %) der Patienten, die zur Baseline zusätzlich O₂ benötigten, im Studienverlauf unabhängig von dieser Form der Unterstützung.

Patienten, die zur Baseline keine respiratorische Unterstützung benötigt hatten, blieben dahingehend über den Verlauf der Studie weitestgehend stabil. So benötigten lediglich 5/45 (11,1 %) dieser Patienten im Studienverlauf respiratorische Unterstützung. Dabei benötigten zwei Patienten respiratorische Unterstützung kurz vor dem Tod. Die verbleibenden drei Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung wieder unabhängig von respiratorischer Unterstützung.

Beatmungsfreies Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum beatmungsfreien Überleben und Überleben ohne invasive Beatmung – ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Asfotase alfa (N = 69)	
	Beatmungsfreies Überleben	Überleben ohne invasive Beatmung
Anzahl der Todesfälle oder Patienten, die nach der Baseline eine invasive Beatmung begannen, n (%)	7 (15,6)	5 (11,1)
Überlebenszeit ohne invasive Beatmung bzw. ohne Beatmung (Tage)		
n	7	5
Median	NA	NA
Min; Max	42; 329	42; 1403
Kaplan-Meier-Schätzer (Anzahl unter Risiko/Anzahl mit Ereignis/Anzahl zensiert)		
Baseline	1,00 (45/0/0)	1,00 (45/0/0)

Woche 24	0,93 (42/3/0)	0,98 (44/1/0)
Woche 48	0,84 (36/7/2)	0,91 (39/4/2)
Woche 72	0,84 (32/7/6)	0,91 (35/4/6)
Woche 96	0,84 (24/7/14)	0,91 (27/4/14)
Woche 120	0,84 (16/7/22)	0,91 (19/4/22)
Woche 144	0,84 (8/7/30)	0,91 (11/4/30)
Woche 168	0,84 (7/7/31)	0,91 (10/4/31)
Woche 192	0,84 (7/7/31)	0,91 (9/4/32)
Woche 216	0,84 (7/7/31)	0,81 (8/5/32)
Woche 240	0,84 (4/7/34)	0,81 (5/5/35)
Woche 264	0,84 (2/7/36)	0,81 (3/5/37)
Woche 288	0,84 (0/7/38)	0,81 (1/5/39)
Woche 312	–	0,81 (0/5/40)
Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden.		

Abbildung 4-21 zeigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse des beatmungsfreien Überlebens. Von den 45 Patienten, die zur Baseline keine respiratorische Unterstützung benötigten, verblieben 37 Patienten ohne Beatmung. Die Überlebensrate in Woche 288 wurde auf 84 % geschätzt (siehe Tabelle 4-151).

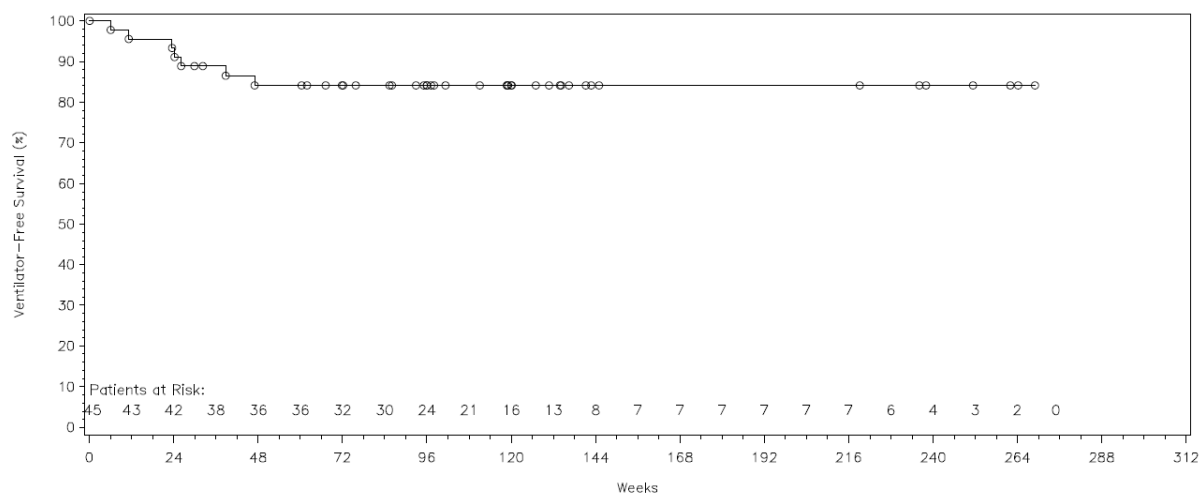


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve des beatmungsfreien Überlebens in der Studie ENB-010-10 (FA-Set)

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens ohne invasive Beatmung sind in Abbildung 4-22 dargestellt. Von den 45 Patienten, die zur Baseline keine respiratorische

Unterstützung benötigten, verblieben 40 Patienten ohne invasive Beatmung. Die Überlebensrate in Woche 192 wurde auf 91 % geschätzt, die Überlebensrate in Woche 312 betrug 81 %. Nach 200 Wochen gab es einen einzigen Todesfall (Patient 010-13-01). Das mediane Überleben konnte nicht ermittelt werden.

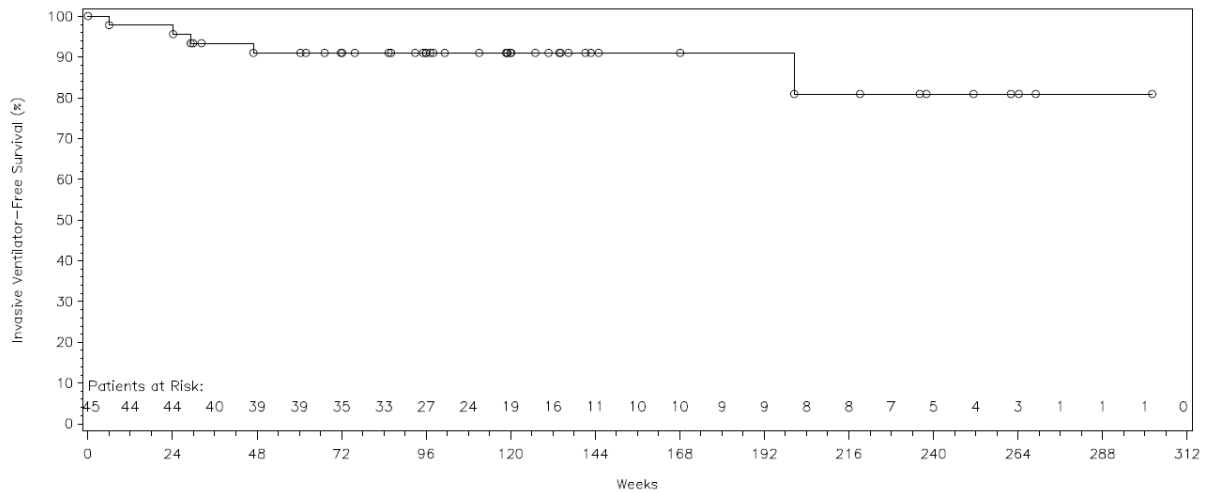


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne invasive Beatmung in der Studie ENB-010-10 (FA-Set)

Damit war unter der Behandlung mit AA insgesamt eine positive Entwicklung der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten, welche auch durch hohe Überlebensraten ohne Beatmung und ohne invasive Beatmung bestätigt wurde.

ENB-011-10

In dieser retrospektiven Studie bei Patienten ohne Therapie mit AA, die als Vergleich zu mit AA behandelten Patienten diente, wurden 36 Patienten invasiv mechanisch beatmet oder verstarben, 12 Patienten wurden zensiert. Die Anzahl der Tage von der Geburt bis zum Zeitpunkt der invasiven mechanischen Beatmung oder dem Tod betrug im Median (95 %-KI) 236 Tage (78; 300) (siehe Tabelle 4-152). Der Anteil der Patienten, die ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung überlebten, nahm im Laufe des ersten Jahres sehr schnell ab (siehe Abbildung 4-23).

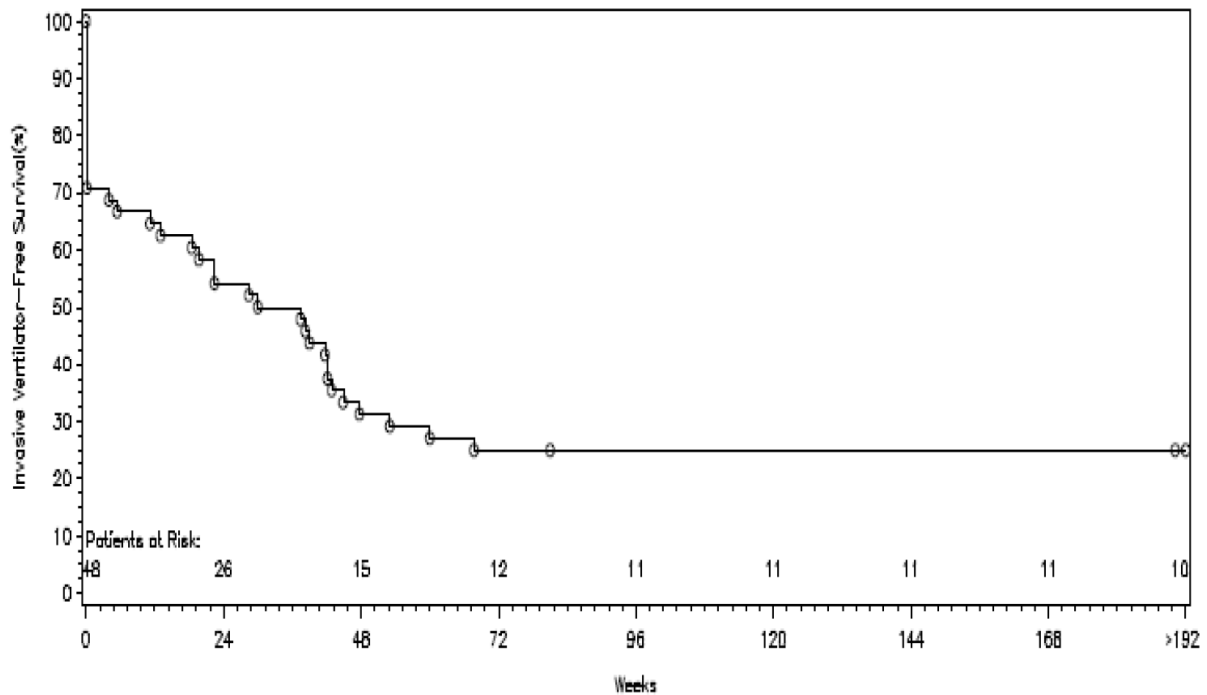


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung der in Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten

Tabelle 4-152: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben, Überleben ohne invasive Beatmung, Überleben ohne mechanische Unterstützung der Beatmung und Überleben ohne Unterstützung der Atmung) in der Studie ENB-011-10

	Median (95 %-KI) des Alters von Geburt bis Tod (Tage)	Kumulierte Wahrscheinlichkeit keines Ereignisses innerhalb der ersten 12 Monate (95 %-KI)	Kumulierte Wahrscheinlichkeit keines Ereignisses innerhalb der ersten 60 Monate (95 %-KI)
Gesamtüberleben	270,5 (155,0; 428,0)	0,417 (0,277; 0,550)	0,268 (0,152; 0,398)
Überleben ohne invasive Beatmung	236,0 (78,0; 300,0)	0,313 (0,189; 0,444)	0,250 (0,139; 0,378)
Überleben ohne mechanische Unterstützung der Atmung	236,0 (8,0; 300,0)	0,313 (0,189; 0,444)	0,250 (0,139; 0,378)
Überleben ohne Unterstützung der Atmung	147,0 (1,0; 268,0)	0,250 (0,139; 0,378)	0,208 (0,108; 0,332)

Tabelle 4-152 zeigt das Median des Alters von Geburt bis zum Eintreten eines der Ereignisse Tod, invasive Beatmung, mechanische Unterstützung der Atmung und jegliche Unterstützung der Atmung sowie die kumulierte Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens dieser Ereignisse im Zeitraum der ersten 12 Monaten. Unabhängig davon welcher Maßstab zur Erhebung des

Überlebens angelegt wurde, betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt des Eintretens eines der genannten Ereignisse weniger als 1 Jahr und die kumulierten Wahrscheinlichkeiten für das Ausbleiben eines dieser Ereignisse waren geringer als 0,50. Von den 48 in der Studie eingeschlossenen Patienten sind 35 (72,9 %) bis zum Zeitpunkt der Datenextraktion gestorben. Im Median betrug die Anzahl der Tage (95 %-KI) vom Tag der Geburt bis zum Tod 270,5 (155,0; 428,0).

4.3.2.3.3 Verbesserung des Wachstums – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Operationalisierung von Verbesserung des Wachstums – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 ENB-003-08	<p>Anthropometrische Daten (Gewicht, Körpergröße bzw. -länge, Armlänge, Kopfumfang) wurden im Rahmen der körperlichen Untersuchungen zu den jeweiligen Studienvisiten gemessen, um Veränderungen des Wachstums über die Zeit zu erfassen. In Studie ENB-003-08 wurde zusätzlich der Brustumfang gemessen. Die Erhebungszeiträume waren Baseline, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18, danach halbjährlich.</p> <p>Körpergröße bzw. -länge, Gewicht, Body Mass Index (BMI) für die liegend gemessene Länge sowie der Kopfumfang wurden anhand der Centers for Disease Control (CDC) Growth Charts bzw. WHO Child Growth Standards (170, 171) in Z-Werte transformiert und im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei spiegeln die Z-Werte die Anzahl an Standardabweichungen im Vergleich zur Normalbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts wider. Die Armlänge und der Brustumfang wurden lediglich individuell für jeden Patienten aufgelistet.</p>
ENB-010-10	<p>Wachstumsmessungen (Länge/Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) / Gewicht für die liegend gemessene Körperlänge und Kopfumfang) wurden bei jeder Studienvisite wie gefordert erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind somit Baseline, Woche 3, Woche 6, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18 und danach halbjährig. Das Wachstum wurde für jede Messung als Z-Score berichtet, was die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht gematchten normalen Durchschnittswerten widerspiegelt.</p> <p>Körpergröße bzw. -länge, Gewicht, Body Mass Index (BMI) für die liegend gemessene Länge wurden anhand der Centers for Disease Control (CDC) Growth Charts bzw. WHO Child Growth Standards (170, 171) in Z-Werte transformiert und im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Der Z-Score des Kopfumfanges wurde anhand des WHO Child Growth Standards berechnet.</p>
ENB-006-09 ENB-008-10	<p>Wachstumsparameter, inkl. Größe, Gewicht, BMI und Kopfumfang wurden in der Studie ENB-006-09 während des Screenings, zur Baseline und in Woche 12 und 24 erhoben. Das Gewicht wurde zudem auch in den Wochen 6 und 18 für die Berechnung der Dosis ermittelt. Größe, Gewicht und Spannweite der Arme wurden in der Studie ENB-008-10 erhoben und zur Baseline, Woche 24, Woche 48 und ab da an alle 6 Monate ausgewertet. Das Gewicht wurde außerdem in Woche 12 und 36 zum Zwecke der Dosisberechnung gemessen. Sofern erforderlich, wurden die erhobenen Daten anhand der Centers for Disease Control (CDC) Growth Charts in Z-Werte transformiert.</p> <p>Das Gewicht wurde zudem routinemäßig in der Studie ENB-008-10 gemessen. Vor dem Wiegen wurden die Patienten gebeten ihre Schuhe sowie sämtliche warme und / oder schwere Kleidung auszuziehen.</p>

ALX-HPP-501	<p>Wachstumsmaße (Größe, Gewicht, und Body Mass Index) wurden bei Patienten < 18 Jahre zur Baseline und zur letzten Messung erhoben. Das Wachstum wurde für jede Messung als Z-Score berechnet, was die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes vom Durchschnittswert gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts widerspiegelt.</p> <p>Körpergröße bzw. -länge, Gewicht und Body Mass Index (BMI) wurden anhand der Centers for Disease Control (CDC) Growth Charts bzw. WHO Child Growth Standards in Z-Scores transformiert und für behandelten und unbehandelten Patienten deskriptiv dargestellt. Die Patientengruppen wurden jeweils mit einem Wilcoxon-Rangsummentest zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verglichen und im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt.</p>
ALX-HPP-502	Historische Wachstumsmessungen wurden aus den existierenden Krankenakten der Patienten extrahiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-011-10, ALX-HPP-501 und ALX-HPP-502 handelt es sich um nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt Verbesserung des Wachstums ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Verschiedene Aspekte, die zum Teil auch auf das Krankheitsbild zurückzuführen sind, können ebenfalls zu einer erhöhten Verzerrung des Endpunktes beigetragen haben. Hierzu zählen u.a. physische Aktivität mit Einfluss auf die Muskelmasse sowie Schwierigkeiten bei oraler Nahrungsaufnahme aufgrund von Refluxösophagitis und exzessivem Erbrechen. Die im Wachstum befindliche Population in den Studien ist sehr begrenzt, was eine statistisch fundierte Interpretation einschränkt. Dennoch ist mithilfe von Z-Werten ein Vergleich des Wachstums der Patienten mit gesunden Gleichaltrigen möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08

Tabelle 4-154: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-002-08)				
n	11	–	11	–
Mittelwert (SD)	59,45 (12,961)	–	–4,14 (2,220)	–
Median	56,50	–	–3,72	–
Min; Max	39,0; 83,0	–	–9,2; –0,7	–
Woche 12 (ENB-002-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	62,37 (11,893)	4,42 (3,023)	–4,68 (2,113)	–0,21 (0,692)
Median	59,00	4,20	–4,03	–0,27
Min; Max	49,0; 83,0	0,0; 10,0	–8,4; –1,3	–1,1; 0,9
Woche 24 (ENB-002-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	66,68 (9,069)	8,33 (4,619)	–4,06 (2,090)	0,18 (1,096)
Median	64,95	8,00	–3,62	0,28
Min; Max	53,8; 82,0	–1,0; 14,8	–8,2; –1,8	–1,4; 2,2
Woche 36 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	71,29 (7,990)	10,79 (5,562)	–3,44 (2,180)	0,63 (1,190)
Median	70,50	11,20	–2,29	0,71
Min; Max	57,5; 83,3	0,0; 17,5	–8,4; –1,5	–1,0; 2,5
Woche 48 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	73,67 (7,366)	13,17 (6,710)	–3,45 (2,305)	0,62 (1,168)
Median	72,50	17,30	–2,85	1,16
Min; Max	64,3; 85,7	1,5; 20,5	–9,2; –1,2	–1,0; 1,9
Woche 60 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	74,60 (5,524)	16,09 (8,164)	–3,38 (2,464)	0,64 (1,469)
Median	75,50	19,85	–2,59	0,88
Min; Max	66,4; 84,3	1,3; 24,0	–9,0; –1,1	–1,4; 2,7
Woche 72 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	78,84 (6,738)	18,34 (8,861)	–3,17 (2,608)	0,91 (1,763)
Median	80,00	23,50	–2,00	1,30

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	66,5; 88,7	2,5; 26,7	-9,5; -1,2	-1,6; 3,6
Woche 96 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	82,62 (6,747)	22,12 (9,155)	-3,08 (2,185)	1,00 (1,852)
Median	80,30	23,80	-2,67	1,48
Min; Max	72,5; 93,1	7,0; 32,7	-8,4; -1,0	-1,5; 3,8
Woche 120 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	86,44 (7,300)	25,94 (9,809)	-2,93 (2,349)	1,14 (1,867)
Median	87,50	31,00	-2,44	2,02
Min; Max	73,0; 97,2	9,5; 36,5	-8,6; -0,9	-1,6; 3,9
Woche 144 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	90,80 (7,439)	29,11 (10,936)	-2,81 (2,638)	1,69 (1,874)
Median	93,25	30,00	-2,33	2,28
Min; Max	77,3; 100,8	11,5; 40,7	-8,6; -0,4	-1,4; 4,1
Woche 168 (ENB-003-08)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	89,90 (9,047)	27,62 (9,608)	-3,89 (3,009)	-0,19 (2,368)
Median	89,30	27,30	-3,71	-0,21
Min; Max	79,6; 100,0	17,0; 41,5	-8,6; -0,6	-3,5; 3,0
Woche 192 (ENB-003-08)				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	94,60 (8,722)	36,92 (8,491)	-2,02 (1,817)	1,46 (3,278)
Median	95,50	36,40	-2,21	2,47
Min; Max	81,6; 104,0	27,6; 48,2	-5,0; 0,3	-4,3; 5,1
Woche 216 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	98,06 (9,202)	36,38 (11,863)	-2,62 (2,946)	1,88 (2,028)
Median	102,50	37,70	-2,38	2,24
Min; Max	80,5; 107,1	20,0; 50,7	-9,0; 0,1	-0,7; 4,8
Woche 240 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	99,36 (10,483)	38,86 (11,217)	-2,84 (2,777)	1,24 (2,637)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	105,00	35,80	-2,71	1,95
Min; Max	82,5; 112,2	23,0; 54,1	-9,0; 0,1	-3,7; 4,9
Woche 264 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	102,27 (10,119)	41,77 (10,478)	-2,78 (2,531)	1,29 (2,376)
Median	107,80	38,40	-2,67	2,20
Min; Max	85,5; 113,5	26,6; 53,5	-8,6; -0,4	-3,5; 4,0
Woche 288 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	105,43 (10,019)	44,93 (11,362)	-2,70 (2,521)	1,37 (2,353)
Median	111,00	43,00	-2,47	2,50
Min; Max	86,7; 116,4	27,8; 57,9	-8,6; -0,5	-3,1; 4,3
Woche 312 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	107,24 (10,701)	46,74 (13,281)	-2,87 (2,666)	1,20 (2,534)
Median	109,50	45,50	-2,75	2,41
Min; Max	86,8; 119,1	26,5; 62,8	-8,9; -0,1	-3,2; 4,6
Woche 336 (ENB-003-08)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	109,10 (12,060)	45,69 (12,884)	-3,26 (2,709)	0,55 (2,352)
Median	112,50	46,60	-3,02	0,56
Min; Max	88,1; 123,0	29,2; 62,3	-8,7; -0,6	-3,2; 3,1
Woche 360 (ENB-003-08)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	108,63 (13,216)	43,53 (15,205)	-3,94 (3,204)	0,52 (1,555)
Median	113,05	40,55	-3,17	0,11
Min; Max	89,4; 119,0	30,5; 62,5	-8,4; -1,0	-0,8; 2,6
Woche 384 (ENB-003-08)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	111,53 (13,164)	46,43 (14,015)	-3,64 (2,920)	0,81 (1,529)
Median	116,45	43,95	-2,93	0,64
Min; Max	92,5; 120,7	33,6; 64,2	-7,8; -0,9	-0,7; 2,7
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt (ENB-003-08)				
n	10	10	10	10

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	106,18 (21,080)	47,83 (15,738)	-3,09 (2,578)	1,15 (2,405)
Median	115,35	49,65	-2,77	1,93
Min; Max	53,8; 123,0	14,8; 64,2	-7,8; -0,2	-3,2; 4,6

Tabelle 4-155: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-002-08)				
n	11	–	11	–
Mittelwert (SD)	5,76 (2,752)	–	-3,40 (1,542)	–
Median	4,10	–	-3,84	–
Min; Max	2,1; 9,2	–	-5,4; -0,5	–
Woche 12 (ENB-002-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	6,33 (2,177)	0,90 (0,876)	-3,85 (1,707)	-0,31 (0,741)
Median	5,30	0,70	-4,28	-0,31
Min; Max	4,2; 9,3	-0,2; 2,4	-6,1; -0,9	-1,7; 1,0
Woche 24 (ENB-002-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	7,00 (1,632)	1,57 (1,409)	-4,08 (1,576)	-0,53 (1,157)
Median	6,40	1,85	-4,35	-0,37
Min; Max	4,8; 9,6	-0,7; 3,6	-6,4; -1,5	-2,5; 1,3
Woche 36 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	8,00 (1,519)	2,20 (1,630)	-3,75 (1,601)	-0,13 (1,872)
Median	7,90	2,70	-3,73	0,15
Min; Max	5,5; 10,1	-0,9; 4,2	-7,2; -1,6	-2,6; 2,9
Woche 48 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	8,82 (1,418)	3,02 (1,594)	-3,31 (1,321)	0,32 (1,684)
Median	8,80	3,50	-3,30	0,60
Min; Max	7,1; 11,1	-0,2; 5,2	-6,3; -1,7	-2,1; 3,2

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 60 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	9,03 (1,136)	3,65 (1,947)	-3,29 (1,679)	0,31 (2,081)
Median	8,50	4,30	-2,72	0,20
Min; Max	8,2; 11,5	-0,4; 6,1	-7,1; -1,6	-2,5; 3,8
Woche 72 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	10,12 (1,143)	4,32 (1,890)	-2,71 (1,244)	0,92 (1,922)
Median	10,00	4,90	-2,96	0,80
Min; Max	8,6; 11,8	1,1; 7,2	-5,3; -0,9	-2,5; 4,5
Woche 96 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	10,87 (1,274)	5,07 (1,891)	-2,59 (1,232)	1,03 (2,161)
Median	11,00	5,10	-2,44	1,03
Min; Max	8,6; 13,2	2,0; 7,6	-4,8; -0,9	-3,2; 4,5
Woche 120 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	12,17 (1,623)	6,37 (2,389)	-2,02 (1,507)	1,61 (2,226)
Median	11,80	7,00	-1,93	1,94
Min; Max	10,4; 15,2	2,7; 10,4	-4,2; 0,5	-2,1; 5,9
Woche 144 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	13,83 (1,865)	7,76 (2,777)	-1,58 (1,784)	2,43 (1,950)
Median	14,15	8,20	-1,23	2,56
Min; Max	11,5; 16,8	2,6; 11,7	-5,1; 0,4	-0,8; 5,8
Woche 168 (ENB-003-08)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	14,18 (2,322)	7,92 (3,527)	-1,99 (2,147)	1,44 (3,199)
Median	14,90	7,20	-3,00	1,62
Min; Max	10,9; 16,9	4,0; 13,2	-4,3; 0,5	-2,8; 5,9
Woche 192 (ENB-003-08)				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	13,70 (2,115)	8,60 (0,654)	-1,78 (0,984)	1,27 (2,332)
Median	13,10	8,80	-1,55	2,05

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	11,2; 17,4	7,5; 9,2	-3,6; -0,8	-3,1; 3,4
Woche 216 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	15,64 (2,264)	9,58 (2,723)	-1,54 (1,395)	2,47 (1,879)
Median	15,15	9,60	-1,47	2,62
Min; Max	13,3; 18,6	4,4; 14,4	-4,5; 0,5	-0,2; 5,9
Woche 240 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,07 (2,867)	10,27 (2,887)	-1,78 (1,609)	1,85 (2,623)
Median	15,60	10,40	-1,21	2,38
Min; Max	12,0; 20,8	4,3; 14,6	-5,0; 0,2	-3,2; 5,6
Woche 264 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	17,28 (3,625)	11,48 (3,277)	-1,67 (1,777)	1,95 (2,672)
Median	16,90	12,20	-1,04	3,03
Min; Max	12,8; 23,5	4,1; 15,1	-5,7; -0,1	-2,9; 5,3
Woche 288 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	18,47 (4,236)	12,67 (3,778)	-1,61 (1,803)	2,02 (2,755)
Median	17,40	13,40	-1,00	2,96
Min; Max	13,4; 26,6	4,6; 17,6	-5,6; -0,1	-3,1; 5,3
Woche 312 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	19,94 (4,801)	14,14 (4,018)	-1,40 (1,613)	2,22 (2,698)
Median	18,40	14,40	-1,07	2,99
Min; Max	14,1; 28,6	6,4; 19,6	-4,6; 0,0	-3,1; 5,4
Woche 336 (ENB-003-08)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	21,99 (6,184)	15,66 (4,997)	-1,35 (1,602)	2,40 (2,926)
Median	19,80	16,00	-0,99	4,23
Min; Max	15,1; 31,4	8,5; 22,2	-3,7; 0,5	-2,9; 5,1
Woche 360 (ENB-003-08)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	24,76 (4,879)	17,40 (4,176)	-0,94 (1,109)	3,16 (1,768)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	23,10	19,40	-0,59	3,99
Min; Max	20,0; 30,3	11,9; 21,1	-2,6; 0,2	1,0; 5,2
Woche 384 (ENB-003-08)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	24,85 (5,405)	17,95 (4,809)	-1,14 (1,048)	3,03 (2,046)
Median	23,10	17,30	-0,95	3,09
Min; Max	20,5; 32,7	13,5; 23,7	-2,4; -0,2	0,8; 5,2
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt (ENB-003-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	20,74 (7,596)	15,31 (5,665)	-1,42 (1,208)	2,12 (2,532)
Median	20,60	14,55	-1,28	2,43
Min; Max	5,7; 32,7	3,6; 23,7	-3,4; 0,2	-2,9; 5,2

Tabelle 4-156: Ergebnisse zum BMI (kg/m²) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-002-08)				
n	11	–	11	–
Mittelwert (SD)	15,61 (3,948)	–	8,07 (8,606)	–
Median	14,23	–	6,20	–
Min; Max	11,6; 25,7	–	-2,9; 30,6	–
Woche 12 (ENB-002-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	15,75 (3,326)	0,43 (2,367)	7,08 (6,342)	-2,99 (4,849)
Median	15,08	0,61	6,15	-1,00
Min; Max	12,7; 22,8	-2,8; 4,9	-2,8; 17,9	-14,6; 0,0
Woche 24 (ENB-002-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	15,82 (2,717)	0,48 (3,276)	4,34 (3,443)	-4,56 (7,515)
Median	15,07	0,40	4,97	-1,61
Min; Max	12,3; 20,4	-5,3; 5,9	-4,0; 9,3	-24,1; 0,0
Woche 36 (ENB-003-08)				

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	15,92 (3,251)	0,41 (2,196)	3,12 (3,876)	-5,23 (7,222)
Median	15,34	-0,03	4,49	-2,82
Min; Max	11,8; 23,3	-2,4; 4,3	-5,1; 6,8	-23,8; 0,1
Woche 48 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,60 (4,174)	1,08 (1,861)	3,16 (3,329)	-5,19 (7,770)
Median	15,06	1,14	4,81	-2,50
Min; Max	12,3; 26,8	-1,1; 4,6	-3,9; 5,6	-25,2; 0,1
Woche 60 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	16,60 (4,272)	1,12 (1,893)	3,33 (3,166)	-5,48 (8,112)
Median	15,62	0,48	4,07	-3,03
Min; Max	12,1; 26,1	-1,0; 5,2	-4,3; 5,6	-25,1; -0,4
Woche 72 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,66 (4,060)	1,15 (1,791)	2,89 (2,405)	-5,45 (7,636)
Median	15,00	0,75	3,32	-3,94
Min; Max	13,8; 26,5	-0,8; 5,4	-1,4; 5,8	-24,8; 1,5
Woche 96 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,12 (2,829)	0,60 (2,707)	2,51 (2,412)	-5,84 (8,049)
Median	15,23	0,52	2,65	-4,65
Min; Max	13,6; 22,1	-3,6; 5,9	-1,6; 5,6	-25,9; 1,3
Woche 120 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,47 (2,791)	0,95 (2,899)	2,27 (2,245)	-6,08 (8,006)
Median	16,09	0,58	2,53	-4,73
Min; Max	13,3; 21,8	-3,9; 6,8	-1,3; 5,3	-25,9; 1,6
Woche 144 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	16,86 (2,142)	1,19 (3,818)	0,60 (1,618)	-7,51 (9,724)
Median	16,71	1,26	0,86	-4,92
Min; Max	13,0; 19,5	-6,4; 6,6	-2,9; 2,2	-29,8; 3,4

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 168 (ENB-003-08)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	17,60 (2,239)	1,58 (4,211)	1,08 (1,093)	-4,16 (4,557)
Median	17,60	1,84	1,45	-4,66
Min; Max	14,9; 20,4	-5,3; 6,0	-0,3; 2,1	-10,1; 2,6
Woche 192 (ENB-003-08)				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	15,39 (1,976)	0,50 (1,548)	-0,43 (2,055)	-11,20 (9,554)
Median	16,28	0,68	0,65	-9,04
Min; Max	12,7; 17,2	-1,3; 2,6	-3,6; 1,2	-29,9; -4,2
Woche 216 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	16,41 (2,469)	0,74 (3,312)	0,19 (1,793)	-7,92 (9,670)
Median	16,92	0,32	1,05	-5,14
Min; Max	12,9; 20,5	-5,1; 5,4	-2,7; 1,9	-29,6; 3,9
Woche 240 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,34 (2,104)	0,82 (3,389)	0,26 (1,429)	-8,09 (8,883)
Median	16,41	0,81	0,84	-5,70
Min; Max	12,9; 19,4	-6,3; 5,4	-2,6; 1,6	-29,1; 4,1
Woche 264 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,45 (1,798)	0,93 (3,818)	0,38 (1,182)	-7,97 (8,976)
Median	16,92	1,16	0,72	-6,30
Min; Max	13,0; 18,9	-7,9; 5,8	-2,3; 1,3	-29,3; 4,1
Woche 288 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	16,51 (2,182)	0,99 (4,168)	0,30 (1,074)	-8,05 (9,119)
Median	16,94	1,21	0,66	-6,36
Min; Max	13,8; 20,8	-7,7; 7,8	-1,6; 1,6	-29,6; 4,4
Woche 312 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	17,34 (3,277)	1,83 (4,383)	0,43 (1,307)	-7,92 (9,206)
Median	16,97	1,36	0,87	-5,85

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	13,4; 23,9	-5,3; 10,8	-2,0; 2,0	-29,5; 4,8
Woche 336 (ENB-003-08)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	18,40 (3,707)	2,97 (4,245)	0,72 (1,048)	-4,59 (4,659)
Median	16,57	2,05	0,58	-5,53
Min; Max	14,1; 23,4	-3,2; 10,3	-1,0; 1,8	-10,4; 4,7
Woche 360 (ENB-003-08)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	20,23 (4,823)	3,75 (4,216)	1,08 (0,889)	-2,91 (4,875)
Median	19,35	2,66	0,96	-5,15
Min; Max	16,2; 26,0	0,4; 9,3	0,3; 2,1	-5,7; 4,4
Woche 384 (ENB-003-08)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	20,33 (4,962)	3,85 (4,352)	1,01 (0,932)	-2,98 (4,907)
Median	19,52	2,64	0,93	-5,26
Min; Max	16,1; 26,2	0,5; 9,6	0,1; 2,1	-5,8; 4,4
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt (ENB-003-08)				
n	10	10	10	9
Mittelwert (SD)	18,10 (4,100)	2,76 (3,441)	1,25 (3,066)	-7,99 (9,273)
Median	16,37	1,55	0,50	-5,77
Min; Max	13,5; 26,2	-1,3; 9,6	-2,0; 9,3	-30,0; 4,4

Tabelle 4-157: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in den Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 mit Asfotase alfa

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-002-08)				
n	11	–	11	–
Mittelwert (SD)	41,01 (4,374)	–	-1,64 (1,648)	–
Median	41,50	–	-1,01	–
Min; Max	33,0; 47,6	–	-4,0; 0,8	–
Woche 12 (ENB-002-08)				
n	9	9	9	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	41,79 (2,983)	1,61 (2,132)	-2,11 (1,603)	-0,13 (0,754)
Median	41,50	0,70	-2,01	0,02
Min; Max	37,7; 47,7	-1,1; 5,5	-4,6; 0,0	-1,6; 0,8
Woche 24 (ENB-002-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	42,96 (2,489)	2,55 (2,223)	-2,07 (1,468)	-0,22 (0,665)
Median	42,75	2,35	-2,08	-0,48
Min; Max	39,5; 47,3	-0,3; 6,5	-4,2; 0,4	-1,0; 1,0
Woche 36 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	44,58 (1,788)	3,34 (2,480)	-1,59 (1,553)	0,19 (0,569)
Median	44,80	3,70	-1,17	0,31
Min; Max	41,5; 48,0	0,0; 7,0	-4,3; 0,0	-0,8; 1,0
Woche 48 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	45,54 (2,230)	4,31 (2,571)	-1,26 (1,524)	0,51 (1,065)
Median	45,70	4,40	-0,52	0,14
Min; Max	42,0; 48,7	0,5; 8,5	-4,1; 0,3	-0,4; 3,1
Woche 60 (ENB-003-08)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	45,46 (1,632)	5,03 (2,664)	-1,43 (1,515)	0,45 (0,846)
Median	45,85	4,60	-1,21	0,39
Min; Max	42,8; 47,3	1,0; 9,3	-3,9; 0,4	-0,4; 1,9
Woche 72 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	45,92 (1,748)	4,69 (2,886)	-1,54 (1,369)	0,23 (0,946)
Median	46,20	4,00	-1,24	0,16
Min; Max	43,0; 48,4	0,8; 9,0	-3,6; 0,4	-1,1; 1,8
Woche 96 (ENB-003-08)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	46,77 (1,975)	5,53 (3,126)	-1,33 (1,593)	0,45 (0,749)
Median	47,00	6,40	-1,21	0,51
Min; Max	43,0; 49,0	1,1; 10,0	-3,8; 0,9	-1,0; 1,6
Woche 120 (ENB-003-08)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	9	9	8	8
Mittelwert (SD)	47,42 (2,306)	6,19 (3,011)	-0,88 (1,393)	0,63 (1,050)
Median	48,00	6,50	-0,62	0,67
Min; Max	43,0, 50,0	1,5, 10,0	-3,7, 1,1	-1,5, 1,9
Woche 144 (ENB-003-08)				
n	8	8	5	5
Mittelwert (SD)	47,01 (2,167)	5,38 (2,814)	-1,35 (1,797)	0,37 (0,673)
Median	46,95	6,55	-1,11	0,07
Min; Max	43,3; 49,8	1,6; 9,1	-4,0; 0,7	-0,3; 1,3
Woche 168 (ENB-003-08)				
n	5	5	3	3
Mittelwert (SD)	47,08 (2,245)	6,28 (3,159)	-1,33 (2,102)	-0,04 (1,479)
Median	47,10	7,20	-0,91	0,38
Min; Max	44,2; 49,9	2,7; 10,5	-3,6; 0,5	-1,7; 1,2
Woche 192 (ENB-003-08)				
n	6	6	5	5
Mittelwert (SD)	48,63 (1,106)	7,37 (3,200)	-0,80 (0,789)	-0,05 (0,869)
Median	49,00	7,35	-0,52	0,33
Min; Max	47,1; 49,7	1,8; 11,5	-1,8; 0,2	-1,3; 0,8
Woche 216 (ENB-003-08)				
n	8	8	5	5
Mittelwert (SD)	47,98 (2,202)	6,34 (2,891)	-1,15 (1,838)	0,56 (0,779)
Median	47,70	7,40	-1,09	0,23
Min; Max	44,3; 51,1	2,1; 9,9	-3,8; 1,0	-0,3; 1,6
Woche 240 (ENB-003-08)				
n	8	8	4	4
Mittelwert (SD)	48,11 (2,122)	6,91 (3,035)	-2,05 (1,393)	-0,52 (0,959)
Median	48,00	7,55	-1,51	-0,27
Min; Max	44,1; 51,1	2,6; 10,9	-4,1; -1,1	-1,9; 0,3
Woche 264 (ENB-003-08)				
n	9	9	-	-
Mittelwert (SD)	48,39 (1,922)	7,16 (2,981)	-	-
Median	48,10	8,10	-	-
Min; Max	44,3; 51,2	1,9; 11,1	-	-

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 288 (ENB-003-08)				
n	9	9	–	–
Mittelwert (SD)	48,54 (2,166)	7,31 (2,803)	–	–
Median	48,10	8,00	–	–
Min; Max	44,0; 51,3	2,9; 11,4	–	–
Woche 312 (ENB-003-08)				
n	9	9	–	–
Mittelwert (SD)	49,06 (2,108)	7,82 (2,691)	–	–
Median	50,00	7,50	–	–
Min; Max	44,5; 51,3	3,3; 12,3	–	–
Woche 336 (ENB-003-08)				
n	7	7	–	–
Mittelwert (SD)	49,34 (2,356)	7,47 (2,466)	–	–
Median	50,50	7,50	–	–
Min; Max	44,5; 51,3	3,4; 10,8	–	–
Woche 360 (ENB-003-08)				
n	4	4	–	–
Mittelwert (SD)	49,10 (2,906)	7,60 (1,175)	–	–
Median	50,20	7,95	–	–
Min; Max	44,9; 51,1	5,9; 8,6	–	–
Woche 384 (ENB-003-08)				
n	4	4	–	–
Mittelwert (SD)	49,00 (2,909)	7,50 (1,579)	–	–
Median	49,85	8,00	–	–
Min; Max	45,0; 51,3	5,2; 8,8	–	–
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt (ENB-003-08)				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	48,44 (3,695)	8,03 (2,642)	–1,60 (1,653)	0,24 (1,126)
Median	49,65	8,00	–1,34	0,21
Min; Max	39,5; 51,3	3,4; 12,7	–4,1; 1,0	–1,9; 1,9

Die Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen zur Baseline mit einem mittleren Z-Wert der Körpergröße von $-4,14$ (SD = 2,22, Median = $-3,72$) im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen einen deutlichen Minderwuchs auf. Die Körpergröße nahm bis zum Ende der

Behandlung mit AA fast kontinuierlich zu (siehe Tabelle 4-154). Auch die Z-Werte waren zu allen Zeitpunkten bis auf Woche 168 im Verlauf der Behandlung größer als zur Baseline. So stieg der mittlere Z-Wert der Körpergröße bis zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt um durchschnittlich 1,15 an (SD = 2,4, Median = 1,9, Min = -3,2, Max = 4,6), sodass die Körpergröße nur noch 3 Standardabweichungen unter der durchschnittlichen Körpergröße von gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts lag. Damit war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Verbesserung des Körperwachstums zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden für das Körpergewicht erzielt. Auch hier wiesen die Patienten zur Baseline mit einem mittleren Z-Wert von -3,40 (SD = 1,54, Median = -3,84) deutliches Untergewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf. Im Behandlungsverlauf war eine fast kontinuierliche Zunahme der Rohwerte zu beobachten (siehe Tabelle 4-155). Die Z-Werte waren ab Woche 48 größer als zur Baseline. Bis zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt waren die Z-Werte im Mittel um 2,12 gestiegen, sodass das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten nur noch 1,4 Standardabweichungen unter dem Normwert lag. Somit war unter der Behandlung mit Asfotase alfa auch eine positive Entwicklung des Körpergewichts zu verzeichnen.

Die mittleren Z-Werte des BMI zeigten einen allgemeinen Abfall über die Dauer der AA-Behandlung (siehe Tabelle 4-156). Ein Grund dafür könnte sein, dass bei einigen Patienten der Zuwachs der Körpergröße die Zunahme des Körpergewichts überstieg. So lag der mittlere Z-Wert des BMI zur Baseline bei 8,1, während der mittlere Z-Wert zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt nur noch bei 1,3 und somit nur noch eine Standardabweichung über dem durchschnittlichen BMI von gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts lag. Damit war unter der Behandlung mit Asfotase alfa eine Normalisierung des BMI der Patienten zu beobachten.

Im Hinblick auf den Kopfumfang der Patienten zeigten sich im Verlauf der Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline nur kleine Veränderungen (siehe Tabelle 4-157). So war der mittlere Z-Wert des Kopfumfangs zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt um 0,24 größer als zur Baseline, sodass unter der Behandlung mit Asfotase alfa eine Stabilisierung der Entwicklung des Kopfumfangs zu verzeichnen war.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit Asfotase alfa durchweg Verbesserungen und Stabilisierungen des Wachstums zu beobachten, welche aufgrund der progressiven Natur der HPP ohne die Behandlung nicht zu erwarten gewesen wären.

ENB-010-10

Tabelle 4-158: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-010-10)				
n	67	–	67	–
Mittelwert (SD)	71,9 (19,09)	–	–3,2 (2,06)	–
Median	66,5	–	–2,7	–
Min; Max	41; 108	–	–10; 1	–
Woche 3				
n	65	64	65	64
Mittelwert (SD)	73,2 (19,05)	1,1 (2,23)	–3,2 (1,88)	0,1 (0,86)
Median	68,0	0,7	–2,9	0,0
Min; Max	39; 109	–8; 12	–10; 0	–1; 5
Woche 6				
n	64	63	64	63
Mittelwert (SD)	74,2 (18,80)	2,2 (2,54)	–3,1 (1,98)	0,1 (1,11)
Median	69,5	1,2	–2,7	0,0
Min; Max	39; 109	–2; 14	–10; 0	–3; 6
Woche 12				
n	66	64	66	64
Mittelwert (SD)	75,6 (18,13)	3,8 (3,68)	–3,1 (2,22)	0,2 (1,24)
Median	71,0	3,0	–2,9	0,1
Min; Max	41; 110	–8; 17	–11; 0	–2; 6
Woche 24				
n	64	62	64	62
Mittelwert (SD)	79,1 (16,93)	6,3 (4,09)	–3,0 (2,12)	0,3 (1,04)
Median	73,8	5,3	–2,7	0,3
Min; Max	52; 113	0; 23	–11; 0	–2; 6
Woche 36				
n	62	60	62	60
Mittelwert (SD)	81,9 (16,81)	8,9 (4,65)	–2,9 (2,39)	0,3 (1,01)
Median	77,6	7,7	–2,6	0,4
Min; Max	49; 114	–2; 24	–13; 0	–3; 5
Woche 48				
n	57	55	57	55
Mittelwert (SD)	84,3 (17,03)	11,1 (5,40)	–2,9 (2,53)	0,4 (0,98)
Median	79,0	10,2	–2,5	0,4

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	50; 117	-7; 25	-13; 0	-2; 4
Woche 60				
n	56	54	56	54
Mittelwert (SD)	86,1 (16,12)	13,2 (5,42)	-2,7 (2,25)	0,5 (0,97)
Median	81,5	13,0	-2,4	0,5
Min; Max	59; 119	-2; 27	-10; 0	-2; 2
Woche 72				
n	55	54	55	54
Mittelwert (SD)	89,1 (16,15)	14,4 (5,68)	-2,7 (2,12)	0,5 (1,14)
Median	86,5	13,1	-2,4	0,5
Min; Max	63; 121	-2; 32	-11; 0	-2; 5
Woche 96				
n	46	46	46	46
Mittelwert (SD)	92,4 (17,07)	17,5 (5,98)	-2,8 (2,49)	0,4 (1,34)
Median	91,7	17,0	-2,4	0,5
Min; Max	62; 125	0; 33	-12; 0	-3; 4
Woche 120				
n	36	36	36	36
Mittelwert (SD)	96,1 (17,92)	19,0 (5,57)	-3,2 (2,65)	0,2 (1,35)
Median	95,2	19,0	-2,7	0,3
Min; Max	65; 127	7; 30	-12; 0	-4; 3
Woche 144				
n	24	24	24	24
Mittelwert (SD)	99,5 (18,51)	23,6 (4,92)	-2,5 (1,79)	0,4 (1,54)
Median	91,6	22,4	-2,3	0,9
Min; Max	72; 129	14; 33	-7; 1	-5; 3
Woche 168				
n	14	14	14	14
Mittelwert (SD)	103,4 (18,82)	27,5 (6,16)	-2,1 (6,16)	0,4 (1,55)
Median	103,2	26,6	-1,8	0,4
Min; Max	73; 131	17; 38	-7; 0	-4; 2
Woche 192				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	107,5 (20,78)	29,5 (6,61)	-2,2 (2,00)	0,4 (1,71)

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	115,0	28,0	-1,8	0,6
Min; Max	75; 134	19; 40	-7; 1	-4; 2
Woche 216				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	113,8 (21,27)	31,2 (6,97)	-1,9 (2,15)	0,6 (1,82)
Median	119,7	30,1	-1,4	1,1
Min; Max	75; 137	19; 43	-7; 1	-4; 2
Woche 240				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	115,9 (23,48)	33,3 (7,72)	-1,9 (2,34)	0,5 (1,91)
Median	123,4	32,0	-1,6	0,6
Min; Max	75; 140	19; 44	-7; 1	-4; 2
Woche 264				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	122,4 (22,46)	38,9 (5,37)	-1,2 (1,76)	1,1 (0,74)
Median	131,7	36,3	-0,8	0,9
Min; Max	92; 143	34; 47	-4; 1	0; 2
Woche 288				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	96,9 (2,97)	48,2 (1,91)	-3,4 (0,34)	1,1 (1,23)
Median	96,9	48,2	-3,4	1,1
Min; Max	95; 99	47; 50	-4; -3	0; 2
Woche 312				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	100,6 (NA)	51,1 (NA)	-3,1 (NA)	2,0 (NA)
Median	100,6	51,1	-3,1	2,0
Min; Max	101; 101	51; 51	-3; -3	2; 2
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt				
n	68	66	68	66
Mittelwert (SD)	92,0 (21,27)	20,6 (10,59)	-2,9 (2,30)	0,4 (1,40)
Median	89,6	20,5	-2,5	0,5
Min; Max	54; 143	0; 51	-12; 1	-4; 4
Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder zum Zeitpunkt der ersten AA-Gabe. Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde				

Parameter Körpergröße (Länge in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.				

Tabelle 4-159: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	68	–	68	–
Mittelwert (SD)	8,2 (4,29)	–	–3,2 (3,34)	–
Median	6,7	–	–2,5	–
Min; Max	2; 17	–	–24; –0	–
Woche 3				
n	68	67	68	67
Mittelwert (SD)	8,5 (4,20)	0,3 (0,45)	–3,0 (3,20)	0,1 (0,59)
Median	6,6	0,3	–2,3	0,1
Min; Max	3; 18	–1; 1	–23; 0	–2; 1
Woche 6				
n	65	64	65	64
Mittelwert (SD)	8,9 (4,29)	0,6 (0,52)	–3,0 (3,17)	0,2 (0,73)
Median	7,1	0,5	–2,3	0,1
Min; Max	3; 19	–1; 2	–23; 1	–2; 3
Woche 12				
n	66	65	66	65
Mittelwert (SD)	9,3 (4,12)	1,0 (0,72)	–2,9 (3,06)	0,3 (0,82)
Median	7,6	1,0	–2,3	0,3
Min; Max	4; 19	–0; 3	–21; 1	–2; 2
Woche 24				
n	64	63	64	63
Mittelwert (SD)	10,3 (4,02)	1,8 (1,01)	–2,8 (2,65)	0,5 (1,54)
Median	8,8	1,7	–2,1	0,5
Min; Max	4; 19	–1; 5	–17; 1	–5; 6
Woche 36				
n	62	61	62	61
Mittelwert (SD)	11,1 (3,99)	2,5 (1,02)	–2,6 (2,59)	0,5 (1,50)

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	9,7	2,3	-2,1	0,6
Min; Max	5; 21	-0; 5	-18; 1	-4; 6
Woche 48				
n	57	56	57	56
Mittelwert (SD)	11,7 (4,28)	3,1 (1,05)	-2,7 (2,85)	0,5 (1,63)
Median	10,9	3,1	-2,3	0,6
Min; Max	6; 22	1; 7	-20; 2	-4; 5
Woche 60				
n	56	55	56	55
Mittelwert (SD)	12,1 (4,38)	3,7 (1,17)	-2,7 (3,05)	0,6 (1,69)
Median	10,6	3,7	-2,3	0,7
Min; Max	6; 23	1; 7	-21; 2	-3; 5
Woche 72				
n	55	54	55	54
Mittelwert (SD)	13,0 (4,51)	4,1 (1,32)	-2,5 (3,05)	0,7 (1,63)
Median	11,7	4,0	-2,1	0,7
Min; Max	6; 24	2; 8	-21; 2	-4; 5
Woche 96				
n	46	46	46	46
Mittelwert (SD)	14,1 (4,99)	5,1 (1,48)	-2,4 (3,02)	0,9 (2,05)
Median	13,1	5,3	-1,8	1,2
Min; Max	7; 25	2; 8	-18; 1	-5; 6
Woche 120				
n	36	36	36	36
Mittelwert (SD)	15,2 (5,54)	5,9 (1,93)	-2,6 (3,48)	1,3 (1,78)
Median	14,5	5,8	-2,0	1,1
Min; Max	7; 27	3; 10	-20; 1	-3; 5
Woche 144				
n	24	24	24	24
Mittelwert (SD)	16,5 (6,15)	7,2 (2,08)	-1,7 (1,45)	1,0 (1,89)
Median	14,6	7,1	-1,6	1,3
Min; Max	9; 29	3; 12	-5; 0	-4; 6
Woche 168				
n	14	14	14	14

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	17,9 (7,05)	8,4 (2,62)	-1,5 (1,86)	0,6 (1,81)
Median	17,5	8,3	-1,1	0,8
Min; Max	9; 30	4; 13	-6; 0	-4; 3
Woche 192				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	20,1 (7,97)	10,0 (3,58)	-1,3 (1,69)	0,7 (1,80)
Median	19,9	9,3	-1,1	0,7
Min; Max	10; 35	5; 18	-6; 1	-4; 3
Woche 216				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	22,8 (8,45)	11,7 (4,48)	-1,1 (1,86)	0,9 (2,07)
Median	23,4	10,9	-0,7	1,1
Min; Max	10; 37	5; 20	-6; 1	-4; 3
Woche 240				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	23,9 (10,06)	12,8 (5,82)	-1,3 (2,23)	0,6 (2,40)
Median	22,7	11,2	-0,9	0,7
Min; Max	10; 40	4; 23	-7; 1	-5; 3
Woche 264				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	27,3 (11,16)	15,8 (6,58)	-0,4 (0,91)	1,4 (1,07)
Median	26,3	13,0	-0,7	1,3
Min; Max	16; 46	12; 29	-1; 1	0; 3
Woche 288				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	17,4 (0,42)	14,0 (0,71)	-1,0 (0,19)	2,3 (0,96)
Median	17,4	14,0	-1,0	2,3
Min; Max	17; 18	14; 15	-1; -1	2; 3
Woche 312				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	17,9 (NA)	14,3 (NA)	-1,0 (NA)	3,1 (NA)
Median	17,9	14,3	-1,0	3,1
Min; Max	18; 18	14; 14	-1; -1	3; 3
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt				

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	68	67	68	67
Mittelwert (SD)	14,6 (7,62)	6,4 (4,74)	-2,4 (2,92)	0,8 (2,03)
Median	12,9	5,3	-2,0	1,0
Min; Max	4; 46	-1; 29	-20; 1	-5; 6

Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder zum Zeitpunkt der ersten AA-Gabe.
Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

Tabelle 4-160: Ergebnisse zum BMI (kg/m²) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	67	–	66	–
Mittelwert (SD)	15,1 (2,19)	–	4,9 (6,85)	–
Median	15,0	–	5,0	–
Min; Max	10; 23	–	-9; 33	–
Woche 3				
n	65	64	64	63
Mittelwert (SD)	15,4 (1,99)	0,2 (1,20)	4,6 (6,24)	-0,3 (2,90)
Median	15,1	0,1	4,8	-0,1
Min; Max	13; 23	-4; 3	-3; 32	-13; 8
Woche 6				
n	64	63	63	62
Mittelwert (SD)	15,6 (2,13)	0,3 (1,21)	3,8 (5,52)	-1,1 (4,58)
Median	15,3	0,3	4,5	-0,2
Min; Max	10; 23	-4; 3	-12; 31	-22; 17
Woche 12				
n	66	64	65	63
Mittelwert (SD)	15,9 (2,12)	0,6 (1,59)	3,1 (3,40)	-1,8 (4,89)
Median	15,7	0,4	4,6	-0,3
Min; Max	12; 22	-3; 7	-3; 8	-26; 9
Woche 24				
n	64	62	64	61

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	16,2 (2,35)	0,9 (1,82)	2,9 (3,18)	-1,8 (4,95)
Median	16,0	0,6	4,2	-0,3
Min; Max	12; 23	-4; 7	-3; 10	-25; 7
Woche 36				
n	62	60	62	59
Mittelwert (SD)	16,3 (2,38)	1,0 (1,80)	3,0 (4,10)	-2,0 (5,15)
Median	16,2	0,6	2,9	-0,5
Min; Max	11; 23	-3; 5	-4; 25	-26; 8
Woche 48				
n	57	55	57	54
Mittelwert (SD)	16,2 (2,28)	0,9 (1,88)	2,7 (3,66)	-2,0 (5,01)
Median	16,1	0,6	2,4	-0,4
Min; Max	12; 22	-4; 6	-3; 20	-26; 10
Woche 60				
n	56	54	56	54
Mittelwert (SD)	16,0 (2,03)	0,8 (1,68)	2,4 (2,64)	-2,2 (4,99)
Median	15,7	0,6	2,6	-0,9
Min; Max	13; 22	-3; 5	-3; 7	-26; 8
Woche 72				
n	55	54	55	53
Mittelwert (SD)	16,0 (1,93)	0,7 (1,77)	2,1 (2,62)	-2,0 (5,02)
Median	15,8	0,7	1,6	-0,8
Min; Max	13; 21	-5; 6	-3; 6	-26; 8
Woche 96				
n	46	46	46	45
Mittelwert (SD)	16,1 (2,03)	0,8 (2,15)	1,8 (2,33)	-2,3 (5,53)
Median	15,9	0,7	1,1	-1,7
Min; Max	13; 23	-8; 6	-3; 6	-26; 10
Woche 120				
n	36	36	36	36
Mittelwert (SD)	16,2 (2,08)	1,3 (1,72)	1,3 (2,30)	-2,0 (4,42)
Median	16,0	1,1	1,1	-1,0
Min; Max	13; 23	-3; 5	-2; 6	-18; 7
Woche 144				

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	24	24	24	24
Mittelwert (SD)	16,2 (1,38)	1,1 (1,96)	0,7 (1,7)	-3,7 (5,51)
Median	16,2	0,9	0,6	-3,4
Min; Max	13; 19	-4; 6	-3; 5	-21; 21
Woche 168				
n	14	14	14	14
Mittelwert (SD)	16,2 (1,92)	0,9 (1,65)	0,1 (1,29)	-5,0 (7,17)
Median	15,5	0,6	-0,1	-1,9
Min; Max	13; 19	-3; 4	-3; 2	-22; 1
Woche 192				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	16,8 (2,05)	1,5 (1,64)	0,5 (0,96)	-4,5 (7,77)
Median	16,3	1,5	0,8	-0,1
Min; Max	14; 21	-1; 4	-1; 1	-21; 1
Woche 216				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	17,2 (2,57)	2,0 (2,01)	0,5 (1,26)	-4,1 (7,94)
Median	17,4	1,7	1,1	0,1
Min; Max	14; 21	-1; 5	-1; 2	-21; 1
Woche 240				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	17,2 (2,98)	2,1 (2,55)	0,4 (1,33)	-4,7 (8,17)
Median	16,8	1,9	1,0	-0,2
Min; Max	14; 22	-1; 6	-2; 2	-21; 1
Woche 264				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	17,8 (3,72)	2,9 (3,21)	0,5 (1,48)	-6,0 (9,65)
Median	16,3	1,8	0,4	-0,3
Min; Max	15; 24	-1; 8	-1; 2	-21; 1
Woche 288				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	18,6 (1,59)	4,3 (2,16)	1,7 (0,69)	-18,3 (3,15)
Median	18,6	4,3	1,7	-18,3
Min; Max	17; 20	3; 6	1; 2	-21; -16

Parameter BMI (kg/m ²)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 312				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	17,7 (NA)	3,0 (NA)	1,3 (NA)	-20,5 (NA)
Median	17,7	3,0	1,3	-20,5
Min; Max	18; 18	3; 3	1; 1	-20; -20
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt				
n	68	66	68	65
Mittelwert (SD)	16,2 (2,38)	1,1 (2,43)	1,8 (2,64)	-3,2 (5,63)
Median	15,8	1,1	1,3	-1,5
Min; Max	12; 24	-8; 8	-3; 8	-26,7
Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder zum Zeitpunkt der ersten AA-Gabe. Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.				

Tabelle 4-161: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in der Studie ENB-010-10 mit Asfotase alfa

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	67	–	56	–
Mittelwert (SD)	44,3 (5,68)	–	-0,7 (1,58)	–
Median	45,3	–	-1,0	–
Min; Max	32; 56	–	-4; 4	–
Woche 3				
n	67	65	57	55
Mittelwert (SD)	44,4 (5,48)	0,4 (0,99)	-0,7 (1,57)	0,1 (0,66)
Median	44,5	0,2	-0,6	0,0
Min; Max	34; 56	-2; 3	-4; 4	-2; 2
Woche 6				
n	64	63	52	51
Mittelwert (SD)	45,2 (5,11)	1,0 (1,33)	-0,6 (1,54)	0,3 (0,77)
Median	45,5	0,6	-0,6	0,2
Min; Max	34; 50	34; 56	-4; 3	-2; 2
Woche 12				

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	66	64	54	52
Mittelwert (SD)	45,7 (4,57)	1,5 (1,88)	-0,6 (1,54)	0,3 (0,90)
Median	46,0	0,9	-0,4	0,1
Min; Max	36; 56	-2; 7	-4; 3	-1; 2
Woche 24				
n	63	61	49	47
Mittelwert (SD)	46,8 (3,88)	2,2 (2,68)	-0,4 (1,73)	0,3 (1,12)
Median	46,5	1,3	0,1	0,1
Min; Max	37; 57	-1; 11	-5; 3	-2; 3
Woche 36				
n	62	60	46	44
Mittelwert (SD)	47,4 (3,59)	2,7 (3,09)	-0,4 (1,55)	0,2 (1,29)
Median	47,3	1,9	-0,2	0,2
Min; Max	39; 58	-1; 12	-4; 3	-3; 4
Woche 48				
n	57	55	40	38
Mittelwert (SD)	48 (3,32)	3,2 (3,26)	-0,4 (1,56)	0,3 (1,33)
Median	47,7	2,5	-0,2	0,3
Min; Max	41; 57	-2; 13	-4; 2	-3; 3
Woche 60				
n	56	54	40	38
Mittelwert (SD)	48,2 (3,15)	3,5 (3,79)	-0,3 (1,86)	0,5 (1,64)
Median	48,3	2,1	-0,3	0,5
Min; Max	41; 55	-1; 19	-4; 6	-3; 7
Woche 72				
n	54	53	35	34
Mittelwert (SD)	48,5 (3,12)	3,5 (3,64)	-0,4 (1,42)	0,3 (1,35)
Median	48,0	2,0	-0,2	0,2
Min; Max	42; 57	-2; 15	-4; 2	-3; 4
Woche 96				
n	45	45	25	25
Mittelwert (SD)	49,1 (3,22)	3,7 (3,64)	-0,7 (1,40)	-0,1 (1,48)
Median	48,5	2,5	-0,4	-0,1
Min; Max	42; 58	-1; 15	-5; 2	-3; 3

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 120				
n	36	36	17	17
Mittelwert (SD)	49,6 (3,07)	3,5 (3,12)	-0,9 (1,46)	-0,1 (1,47)
Median	49,1	2,6	-0,7	-0,2
Min; Max	42; 57	-1; 12	-5; 1	-3; 3
Woche 144				
n	23	23	11	11
Mittelwert (SD)	50,4 (3,53)	4,5 (3,34)	-1,3 (1,48)	-0,5 (1,58)
Median	51,0	3,0	-1,2	-0,2
Min; Max	43; 58	1; 13	-5; 0	-3; 2
Woche 168				
n	14	14	7	7
Mittelwert (SD)	50,3 (4,27)	4,9 (3,44)	-1,8 (1,83)	-0,5 (1,51)
Median	50,0	3,5	-2,0	-0,5
Min; Max	43; 59	2; 13	-5; 0	-3; 1
Woche 192				
n	12	12	5	5
Mittelwert (SD)	50,8 (4,08)	5,0 (3,84)	-2,3 (1,27)	-0,5 (1,41)
Median	51,5	3,7	-2,0	-0,4
Min; Max	44; 58	1; 14	-4; -1	-2; 1
Woche 216				
n	10	10	3	3
Mittelwert (SD)	51,8 (4,19)	4,6 (3,75)	-2,3 (1,30)	-0,5 (1,52)
Median	52,4	3,5	-2,2	-0,5
Min; Max	45; 59	1; 14	-4; -1	-2; 1
Woche 240				
n	9	9	3	3
Mittelwert (SD)	51,7 (4,35)	4,7 (4,10)	-2,5 (1,76)	-0,6 (1,93)
Median	53,2	2,5	-1,9	-0,2
Min; Max	44; 59	2; 14	-4; -1	-3; 1
Woche 264				
n	6	6	-	-
Mittelwert (SD)	52,3 (4,12)	5,3 (4,88)	-	-
Median	52,4	2,7	-	-

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		Z-Werte	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	48; 59	2; 14	–	–
Woche 288				
n	2	2	–	–
Mittelwert (SD)	48,4 (0,14)	11,7 (2,62)	–	–
Median	48,4	11,7	–	–
Min; Max	48; 49	10; 14	–	–
Woche 312				
n	1	1	–	–
Mittelwert (SD)	48,3 (NA)	9,8 (NA)	–	–
Median	48,3	9,8	–	–
Min; Max	48; 48	10; 10	–	–
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt				
n	68	66	57	55
Mittelwert (SD)	48,6 (3,78)	4,4 (4,17)	–0,4 (1,83)	0,3 (1,49)
Median	48,8	3,1	–0,2	0,2
Min; Max	36; 59	–1; 19	–4; 6	–3; 7
Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder zum Zeitpunkt der ersten AA-Gabe. Z-Score für Kopfumfang basiert auf den Standards des Kindwachstums der WHO.				

Zu Beginn der Studie lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten mit einem Z-Wert (SD) von –3,2 (2,06) deutlich unterhalb der Norm gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts (siehe Tabelle 4-158). Im Verlauf der Studie stieg der Z-Wert leicht an. In Woche 264 lagen noch Daten von 6 Patienten vor. Der Z-Wert der Körpergröße war zu diesem Zeitpunkt im Mittel (SD) um 1,1 (0,74) gestiegen und lag mit einem durchschnittlichen Wert (SD) von –1,2 (1,76) nur noch 1,2 Standardabweichungen unterhalb der Norm. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der mittlere Z-Wert (SD) –2,9 (2,3) und hatte sich um durchschnittlich (SD) 0,4 (1,4) verbessert. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Beobachtungszeit zwischen den Patienten variierte. Insgesamt waren unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung sowie eine Stabilisierung der Körpergröße der Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden für das Körpergewicht beobachtet. Auch hier lag der mittlere Z-Wert (SD) von –3,2 (3,34) zur Baseline deutlich unterhalb der Norm (siehe Tabelle 4-159). Im Verlauf der Studie stieg der durchschnittliche Z-Wert leicht an. In Woche 264 lagen noch Daten von 6 Patienten vor. Dabei hatte sich der Z-Wert im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich (SD) 1,4 (1,07) verbessert, sodass das Körpergewicht der Patienten zu diesem Zeitpunkt im Mittel (SD) nur 0,4 (0,91) unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger gleichen

Geschlechts lag. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der mittlere Z-Wert (SD) $-2,4$ ($2,9$) und hatte sich um durchschnittlich (SD) $0,8$ ($2,0$) verbessert. Somit waren eine positive Entwicklung sowie eine Stabilisierung des Körpergewichts der Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts zu beobachten.

Der BMI der Patienten lag mit einem mittleren Z-Wert (SD) von $4,9$ ($6,85$) deutlich über dem durchschnittlichen BMI gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts (siehe Tabelle 4-160). Unter der Behandlung mit AA war eine deutliche Reduktion der mittleren Z-Werte der Patienten zu beobachten. So lag der Z-Wert in Woche 264 durchschnittlich (SD) nur noch bei $0,5$ ($1,48$), sodass zu diesem Zeitpunkt keine bedeutsame Abweichung des durchschnittlichen BMI der Patienten vom Normwert mehr vorlag.

Hinsichtlich des Kopfumfangs zeigten die Patienten mit einem mittleren Z-Wert (SD) von $-0,7$ ($1,58$) zur Baseline nur eine geringfügige Abweichung von der Normstichprobe (siehe Tabelle 4-161). Im Verlauf der Studie waren nur kleine Veränderungen des durchschnittlichen Z-Wertes im Vergleich zur Baseline um maximal $-0,6$ zu beobachten. Somit war unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung des Kopfumfangs der Patienten relativ zu gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts zu verzeichnen.

Insgesamt war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten. Zu Beginn der Studie lagen sowohl die durchschnittliche Körpergröße als auch das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten deutlich unter den Normwerten einer Stichprobe gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Zum Ende der Behandlung mit AA wichen die Werte der Patienten jedoch geringer von den Normwerten ab. Auch beim BMI war unter der AA-Behandlung eine Normalisierung der Werte zu beobachten.

ENB-006-09/ ENB-008-10

Tabelle 4-162: Ergebnisse zur Körpergröße (Länge in cm) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Historischer Befund						
n	–	1	1	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	135,00 (NA)	135,00 (NA)	–	–1,26 (NA)	–1,26 (NA)
95 %-KI	–	NA	NA	–	NA	NA
Median	–	135	135	–	–1,26	–1,26
Min; Max	–	135,0; 135,0	135,0; 135,0	–	–1,3; –1,3	–1,3; –1,3
Baseline (ENB-006-09)						
n	6	7	13	6	7	13
Mittelwert (SD)	117,47 (17,788)	123,86 (14,714)	120,91 (15,846)	–2,25 (2,301)	–1,68 (1,423)	–1,94 (1,818)
95 %-KI	98,80; 136,13	110,25; 137,47	111,33; 130,48	–4,66; 0,17	–3,00; –0,36	–3,04; –0,84
Median	118,65	117	117	1,30	–1,26	–1,26
Min; Max	89,0; 143,8	107,7; 141,8	89,0; 143,8	–6,6; –0,6	–3,8; –0,0	–6,6; –0,0
Woche 12						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	118,48 (18,125)	125,83 (15,729)	122,16 (16,629)	–2,32 (2,391)	–1,43 (1,172)	–1,87 (1,854)
95 %-KI	99,46; 137,50	109,33; 142,34	111,59; 132,72	–4,82; 0,19	–2,66; –0,20	–3,05; –0,69
Median	120,05	125,8	120,05	–1,33	–1,11	–1,18
Min; Max	89,0; 144,7	109,3; 141,5	89,0; 144,7	–6,9; –0,6	–3,7; –0,3	–6,9; –0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 12						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	1,02 (0,549)	0,83 (1,029)	0,92 (0,792)	-0,07 (0,129)	-0,05 (0,176)	-0,06 (0,148)
95 %-KI	0,44; 1,59	-0,25; 1,91	0,42; 1,43	-0,20; 0,07	-0,23; 0,14	-0,15; 0,04
Median	1,15	0,5	0,95	-0,05	-0,13	-0,1
Min; Max	0,0; 1,5	-0,3; 2,5	-0,3; 2,5	-0,3; 0,0	-0,2; 0,2	-0,3; 0,2
p-Wert	0,0062	0,1041	0,0019	0,265	0,5366	0,2085
Woche 24						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	120,13 (18,294)	127,55 (15,986)	123,84 (16,831)	-2,24 (2,411)	-1,36 (1,268)	-1,80 (1,892)
95 %-KI	100,94; 139,33	110,77; 144,33	113,15; 134,54	-4,77; 0,29	-2,69; -0,03	-3,00; -0,60
Median	121,6	127,2	121,6	-1,28	-1,04	-1,11
Min; Max	90,5; 146,7	109,8; 143,7	90,5; 146,7	-6,9; -0,5	-3,8; -0,1	-6,9; -0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	2,67 (0,662)	2,55 (0,922)	2,61 (0,768)	0,01 (0,149)	0,01 (0,146)	0,01 (0,141)
95 %-KI	1,97; 3,36	1,58; 3,52	2,12; 3,10	-0,15; 0,17	-0,14; 0,17	-0,08; 0,10
Median	2,80	2,35	2,65	0,07	0,01	0,04
Min; Max	1,5; 3,5	1,5; 4,0	1,5; 4,0	-0,3; 0,1	-0,2; 0,2	-0,3; 0,2
p-Wert	0,0002	0,0011	< 0,0001	0,8656	0,8122	0,757
Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Mittelwert (SD)	122,22 (18,565)	128,92 (15,906)	125,57 (16,850)	-2,11 (2,513)	1,39 (1,160)	-1,75 (1,903)
95 %-KI	102,73; 141,70	112,22; 145,61	114,86; 136,27	-4,75; 0,53	-2,61; -0,17	-2,96; -0,54
Median	123,75	128,95	123,75	-1,14	-1,07	-1,07
Min; Max	91,0; 147,7	111,8; 145,6	91,0; 147,7	-6,9; -0,3	-3,7; -0,4	-6,9; -0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,75 (1,696)	3,92 (1,564)	4,33 (1,615)	0,14 (0,312)	-0,01 (0,237)	0,06 (0,276)
95 %-KI	2,97; 6,53	2,28; 5,56	3,31; 5,36	-0,19; 0,47	-0,26; 0,24	-0,11; 0,24
Median	5,10	4,00	4,15	0,27	-0,02	0,1
Min; Max	2,0; 6,3	1,5; 6,0	1,5; 6,3	-0,3; 0,5	-0,3; 0,3	-0,3; 0,5
p-Wert	0,001	0,0017	< 0,0001	0,3201	0,9112	0,4349
Woche 48						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	123,68 (18,563)	131,32 (16,145)	127,50 (17,059)	-2,07 (2,482)	-1,24 (1,154)	-1,65 (1,895)
95 %-KI	104,20; 143,16	114,37; 148,26	116,66; 138,34	-4,67; 0,54	-2,45; -0,03	-2,86; -0,45
Median	125,3	132	125,3	-1,22	-0,91	-1,03
Min; Max	92,5; 149,4	113,3; 148,1	92,5; 149,4	-6,9; -0,2	-3,5; -0,3	-6,9; -0,2
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	6,22 (1,577)	6,32 (2,082)	6,27 (1,761)	0,18 (0,307)	0,14 (0,305)	0,16 (0,293)
95 %-KI	4,56; 7,87	4,13; 8,50	5,15; 7,39	-0,14; 0,51	-0,18; 0,46	-0,03; 0,35

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Median	6,40	6,00	6,35	0,34	0,11	0,22
Min; Max	3,5; 8,0	3,3; 9,5	3,3; 9,5	-0,2; 0,4	-0,3; 0,6	-0,3; 0,6
p-Wert	0,0002	0,0007	< 0,0001	0,2022	0,3186	0,0834
Woche 60						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	123,90 (20,501)	133,03 (16,660)	128,88 (18,156)	-2,40 (2,542)	-1,21 (1,197)	-1,75 (1,921)
95 %-KI	98,44; 149,36	115,55; 150,52	116,68; 141,08	-5,56; 0,75	-2,46; 0,05	-3,04; -0,46
Median	123	133,8	123	-1,31	-0,86	-1,02
Min; Max	94,0; 151,0	113,8; 150,9	94,0; 151,0	-6,7; -0,4	-3,6; -0,4	-6,7; -0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	7,34 (1,431)	8,03 (2,784)	7,72 (2,197)	0,17 (0,312)	0,17 (0,347)	0,17 (0,315)
95 %-KI	5,56; 9,12	5,11; 10,95	6,24; 9,19	-0,22; 0,55	-0,19; 0,54	-0,04; 0,38
Median	7,70	7,75	7,70	0,3	0,18	0,24
Min; Max	5,0; 8,8	4,3; 12,0	4,3; 12,0	-0,2; 0,5	-0,3; 0,7	-0,3; 0,7
p-Wert	0,0003	0,0009	< 0,0001	0,2978	0,2754	0,1029
Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	126,73 (18,552)	134,90 (17,089)	130,82 (17,532)	-1,99 (2,391)	-1,13 (1,182)	-1,56 (1,852)
95 %-KI	107,26; 146,20	116,97; 152,83	119,68; 141,96	-4,50; 0,52	-2,37; 0,11	-2,74; -0,38
Median	128,15	134,95	128,15	-1,21	-0,8	-0,87

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Min; Max	95,5; 152,6	115,2; 153,7	95,5; 153,7	-6,6; -0,3	-3,5; -0,4	-6,6; -0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	9,27 (1,637)	9,90 (3,370)	9,58 (2,548)	0,26 (0,310)	0,24 (0,396)	0,25 (0,339)
95 %-KI	7,55; 10,98	6,36; 13,44	7,96; 11,20	-0,06; 0,59	-0,17; 0,66	0,04; 0,47
Median	9,25	9,30	9,25	0,38	0,3	0,35
Min; Max	6,5; 11,2	5,7; 14,5	5,7; 14,5	-0,2; 0,6	-0,3; 0,8	-0,3; 0,8
p-Wert	< 0,0001	0,0008	< 0,0001	0,0941	0,1917	0,0257
Woche 96						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	129,90 (19,076)	139,00 (17,605)	134,45 (18,135)	-1,87 (2,397)	-1,00 (1,125)	-1,44 (1,842)
95 %-KI	109,88; 149,92	120,52; 157,48	122,93; 145,97	-4,39; 0,64	-2,18; 0,18	-2,61; -0,27
Median	131,15	138,45	131,15	-1,19	-0,72	-0,78
Min; Max	97,6; 156,5	118,8; 158,2	97,6; 158,2	-6,5; -0,0	-3,2; -0,1	-6,5; -0,0
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	12,43 (2,429)	14,00 (4,227)	13,22 (3,387)	0,38 (0,332)	0,38 (0,496)	0,38 (0,403)
95 %-KI	9,88; 14,98	9,56; 18,44	11,06; 15,37	0,03; 0,73	-0,14; 0,90	0,12; 0,63
Median	12,25	13,00	12,45	0,47	0,39	0,43
Min; Max	8,6; 15,8	9,0; 20,3	8,6; 20,3	-0,2; 0,7	-0,4; 1,1	-0,4; 1,1
p-Wert	< 0,0001	0,0005	< 0,0001	0,0385	0,1224	0,0078

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	133,58 (21,544)	141,38 (17,733)	137,84 (18,961)	-1,66 (2,538)	-1,04 (1,043)	-1,32 (1,797)
95 %-KI	106,83; 160,33	122,77; 159,99	125,10; 150,57	-4,82; 1,49	-2,14; 0,05	-2,53; -0,12
Median	137,8	139,8	137,8	-1,04	-0,76	-0,77
Min; Max	100,5; 160,4	121,4; 161,7	100,5; 161,7	-6,1; 0,0	-3,1; -0,2	-6,1; 0,0
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	15,68 (2,720)	16,38 (5,100)	16,06 (4,012)	0,45 (0,296)	0,34 (0,640)	0,39 (0,493)
95 %-KI	12,30; 19,06	11,03; 21,74	13,37; 18,76	0,08; 0,82	-0,33; 1,01	0,06; 0,72
Median	16,00	15,30	16,00	0,52	0,43	0,48
Min; Max	11,5; 19,0	9,5; 23,4	9,5; 23,4	-0,1; 0,7	-0,8; 1,1	-0,8; 1,1
p-Wert	0,0002	0,0005	< 0,0001	0,0277	0,2518	0,0259
Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8
Mittelwert (SD)	128,43 (18,819)	153,23 (14,992)	140,83 (20,587)	-2,32 (2,705)	-0,60 (0,217)	-1,46 (2,000)
95 %-KI	98,48; 158,37	129,37; 177,08	123,61; 158,04	-6,63; 1,98	-0,95; -0,26	-3,13; 0,21
Median	135,55	158,3	141,15	-1,64	-0,68	-0,75
Min; Max	101,3; 141,3	131,5; 164,8	101,3; 164,8	-6,1; 0,1	-0,8; -0,3	-6,1; 0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Mittelwert (SD)	16,23 (3,269)	20,40 (5,836)	18,31 (4,915)	0,61 (0,167)	0,25 (0,723)	0,43 (0,523)
95 %-KI	11,02; 21,43	11,11; 29,69	14,20; 22,42	0,34; 0,87	-0,90; 1,40	-0,01; 0,86
Median	16,65	20,9	18,05	0,61	0,38	0,52
Min; Max	12,3; 19,3	13,6; 26,2	12,3; 26,2	0,4; 0,8	-0,7; 1,0	-0,7; 1,0
p-Wert	0,0022	0,006	< 0,0001	0,0053	0,5426	0,0538
Woche 168						
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	136,04 (22,655)	129,93 (4,676)	133,75 (17,593)	-1,72 (2,541)	-1,33 (1,328)	-1,58 (2,058)
95 %-KI	107,91; 164,17	118,32; 141,55	119,04; 148,46	-4,88; 1,43	-4,63; 1,97	-3,30; 0,14
Median	134,5	130,5	133,75	-0,71	-0,57	-0,64
Min; Max	103,2; 166,3	125,0; 134,3	103,2; 166,3	-6,0; 0,1	-2,9; -0,6	-6,0; 0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	19,58 (3,525)	19,07 (1,595)	19,39 (2,810)	0,67 (0,191)	0,58 (0,367)	0,64 (0,249)
95 %-KI	15,20; 23,96	15,11; 23,03	17,04; 21,74	0,44; 0,91	-0,34; 1,49	0,43; 0,84
Median	21,00	19,50	19,95	0,66	0,46	0,65
Min; Max	14,2; 22,5	17,3; 20,4	14,2; 22,5	0,4; 0,9	0,3; 1,0	0,3; 1,0
p-Wert	0,0002	0,0023	< 0,0001	0,0014	0,1129	0,0002
Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	139,55 (21,001)	150,18 (18,507)	144,38 (19,706)	-1,57 (2,276)	-1,03 (0,989)	-1,32 (1,749)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
95 %-KI	117,51; 161,59	127,20; 173,16	131,14; 157,62	-3,95; 0,82	-2,26; 0,20	-2,50; -0,15
Median	140,7	159,2	143,7	-0,81	-0,74	-0,74
Min; Max	105,0; 170,3	127,4; 166,7	105,0; 170,3	-5,9; 0,2	-2,8; -0,4	-5,9; 0,2
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	22,08 (3,821)	22,96 (4,871)	22,48 (4,123)	0,68 (0,225)	0,45 (0,696)	0,58 (0,483)
95 %-KI	18,07; 26,09	16,91; 29,01	19,71; 25,25	0,45; 0,92	-0,41; 1,32	0,25; 0,90
Median	22,10	22,10	22,10	0,71	0,52	0,69
Min; Max	16,0; 26,5	17,4; 29,5	16,0; 29,5	0,3; 0,9	-0,7; 1,1	-0,7; 1,1
p-Wert	< 0,0001	0,0005	< 0,0001	0,0007	0,2197	0,0026
Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	142,78 (21,612)	150,53 (16,469)	146,66 (18,761)	-1,48 (2,330)	-0,87 (0,792)	-1,18 (1,689)
95 %-KI	120,10; 165,46	133,25; 167,82	134,74; 158,58	-3,92; 0,97	-1,70; -0,04	-2,25; -0,10
Median	143,7	150,4	143,7	-0,66	-0,54	-0,54
Min; Max	106,9; 173,9	132,7; 166,7	106,9; 173,9	-5,9; 0,3	-2,4; -0,3	-5,9; 0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	25,32 (4,342)	25,53 (3,237)	25,43 (3,653)	0,77 (0,266)	0,51 (0,637)	0,64 (0,485)
95 %-KI	20,76; 29,87	22,14; 28,93	23,10; 27,75	0,49; 1,05	-0,16; 1,18	0,33; 0,95
Median	25,9	25,55	25,55	0,83	0,53	0,74

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Min; Max	17,9; 30,1	21,8; 31,1	17,9; 31,1	0,3; 1,0	-0,5; 1,4	-0,5; 1,4
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0009	0,1083	0,0008
Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	145,15 (21,740)	153,07 (15,034)	149,11 (18,294)	-1,43 (2,348)	-0,83 (0,611)	-1,13 (1,666)
95 %-KI	122,34; 167,96	137,29; 168,84	137,49; 160,73	-3,90; 1,03	-1,47; -0,19	-2,19; -0,07
Median	146,65	153,2	146,65	-0,63	-0,63	-0,63
Min; Max	108,8; 176,4	138,2; 167,8	108,8; 176,4	-5,8; 0,4	-2,0; -0,3	-5,8; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	27,68 (4,589)	28,07 (2,488)	27,88 (3,525)	0,82 (0,344)	0,55 (0,754)	0,68 (0,576)
95 %-KI	22,87; 32,50	25,46; 30,68	25,64; 30,11	0,45; 1,18	-0,24; 1,34	0,32; 1,05
Median	27,9	27,9	27,9	0,84	0,47	0,65
Min; Max	19,8; 32,6	24,6; 31,1	19,8; 32,6	0,3; 1,3	-0,5; 1,9	-0,5; 1,9
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0022	0,1338	0,0017
Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	147,78 (21,955)	155,62 (13,999)	151,70 (18,026)	-1,38 (2,405)	-0,79 (0,540)	-1,09 (1,690)
95 %-KI	124,74; 170,82	140,93; 170,31	140,25; 163,15	-3,91; 1,14	-1,36; -0,22	-2,16; -0,01
Median	149,45	154,9	149,45	-0,51	-0,64	-0,64
Min; Max	110,1; 177,9	142,3; 169,8	110,1; 177,9	-5,9; 0,4	-1,8; -0,3	-5,9; 0,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	30,32 (4,932)	30,62 (3,009)	30,47 (3,898)	0,87 (0,333)	0,59 (0,798)	0,73 (0,601)
95 %-KI	25,14; 35,49	27,46; 33,77	27,99; 32,94	0,52; 1,22	-0,25; 1,43	0,35; 1,11
Median	31,45	29,85	30,5	0,8	0,43	0,65
Min; Max	21,1; 34,2	28,0; 36,1	21,1; 36,1	0,4; 1,4	-0,3; 2,1	-0,3; 2,1
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0014	0,1308	0,0015
Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	149,97 (21,895)	157,87 (12,691)	153,92 (17,554)	-1,33 (2,349)	-0,78 (0,563)	-1,05 (1,654)
95 %-KI	126,99; 172,94	144,55; 171,19	142,76; 165,07	-3,79; 1,14	-1,37; -0,19	-2,10; -0,00
Median	151,2	157,15	151,2	-0,46	-0,67	-0,67
Min; Max	112,1; 179,2	145,8; 172,0	112,1; 179,2	-5,7; 0,4	-1,7; -0,2	-5,7; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	32,50 (4,963)	32,87 (3,937)	32,68 (4,276)	0,92 (0,336)	0,60 (0,794)	0,76 (0,605)
95 %-KI	27,29; 37,71	28,73; 37,00	29,97; 35,40	0,57; 1,27	-0,23; 1,43	0,38; 1,14
Median	33,95	32,15	32,65	0,9	0,38	0,69
Min; Max	23,1; 36,9	28,1; 39,2	23,1; 39,2	0,5; 1,5	-0,2; 2,1	-0,2; 2,1
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0011	0,1226	0,0011
Woche 312						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	152,88 (22,010)	159,33 (12,186)	156,11 (17,293)	-1,22 (2,362)	-0,79 (0,607)	-1,00 (1,659)
95 %-KI	129,78; 175,98	146,55; 172,12	145,12; 167,10	-3,69; 1,26	-1,43; -0,15	-2,06; 0,05
Median	154,6	158,65	154,6	-0,31	-0,68	-0,68
Min; Max	113,0; 178,5	147,4; 173,5	113,0; 178,5	-5,7; 0,4	-1,8; -0,2	-5,7; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	35,42 (6,724)	34,33 (4,502)	34,88 (5,485)	1,03 (0,263)	0,59 (0,737)	0,81 (0,577)
95 %-KI	28,36; 42,47	29,61; 39,06	31,39; 38,36	0,76; 1,31	-0,19; 1,36	0,44; 1,18
Median	36,6	33,5	34,1	1,06	0,37	0,79
Min; Max	24,0; 43,7	28,4; 41,1	24,0; 43,7	0,6; 1,4	-0,1; 2,0	-0,1; 2,0
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0002	0,1084	0,0005
Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	155,18 (21,563)	160,98 (10,689)	158,08 (16,506)	-1,13 (2,242)	-0,84 (0,611)	-0,98 (1,574)
95 %-KI	132,55; 177,81	149,77; 172,20	147,60; 168,57	-3,48; 1,23	-1,48; -0,20	-1,98; 0,02
Median	156,95	160,55	156,95	-0,25	-0,75	-0,69
Min; Max	115,7; 179,6	150,3; 173,6	115,7; 179,6	-5,4; 0,4	-1,9; -0,3	-5,4; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	37,72 (6,953)	35,98 (5,667)	36,85 (6,115)	1,12 (0,297)	0,54 (0,728)	0,83 (0,612)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
95 %-KI	30,42; 45,01	30,04; 41,93	32,96; 40,74	0,81; 1,43	-0,23; 1,30	0,44; 1,22
Median	38,8	35	36,1	1,12	0,31	0,83
Min; Max	26,7; 45,9	29,0; 43,6	26,7; 45,9	0,7; 1,5	-0,2; 1,9	-0,2; 1,9
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0002	0,1301	0,0006
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	155,72 (21,588)	160,98 (10,689)	158,35 (16,473)	-1,12 (2,241)	-0,84 (0,611)	-0,98 (1,573)
95 %-KI	133,06; 178,37	149,77; 172,20	147,88; 168,82	-3,47; 1,23	-1,48; -0,20	-1,98; 0,02
Median	157,65	160,55	157,65	-0,25	-0,75	-0,69
Min; Max	115,7; 179,6	150,3; 173,6	115,7; 179,6	-5,4; 0,4	-1,9; -0,3	-5,4; 0,4
Veränderung zur Baseline zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	38,25 (7,378)	35,98 (5,667)	37,12 (6,383)	1,13 (0,301)	0,54 (0,728)	0,83 (0,614)
95 %-KI	30,51; 45,99	30,04; 41,93	33,06; 41,17	0,81; 1,44	-0,23; 1,30	0,44; 1,22
Median	39,65	35	36,1	1,12	0,31	0,83
Min; Max	26,7; 45,9	29,0; 43,6	26,7; 45,9	0,7; 1,5	-0,2; 1,9	-0,2; 1,9
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	0,1301	0,0007
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wird relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen werden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise ist Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wird im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.</p> <p>Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergröße (in cm)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.						

Tabelle 4-163: Ergebnisse zum Körpergewicht (in kg) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Historischer Befund						
n	–	1	1	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	29,00 (NA)	29,00 (NA)	–	-1,29 (NA)	-1,29 (NA)
95 %-KI	–	NA	NA	–	NA	NA
Median	–	29,0	29,0	–	-1,29	-1,29
Min; Max	–	29,0; 29,0	29,0; 29,0	–	-1,3; -1,3	-1,3; -1,3
Baseline ENB-006-09						
n	6	7	13	6	7	13
Mittelwert (SD)	21,18 (7,878)	30,59 (16,365)	26,25 (13,549)	-2,63 (2,767)	-0,80 (1,736)	-1,64 (2,365)
95 %-KI	12,92; 29,45	15,45; 45,72	18,06; 34,43	-5,53; 0,28	-2,41; 0,81	-3,07; -0,21
Median	20,6	27,7	21	-1,52	-0,96	-1,21
Min; Max	11,4; 35,4	17,4; 62,6	11,4; 62,6	-8,2; -1,0	-3,5; 2,3	-8,2; 2,3
Woche 6						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	22,15 (8,526)	31,40 (16,582)	26,78 (13,467)	-2,37 (2,813)	-0,63 (1,854)	-1,50 (2,447)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
95 %-KI	13,20; 31,10	14,00; 48,80	18,22; 35,33	-5,32; 0,58	-2,57; 1,32	-3,05; 0,06
Median	21,5	24,9	21,5	-1,3	-0,66	-0,92
Min; Max	11,6; 37,6	17,4; 59,2	11,6; 59,2	-8,0; -0,7	-3,6; 2,1	-8,0; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 6						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,97 (0,686)	0,33 (1,942)	0,65 (1,427)	0,26 (0,118)	0,14 (0,255)	0,20 (0,198)
95 %-KI	0,25; 1,69	-1,70; 2,37	-0,26; 1,56	0,13; 0,38	-0,12; 0,41	0,08; 0,33
Median	0,8	1	0,9	0,26	0,15	0,19
Min; Max	0,2; 2,2	-3,4; 2,0	-3,4; 2,2	0,1; 0,5	-0,2; 0,5	-0,2; 0,5
p-Wert	0,0182	0,6916	0,143	0,003	0,2225	0,0048
Woche 12						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	22,77 (8,717)	31,60 (15,862)	27,18 (13,046)	-2,29 (2,869)	-0,57 (1,592)	-1,43 (2,388)
95 %-KI	13,62; 31,91	14,95; 48,25	18,89; 35,47	-5,30; 0,72	-2,24; 1,10	-2,95; 0,09
Median	21,8	26	21,8	-1,28	-0,72	-0,78
Min; Max	11,8; 38,4	18,6; 57,0	11,8; 57,0	-8,0; -0,5	-2,9; 2,0	-8,0; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	1,58 (0,956)	0,53 (3,234)	1,06 (2,339)	0,33 (0,196)	0,20 (0,355)	0,27 (0,281)
95 %-KI	0,58; 2,59	-2,86; 3,93	-0,43; 2,54	0,13; 0,54	-0,17; 0,58	0,09; 0,45
Median	1,50	1	1,30	0,35	0,18	0,26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Min; Max	0,4; 3,0	-5,6; 3,8	-5,6; 3,8	0,1; 0,6	-0,4; 0,6	-0,4; 0,6
p-Wert	0,0098	0,7029	0,1453	0,0087	0,2174	0,0069
Woche 18						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	23,37 (8,983)	32,23 (15,994)	27,80 (13,206)	-2,18 (2,887)	-0,51 (1,595)	-1,34 (2,388)
95 %-KI	13,94; 32,79	15,45; 49,02	19,41; 36,19	-5,21; 0,85	-2,18; 1,16	-2,86; 0,17
Median	22,10	27,10	22,10	-1,17	-0,64	-0,76
Min; Max	12,0; 39,2	18,8; 58,2	12,0; 58,2	-7,9; -0,0	-3,0; 2,0	-7,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 18						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	2,18 (1,420)	1,17 (3,074)	1,68 (2,344)	0,45 (0,286)	0,26 (0,393)	0,36 (0,342)
95 %-KI	0,69; 3,67	-2,06; 4,39	0,19; 3,16	0,15; 0,75	-0,15; 0,68	0,14; 0,57
Median	1,60	1,60	1,60	0,35	0,3	0,35
Min; Max	0,6; 4,1	-4,4; 5,0	-4,4; 5,0	0,3; 1,0	-0,3; 0,7	-0,3; 1,0
p-Wert	0,0131	0,3952	0,0308	0,0119	0,1607	0,004
Woche 24						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	23,63 (8,804)	32,27 (14,844)	27,95 (12,478)	-2,15 (2,825)	-0,45 (1,479)	-1,30 (2,324)
95 %-KI	14,39; 32,87	16,69; 47,84	20,02; 35,88	-5,11; 0,82	-2,01; 1,10	-2,78; 0,18
Median	22,4	27,8	22,4	-1,31	-0,43	-0,71
Min; Max	12,3; 39,0	19,2; 55,6	12,3; 55,6	-7,7; -0,0	-2,8; 1,8	-7,7; 1,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	2,45 (1,422)	1,20 (4,319)	1,83 (3,135)	0,48 (0,351)	0,32 (0,510)	0,40 (0,426)
95 %-KI	0,96; 3,94	-3,33; 5,73	-0,17; 3,82	0,11; 0,85	-0,22; 0,86	0,13; 0,67
Median	2,20	2,10	2,10	0,47	0,53	0,5
Min; Max	0,9; 4,6	-7,0; 6,0	-7,0; 6,0	0,0; 1,0	-0,5; 0,8	-0,5; 1,0
p-Wert	0,0083	0,5264	0,0688	0,0202	0,1854	0,0077
Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	24,32 (8,662)	32,95 (14,957)	28,63 (12,495)	-2,08 (2,732)	-0,49 (1,472)	-1,28 (2,250)
95 %-KI	15,23; 33,41	17,25; 48,65	20,69; 36,57	-4,94; 0,79	-2,04; 1,05	-2,71; 0,15
Median	23,2	27,85	23,2	-1,33	-0,54	-0,72
Min; Max	12,7; 39,0	19,6; 55,0	12,7; 55,0	-7,5; 0,1	-2,9; 1,6	-7,5; 1,6
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	3,13 (1,564)	1,88 (4,870)	2,51 (3,510)	0,55 (0,409)	0,28 (0,510)	0,42 (0,463)
95 %-KI	1,49; 4,77	-3,23; 6,99	0,28; 4,74	0,12; 0,98	-0,25; 0,82	0,12; 0,71
Median	2,90	2,80	2,80	0,62	0,52	0,55
Min; Max	1,3; 5,9	-7,6; 5,6	-7,6; 5,9	0,1; 1,2	-0,7; 0,6	-0,7; 1,2
p-Wert	0,0044	0,387	0,0308	0,0213	0,2324	0,0096
Woche 48						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	25,22 (9,087)	35,02 (17,192)	30,12 (14,074)	-2,04 (2,916)	-0,45 (1,748)	-1,25 (2,437)
95 %-KI	15,68; 34,75	16,97; 53,06	21,17; 39,06	-5,10; 1,02	-2,29; 1,38	-2,80; 0,30
Median	24,3	29,35	24,3	-1,2	-0,44	-0,59
Min; Max	12,7; 40,4	18,8; 60,6	12,7; 60,6	-7,8; 0,2	-3,5; 1,9	-7,8; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,03 (1,931)	3,95 (4,107)	3,99 (3,060)	0,59 (0,477)	0,32 (0,467)	0,45 (0,471)
95 %-KI	2,01; 6,06	-0,36; 8,26	2,05; 5,94	0,09; 1,09	-0,17; 0,81	0,15; 0,75
Median	4,10	3,70	3,70	0,52	0,5	0,5
Min; Max	1,3; 6,9	-2,0; 9,4	-2,0; 9,4	0,1; 1,2	-0,5; 0,7	-0,5; 1,2
p-Wert	0,0037	0,0651	0,0009	0,0297	0,1549	0,0067
Woche 60						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	26,20 (9,622)	36,88 (18,826)	31,54 (15,307)	-1,97 (2,880)	-0,32 (1,648)	-1,14 (2,396)
95 %-KI	16,10; 36,30	17,13; 56,64	21,82; 41,27	-4,99; 1,06	-2,05; 1,41	-2,67; 0,38
Median	24,9	29,65	24,9	-1,2	-0,4	-0,69
Min; Max	13,1; 42,4	20,2; 65,8	13,1; 65,8	-7,7; 0,3	-3,0; 2,0	-7,7; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	5,02 (2,334)	5,82 (3,678)	5,42 (2,967)	0,66 (0,450)	0,45 (0,371)	0,56 (0,408)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
95 %-KI	2,57; 7,47	1,96; 9,68	3,53; 7,30	0,19; 1,14	0,06; 0,84	0,30; 0,82
Median	4,80	4,50	4,60	0,68	0,57	0,57
Min; Max	1,7; 8,2	2,8; 12,6	1,7; 12,6	0,2; 1,3	-0,3; 0,7	-0,3; 1,3
p-Wert	0,0033	0,0117	< 0,0001	0,0154	0,0309	0,0006
Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	27,28 (10,115)	37,70 (18,228)	32,49 (15,071)	-1,86 (2,844)	-0,23 (1,461)	-1,05 (2,318)
95 %-KI	16,67; 37,90	18,57; 56,83	22,92; 42,07	-4,85; 1,12	-1,77; 1,30	-2,52; 0,42
Median	25,8	30,7	25,8	-1,07	-0,29	-0,59
Min; Max	13,5; 44,0	21,6; 64,2	13,5; 64,2	-7,5; 0,5	-2,5; 1,9	-7,5; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	6,10 (2,977)	6,63 (4,565)	6,37 (3,685)	0,76 (0,528)	0,54 (0,526)	0,65 (0,516)
95 %-KI	2,98; 9,22	1,84; 11,42	4,03; 8,71	0,21; 1,32	-0,01; 1,09	0,32; 0,98
Median	5,70	5,40	5,40	0,75	0,65	0,69
Min; Max	2,1; 10,3	1,6; 14,8	1,6; 14,8	0,2; 1,5	-0,5; 1,0	-0,5; 1,5
p-Wert	0,004	0,0162	< 0,0001	0,0165	0,0534	0,0011
Woche 96						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	29,10 (10,886)	41,45 (20,710)	35,28 (17,042)	-1,70 (2,538)	-0,06 (1,377)	-0,88 (2,127)
95 %-KI	17,68; 40,52	19,72; 63,18	24,45; 46,10	-4,37; 0,96	-1,51; 1,38	-2,23; 0,47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Median	27,3	33,65	27,3	-1,07	-0,36	-0,48
Min; Max	14,7; 47,2	24,2; 72,8	14,7; 72,8	-6,6; 0,6	-2,0; 2,1	-6,6; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	7,92 (3,651)	10,38 (4,916)	9,15 (4,325)	0,93 (0,577)	0,71 (0,548)	0,82 (0,548)
95 %-KI	4,09; 11,75	5,22; 15,54	6,40; 11,90	0,32; 1,53	0,14; 1,29	0,47; 1,17
Median	6,70	8,50	7,00	0,89	0,79	0,79
Min; Max	3,3; 12,8	6,6; 18,8	3,3; 18,8	0,3; 1,6	-0,2; 1,5	-0,2; 1,6
p-Wert	0,0032	0,0035	< 0,0001	0,0111	0,0244	0,0003
Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	31,42 (13,408)	43,70 (21,890)	38,12 (18,778)	-1,60 (2,684)	-0,05 (1,428)	-0,75 (2,134)
95 %-KI	14,77; 48,07	20,73; 66,67	25,50; 50,73	-4 ,93; 1,73	-1,55; 1,45	-2,19; 0,68
Median	29,0	36,25	29,0	-0,45	-0,26	-0,33
Min; Max	15,5; 51,8	24,8; 74,2	15,5; 74,2	-6,2; 0,5	-2,2; 2,0	-6,2; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	10,04 (4,936)	12,63 (7,049)	11,45 (6,035)	1,06 (0,673)	0,72 (0,619)	0,88 (0,635)
95 %-KI	3,91; 16,17	5,24; 20,03	7,40; 15,51	0,22; 1,89	0,08; 1,37	0,45; 1,30
Median	8,0	10,20	8,80	0,88	1,0	0,98
Min; Max	4,1; 16,4	6,6; 25,1	4,1; 25,1	0,3; 1,9	-0,3; 1,3	-0,3; 1,9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
p-Wert	0,0104	0,0071	< 0,0001	0,0246	0,0351	0,001
Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8
Mittelwert (SD)	28,35 (8,333)	55,90 (22,145)	42,13 (21,373)	-2,04 (2,666)	0,62 (1,123)	-0,71 (2,367)
95 %-KI	15,09; 41,61	20,66; 91,14	24,26; 59,99	-6,28; 2,21	-1,16; 2,41	-2,69; 1,27
Median	30,8	59	33,15	-1,31	0,39	-0,29
Min; Max	16,3; 35,5	28,4; 77,2	16,3; 77,2	-5,9; 0,3	-0,3; 2,0	-5,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8
Mittelwert (SD)	9,88 (3,829)	18,25 (8,292)	14,06 (7,469)	1,35 (0,798)	0,70 (0,690)	1,02 (0,772)
95 %-KI	3,78; 15,97	5,06; 31,44	7,82; 20,31	0,08; 2,62	-0,40; 1,80	0,38; 1,67
Median	10,20	16,8	12,40	1,37	1,00	1,07
Min; Max	4,9; 14,2	10,0; 29,4	4,9; 29,4	0,3; 2,3	-0,3; 1,1	-0,3; 2,3
p-Wert	0,0141	0,0217	0,0011	0,0432	0,1356	0,0072
Woche 168						
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	34,48 (14,202)	28,80 (1,311)	32,35 (11,153)	-1,40 (2,714)	-0,74 (0,913)	-1,15 (2,137)
95 %-KI	16,85; 52,11	25,54; 32,06	23,03; 41,67	-4,77; 1,97	-3,00; 1,53	-2,94; 0,64
Median	32,0	29,0	29,5	-0,44	-0,28	-0,36
Min; Max	16,4; 54,2	27,4; 30,0	16,4; 54,2	-6,1; 0,8	-1,8; -0,1	-6,1; 0,8
Veränderung von Baseline zu Woche 168						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	13,26 (6,223)	10,73 (0,808)	12,31 (4,902)	1,39 (0,583)	1,14 (0,500)	1,29 (0,531)
95 %-KI	5,53; 20,99	8,73; 12,74	8,21; 16,41	0,66; 2,11	-0,10; 2,38	0,85; 1,74
Median	11,80	10,60	11,10	1,30	1,01	1,23
Min; Max	5,0; 20,1	10,0; 11,6	5,0; 20,1	0,6; 2,1	0,7; 1,7	0,6; 2,1
p-Wert	0,0089	0,0019	0,0002	0,006	0,0583	0,0002
Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	36,18 (14,427)	52,54 (23,892)	43,62 (20,134)	-1,33 (2,392)	0,13 (1,494)	-0,67 (2,084)
95 %-KI	21,04; 51,32	22,87; 82,21	30,09; 57,14	-3,85; 1,18	-1,72; 1,99	-2,07; 0,73
Median	33,3	49,7	34,4	-0,65	-0,15	-0,26
Min; Max	17,0; 58,8	28,2; 79,6	17,0; 79,6	-5,9; 0,9	-1,9; 2,0	-5,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	15,00 (7,440)	18,94 (9,175)	16,79 (8,098)	1,29 (0,744)	0,80 (0,747)	1,07 (0,752)
95 %-KI	7,19; 22,81	7,55; 30,33	11,35; 22,23	0,51; 2,07	-0,12; 1,73	0,57; 1,58
Median	12,70	17,0	14,2	1,20	0,84	0,95
Min; Max	5,6; 24,4	10,8; 33,8	5,6; 33,8	0,3; 2,3	-0,4; 1,6	-0,4; 2,3
p-Wert	0,0043	0,0099	< 0,0001	0,0081	0,074	0,0008
Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Mittelwert (SD)	39,38 (16,499)	51,15 (21,814)	45,27 (19,437)	-1,18 (2,399)	0,18 (1,094)	-0,50 (1,916)
95 %-KI	22,07; 56,70	28,26; 74,04	32,92; 57,62	-3,70; 1,33	-0,96; 1,33	-1,72; 0,72
Median	35,45	43,45	35,45	-0,75	-0,11	-0,22
Min; Max	17,8; 64,2	32,2; 77,4	17,8; 77,4	-5,7; 1,2	-1,3; 1,7	-5,7; 1,7
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	18,20 (9,724)	20,08 (9,040)	19,14 (9,005)	1,44 (0,752)	0,96 (0,919)	1,20 (0,840)
95 %-KI	7,99; 28,41	10,60; 29,57	13,42; 24,86	0,65; 2,23	-0,01; 1,92	0,67; 1,73
Median	14,85	15,4	15,15	1,18	1,03	1,13
Min; Max	6,4; 31,3	13,8; 36,8	6,4; 36,8	0,6; 2,5	-0,6; 2,2	-0,6; 2,5
p-Wert	0,0059	0,0028	< 0,0001	0,0053	0,051	0,0004
Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	41,33 (17,778)	54,05 (24,169)	47,69 (21,290)	-1,12 (2,292)	0,19 (1,234)	-0,47 (1,883)
95 %-KI	22,68; 59,99	28,69; 79,41	34,16; 61,22	-3,53; 1,28	-1,11; 1,48	-1,67; 0,73
Median	37,4	44,45	37,4	-0,8	-0,16	-0,32
Min; Max	18,8; 69,8	34,4; 89,4	18,8; 89,4	-5,4; 1,1	-1,3; 2,2	-5,4; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	20,15 (10,600)	22,98 (8,111)	21,57 (9,120)	1,50 (0,811)	0,96 (0,770)	1,23 (0,806)
95 %-KI	9,03; 31,27	14,47; 31,50	15,77; 27,36	0,65; 2,36	0,15; 1,77	0,72; 1,74

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Median	16,8	20,95	16,9	1,34	0,97	1,16
Min; Max	7,4; 34,4	16,0; 36,6	7,4; 36,6	0,7; 2,8	-0,2; 2,2	-0,2; 2,8
p-Wert	0,0056	0,001	< 0,0001	0,0061	0,0284	0,0003
Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	43,88 (18,538)	58,15 (28,307)	51,02 (23,999)	-1,07 (2,358)	0,24 (1,463)	-0,42 (1,991)
95 %-KI	24,43; 63,34	28,44; 87,86	35,77; 66,26	-3,54; 1,41	-1,30; 1,77	-1,68; 0,85
Median	39,9	45,25	39,9	-0,73	-0,11	-0,29
Min; Max	19,4; 70,6	36,0; 103,0	19,4; 103,0	-5,5; 1,4	-1,5; 2,6	-5,5; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	22,70 (11,875)	27,08 (11,104)	24,89 (11,198)	1,56 (0,820)	1,01 (0,651)	1,29 (0,763)
95 %-KI	10,24; 35,16	15,43; 38,74	17,78; 32,01	0,70; 2,42	0,33; 1,69	0,80; 1,77
Median	19,3	21,55	19,3	1,33	0,96	1,22
Min; Max	8,0; 38,8	18,6; 41,8	8,0; 41,8	0,8; 2,7	0,2; 2,0	0,2; 2,7
p-Wert	0,0054	0,0019	< 0,0001	0,0055	0,0127	0,0001
Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	45,20 (18,513)	62,25 (29,989)	53,73 (25,374)	-1,09 (2,276)	0,38 (1,441)	-0,35 (1,971)
95 %-KI	25,77; 64,63	30,78; 93,72	37,60; 69,85	-3,48; 1,30	-1,13; 1,89	-1,61; 0,90
Median	41,8	48,0	41,95	-0,82	0,02	-0,39

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Min; Max	20,5; 68,2	39,2; 113,1	20,5; 113,1	-5,3; 1,5	-0,9; 2,8	-5,3; 2,8
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	24,02 (12,600)	31,18 (12,434)	27,60 (12,508)	1,54 (0,952)	1,15 (0,796)	1,35 (0,860)
95 %-KI	10,79; 37,24	18,13; 44,23	19,65; 35,55	0,54; 2,54	0,32; 1,99	0,80; 1,89
Median	21,2	24,55	23,75	1,19	1,10	1,14
Min; Max	9,1; 44,2	20,8; 50,5	9,1; 50,5	0,6; 2,9	0,4; 2,6	0,4; 2,9
p-Wert	0,0055	0,0017	< 0,0001	0,0107	0,0163	0,0002
Woche 312						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	47,33 (18,804)	63,68 (28,694)	55,51 (24,655)	-1,04 (2,276)	0,40 (1,317)	-0,32 (1,927)
95 %-KI	27,60; 67,07	33,57; 93,80	39,84; 71,17	-3,43; 1,35	-0,98; 1,78	-1,54; 0,90
Median	45,0	51,15	46,0	-0,78	-0,01	-0,4
Min; Max	21,4; 72,0	40,3; 112,8	21,4; 112,8	-5,3; 1,3	-0,8; 2,7	-5,3; 2,7
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	26,15 (12,485)	32,62 (11,175)	29,38 (11,791)	1,59 (0,858)	1,18 (0,912)	1,38 (0,871)
95 %-KI	13,05; 39,25	20,89; 44,34	21,89; 36,87	0,68; 2,49	0,22; 2,13	0,83; 1,93
Median	24,4	27,95	26,65	1,43	1,07	1,16
Min; Max	10,0; 44,1	21,9; 50,2	10,0; 50,2	0,5; 2,8	0,3; 2,9	0,3; 2,9
p-Wert	0,0037	0,0008	< 0,0001	0,0063	0,0251	0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	49,22 (19,724)	66,82 (28,117)	58,02 (24,913)	-1,04 (2,327)	0,50 (1,230)	-0,27 (1,949)
95 %-KI	28,52; 69,92	37,31; 96,32	42,19; 73,85	-3,48; 1,40	-0,79; 1,79	-1,51; 0,97
Median	46,1	56,3	50,45	-0,77	0,08	-0,15
Min; Max	22,2; 77,0	42,3; 115,5	22,2; 115,5	-5,4; 1,2	-0,7; 2,7	-5,4; 2,7
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	28,03 (13,036)	35,75 (10,960)	31,89 (12,169)	1,59 (0,805)	1,28 (1,117)	1,43 (0,942)
95 %-KI	14,35; 41,71	24,25; 47,25	24,16; 39,62	0,74; 2,43	0,11; 2,45	0,83; 2,03
Median	25,5	33,1	28,8	1,53	1,04	1,14
Min; Max	10,8; 44,9	23,9; 52,9	10,8; 52,9	0,6; 2,7	0,3; 3,4	0,3; 3,4
p-Wert	0,0033	0,0005	< 0,0001	0,0047	0,0379	0,0003
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	49,30 (19,769)	66,82 (28,117)	58,06 (24,914)	-1,08 (2,320)	0,50 (1,230)	-0,29 (1,955)
95 %-KI	28,55; 70,05	37,31; 96,32	42,23; 73,89	-3,52; 1,35	-0,79; 1,79	-1,53; 0,95
Median	46,6	56,3	50,95	-0,89	0,08	-0,15
Min; Max	22,2; 77,0	42,3; 115,5	22,2; 115,5	-5,4; 1,2	-0,7; 2,7	-5,4; 2,7
Veränderung zur Baseline zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter Körpergewicht (in kg)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 13)
Mittelwert (SD)	28,12 (13,093)	35,75 (10,960)	31,93 (12,183)	1,54 (0,869)	1,28 (1,117)	1,41 (0,964)
95 %-KI	14,38; 41,86	24,25; 47,25	24,19; 39,67	0,63; 2,46	0,11; 2,45	0,80; 2,02
Median	26,0	33,1	29,05	1,52	1,04	1,14
Min; Max	10,8; 44,9	23,9; 52,9	10,8; 52,9	0,4; 2,7	0,3; 3,4	0,3; 3,4
p-Wert	0,0033	0,0005	< 0,0001	0,0073	0,0379	0,0004
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wird relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen werden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise ist Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wird im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.</p> <p>Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes</p> <p>p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.</p>						

Tabelle 4-164: Ergebnisse zum BMI (kg/m²) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Historischer Befund						
n	–	1	1	–	1	1
Mittelwert (SD)	–	15,91 (NA)	15,91 (NA)	–	–0,68 (NA)	–0,68 (NA)
95 %-KI	–	NA	NA	–	NA	NA
Median	–	15,91	15,91	–	–0,68	–0,68

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Min; Max	–	15,9; 15,9	15,9; 15,9	–	–0,7; –0,7	–0,7; –0,7
Baseline ENB-006-09						
n	6	7	13	6	7	13
Mittelwert (SD)	14,86 (1,184)	18,85 (6,003)	17,01 (4,784)	–0,92 (0,360)	0,28 (1,272)	–0,27 (1,119)
95 %-KI	13,62; 16,10	13,30; 24,40	14,12; 19,90	–1,30; –0,55	–0,90; 1,46	–0,95; 0,40
Median	14,35	15,91	15,00	–1,01	–0,22	–0,57
Min; Max	14,0; 17,1	14,2; 31,1	14,0; 31,1	–1,4; –0,4	–1,1; 2,4	–1,4; 2,4
Woche 12						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	15,65 (1,451)	18,84 (5,334)	17,25 (4,080)	–0,39 (0,471)	0,43 (1,041)	0,02 (0,882)
95 %-KI	14,13; 17,18	13,24; 24,43	14,65; 19,84	–0,88; 0,10	–0,66; 1,52	–0,54; 0,58
Median	15,23	16,46	15,52	–0,25	0,01	–0,12
Min; Max	14,2; 18,3	14,7; 28,5	14,2; 28,5	–1,3; 0,0	–0,6; 2,2	–1,3; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,80 (0,387)	0,22 (1,464)	0,51 (1,065)	0,53 (0,290)	0,31 (0,304)	0,42 (0,307)
95 %-KI	0,39; 1,20	–1,32; 1,76	–0,17; 1,18	0,23; 0,84	–0,01; 0,63	0,23; 0,62
Median	0,84	0,57	0,70	0,48	0,31	0,44
Min; Max	0,2; 1,2	–2,7; 1,4	–2,7; 1,4	0,1; 0,9	–0,2; 0,7	–0,2; 0,9
p-Wert	0,0040	0,7297	0,1270	0,0064	0,0555	0,0006
Woche 24						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	15,83 (1,423)	18,83 (4,444)	17,33 (3,516)	-0,32 (0,594)	0,57 (0,807)	0,12 (0,821)
95 %-KI	14,34; 17,32	14,17; 23,50	15,10; 19,57	-0,95; 0,30	-0,28; 1,42	-0,40; 0,65
Median	15,65	17,02	16,11	-0,23	0,27	0,01
Min; Max	14,4; 18,1	15,5; 26,9	14,1; 26,9	-1,4; 0,4	-0,0; 2,1	-1,4; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,97 (0,666)	0,22 (2,262)	0,59 (1,638)	0,60 (0,491)	0,45 (0,553)	0,52 (0,505)
95 %-KI	0,27; 1,67	-2,16; 2,59	-0,45; 1,64	0,09; 1,12	-0,13; 1,03	0,20; 0,85
Median	0,93	0,89	0,89	0,52	0,52	0,52
Min; Max	0,1; 2,1	-4,2; 2,2	-4,2; 2,2	-0,0; 1,4	-0,3; 1,1	-0,3; 1,4
p-Wert	0,0159	0,8233	0,2344	0,0301	0,1036	0,0042
Letzte ENB-006-09 Messung						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	15,83 (1,423)	18,83 (4,444)	17,33 (3,516)	-0,32 (0,594)	0,57 (0,807)	0,12 (0,821)
95 %-KI	14,34; 17,32	14,17; 23,50	15,10; 19,57	-0,95; 0,30	-0,28; 1,42	-0,40; 0,65
Median	15,65	17,02	16,11	-0,23	0,27	0,01
Min; Max	14,1; 18,1	15,5; 26,9	14,1; 26,9	-1,4; 0,4	-0,0; 2,1	-1,4; 2,1
Veränderung von Baseline zur letzten ENB-006-09 Messung						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,97 (0,666)	0,22 (2,262)	0,59 (1,638)	0,60 (0,491)	0,45 (0,553)	0,52 (0,505)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
95 %-KI	0,27; 1,67	-2,16; 2,59	-0,45; 1,64	0,09; 1,12	-0,13; 1,03	0,20; 0,85
Median	0,93	0,89	0,89	0,52	0,52	0,52
Min; Max	0,1; 2,1	-4,2; 2,2	-4,2; 2,2	-0,0; 1,4	-0,3; 1,1	-0,3; 1,4
p-Wert	0,0159	0,8233	0,2344	0,0301	0,1036	0,0042
Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	15,79 (1,402)	18,86 (4,535)	17,33 (3,579)	-0,40 (0,648)	0,51 (0,885)	0,05 (0,878)
95 %-KI	14,32; 17,27	14,10; 23,62	15,05; 19,60	-1,08; 0,28	-0,42; 1,44	-0,50; 0,61
Median	15,79	16,71	16,15	-0,29	0,18	-0,10
Min; Max	14,0; 17,9	15,5; 26,8	14,0; 26,8	-1,5; 0,4	-0,3; 2,0	-1,5; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,94 (0,762)	0,25 (2,267)	0,59 (1,652)	0,52 (0,550)	0,39 (0,498)	0,46 (0,505)
95 %-KI	0,14; 1,74	-2,13; 2,63	-0,46; 1,64	-0,05; 1,10	-0,14; 0,91	0,13; 0,78
Median	0,85	1,19	1,00	0,53	0,43	0,52
Min; Max	-0,0; 2,3	-4,3; 1,4	-4,3; 2,3	-0,2; 1,4	-0,4; 1,1	-0,4; 1,4
p-Wert	0,0298	0,8003	0,2408	0,0670	0,1153	0,0097
Woche 48						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	15,94 (1,467)	19,20 (5,519)	17,57 (4,209)	-0,37 (0,618)	0,41 (1,136)	0,02 (0,962)
95 %-KI	14,40; 17,48	13,41; 24,99	14,90; 20,25	-1,02; 0,28	-0,79; 1,60	-0,59; 0,63

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Median	15,82	16,72	16,32	-0,34	0,12	-0,10
Min; Max	14,3; 18,1	14,6; 28,8	14,3; 28,8	-1,4; 0,4	-1,0; 2,2	-1,4; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	1,09 (0,774)	0,59 (1,677)	0,84 (1,273)	0,55 (0,524)	0,29 (0,561)	0,42 (0,536)
95 %-KI	0,27; 1,90	-1,17; 2,35	0,03; 1,64	0,00; 1,10	-0,30; 0,87	0,08; 0,76
Median	0,90	1,20	1,00	0,48	0,41	0,41
Min; Max	0,3; 2,4	-2,3; 2,3	-2,3; -2,4	0,0; 1,4	-0,5; 1,1	-0,5; 1,4
p-Wert	0,0185	0,4317	0,0440	0,0493	0,2679	0,0204
Woche 60						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	15,96 (1,692)	19,72 (6,202)	18,01 (4,921)	-0,48 (0,555)	0,47 (1,121)	0,04 (0,999)
95 %-KI	13,86; 18,07	13,21; 26,23	14,71; 21,32	-1,17; 0,21	-0,70; 1,65	-0,63; 0,71
Median	15,30	16,53	16,27	-0,18	0,11	-0,16
Min; Max	14,4; 18,6	15,4; 30,8	14,4; 30,8	-1,3; 0,0	-0,6; 2,3	-1,3; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	1,00 (0,522)	1,10 (1,033)	1,05 (0,803)	0,42 (0,370)	0,35 (0,384)	0,38 (0,360)
95 %-KI	0,35; 1,64	0,02; 2,18	0,51; 1,59	-0,04; 0,88	-0,05; 0,76	0,14; 0,62
Median	1,16	1,07	1,16	0,31	0,27	0,31
Min; Max	0,4; 1,5	-0,3; 2,8	-0,3; 2,8	0,0; 1,0	-0,1; 1,0	-0,1; 1,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
p-Wert	0,0129	0,0478	0,0014	0,0647	0,0743	0,0055
Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	16,39 (1,839)	19,68 (5,610)	18,03 (4,336)	-0,28 (0,749)	0,52 (1,033)	0,12 (0,957)
95 %-KI	14,46; 18,32	13,79; 25,57	15,28; 20,79	-1,07; 0,50	-0,56; 1,60	-0,49; 0,73
Median	16,07	16,50	16,50	-0,23	0,21	0,03
Min; Max	14,5; 18,9	16,0; 29,5	14,5; 29,5	-1,3; 0,8	-0,7; 2,2	-1,3; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	1,53 (1,209)	1,06 (1,507)	1,30 (1,325)	0,64 (0,669)	0,40 (0,518)	0,52 (0,584)
95 %-KI	0,26; 2,80	-0,52; 2,64	0,45; 2,14	-0,06; 1,34	-0,14; 0,94	0,15; 0,89
Median	1,37	1,22	1,22	0,53	0,42	0,42
Min; Max	0,4; 3,7	-1,6; 2,9	-1,6; 3,70	0,0; 1,9	-0,2; 1,3	-0,2; 1,9
p-Wert	0,0270	0,1445	0,0061	0,0656	0,1180	0,0104
Woche 96						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	16,64 (1,904)	20,37 (6,412)	18,51 (4,911)	-0,28 (0,690)	0,55 (1,037)	0,14 (0,945)
95 %-KI	14,64; 18,64	13,64; 27,10	15,38; 21,63	-1,00; 0,45	-0,54; 1,64	-0,46; 0,74
Median	16,21	17,34	17,07	-0,28	0,14	-0,04
Min; Max	14,6; 19,3	15,7; 32,0	14,6; 32,0	-1,1; 0,8	-0,4; 0,23	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 96						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	1,78 (1,287)	1,75 (0,832)	1,77 (1,034)	0,65 (0,622)	0,43 (0,384)	0,54 (0,506)
95 %-KI	0,43; 3,14	0,88; 2,62	1,11; 2,42	-0,00; 1,30	0,03; 0,83	0,22; 0,86
Median	1,44	1,58	1,58	0,42	0,33	0,36
Min; Max	0,5; 4,1	0,9; 3,2	0,5; 4,1	0,3; 1,9	-0,1; 1,0	-0,1; 1,9
p-Wert	0,0193	0,0036	< 0,0001	0,0512	0,0405	0,0035
Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	16,82 (2,309)	20,73 (6,690)	18,96 (5,355)	-0,31 (0,738)	0,54 (1,092)	0,15 (1,006)
95 %-KI	13,96; 19,69	13,71; 27,75	15,36; 22,55	-1,23; 0,61	-0,60; 1,69	-0,52; 0,83
Median	15,35	17,44	16,83	-0,65	0,07	-0,09
Min; Max	15; 20,1	15,5; 32,4	15,0; 32,4	-1,1; 0,7	-0,3; 2,3	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	5	6	11	5	6	11
Mittelwert (SD)	2,03 (1,435)	2,12 (1,379)	2,08 (1,333)	0,69 (0,640)	0,42 (0,5339)	0,54 (0,570)
95 %-KI	0,25; 3,81	0,67; 3,56	1,18; 2,97	-0,11; 1,48	-0,14; 0,98	0,16; 0,92
Median	1,28	1,98	1,83	0,52	0,44	0,48
Min; Max	0,8; 4,1	0,5; 4,6	0,5; 4,6	0,2; 1,8	-0,1; 1,3	-0,1; 1,8
p-Wert	0,0340	0,0132	0,0004	0,0747	0,1107	0,0103
Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Mittelwert (SD)	16,84 (1,349)	23,16 (7,113)	20,0 (5,820)	-0,20 (0,726)	0,89 (1,192)	0,34 (1,082)
95 %-KI	14,69; 18,89	11,84; 34,48	15,13; 24,86	-1,35; 0,95	-1,01; 2,78	-0,56; 1,25
Median	16,83	22,12	17,99	-0,04	0,76	0,19
Min; Max	15,5; 18,2	16,4; 32,0	15,5; 32,0	-1,1; 0,4	-0,3; 2,3	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	4	4	8	4	4	8
Mittelwert (SD)	2,37 (1,023)	2,72 (1,839)	2,54 (1,390)	0,78 (0,537)	0,50 (0,538)	0,64 (0,520)
95 %-KI	0,74; 3,99	-0,21; 5,64	1,38; 3,70	-0,07; 1,64	-0,35; 1,36	0,21; 1,08
Median	2,25	2,40	2,40	0,71	0,50	0,55
Min; Max	1,5; 3,5	0,8; 5,2	0,8; 5,2	0,2; 1,5	-0,1; 1,2	-0,1; 1,5
p-Wert	0,0190	0,0597	0,0013	0,0617	0,1574	0,0099
Woche 168						
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	17,80 (2,205)	17,07 (0,453)	17,52 (1,726)	-0,02 (0,718)	0,14 (0,126)	0,04 (0,554)
95 %-KI	15,06; 20,53	15,94; 18,19	16,08; 18,96	-0,91; 0,87	-0,17; 0,45	-0,42; 0,50
Median	18,04	17,03	17,28	-0,21	0,10	0,07
Min; Max	15,4; 20,2	16,6; 17,5	15,4; 20,2	-0,9; 1,1	0,0; 0,3	-0,9; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	5	3	8	5	3	8
Mittelwert (SD)	2,76 (1,916)	2,36 (0,234)	2,61 (1,469)	0,81 (0,817)	0,78 (0,33)	0,80 (0,643)
95 %-KI	0,39; 5,14	1,78; 2,94	1,38; 3,84	-0,20; 1,83	-0,05; 1,60	0,26; 1,34

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Median	2,48	2,45	2,46	0,71	0,68	0,69
Min; Max	1,0; 5,9	2,1; 2,5	1,0; 5,9	0,1; 2,1	0,5; 1,1	0,1; 2,1
p-Wert	0,0321	0,0033	0,0015	0,0902	0,0563	0,0098
Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	17,84 (2,802)	22,26 (6,458)	19,85 (5,094)	-0,22 (0,942)	0,70 (1,138)	0,20 (1,092)
95 %-KI	14,90; 20,78	14,24; 30,28	16,43; 23,27	-1,21; 0,77	-0,71; 2,12	-0,53; 0,94
Median	17,15	18,37	18,37	-0,37	0,30	-0,08
Min; Max	15,3; 21,7	17,4; 31,4	15,3; 31,4	-1,2; 1,3	-0,5; 2,2	
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	6	5	11	6	5	11
Mittelwert (SD)	2,98 (2,414)	2,76 (2,156)	2,88 (2,188)	0,71 (0,878)	0,34 (0,350)	0,54 (0,687)
95 %-KI	0,45; 5,51	0,08; 5,44	1,41; 4,35	-0,22; 1,63	-0,10; 0,77	0,08; 1,00
Median	2,38	2,45	2,45	0,43	0,49	0,49
Min; Max	1,0; 7,4	0,3; 6,2	0,3; 7,4	-0,0; 2,4	-0,2; 0,7	-0,2; 2,4
p-Wert	0,0293	0,0459	0,0014	0,1060	0,0980	0,0266
Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	18,45 (3,290)	21,64 (5,284)	20,05 (4,515)	-0,14 (0,945)	0,71 (0,882)	0,29 (0,977)
95 %-KI	15,00; 21,91	16,10; 27,19	17,18; 22,92	-1,13; 0,86	-0,22; 1,63	-0,33; 0,91
Median	17,37	19,03	18,49	-0,31	0,34	0,15

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Min; Max	15,6; 23,6	17,2; 28,9	15,6; 28,9	-1,0; 1,6	-0,2; 1,9	-1,0; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	3,59 (2,972)	3,03 (3,050)	3,31 (2,886)	0,79 (0,931)	0,59 (0,590)	0,69 (0,751)
95 %-KI	0,48; 6,71	-0,17; 6,23	1,48; 5,14	-0,19; 1,76	-0,03; 1,21	0,21; 1,16
Median	2,78	3,20	3,02	0,55	0,68	0,57
Min; Max	1,2; 9,3	-2,2; 7,3	-2,2; 9,3	-0,1; 2,6	-0,5; 1,3	-0,5; 2,6
p-Wert	0,0314	0,0594	0,0022	0,0931	0,0588	0,0089
Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	18,71 (3,407)	22,11 (6,226)	20,41 (5,104)	-0,15 (0,959)	0,65 (1,005)	0,25 (1,025)
95 %-KI	15,14; 22,29	15,58; 28,65	17,17; 23,66	-1,15; 0,86	-0,40; 1,71	-0,40; 0,90
Median	17,68	18,77	18,23	-0,42	0,21	0,05
Min; Max	15,3; 23,3	17,7; 32,3	15,3; 32,3	-1,0; 1,5	-0,2; 2,2	-1,0; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	3,85 (2,924)	3,50 (1,887)	3,68 (2,353)	0,78 (0,905)	0,53 (0,507)	0,65 (0,711)
95 %-KI	0,78; 6,92	1,52; 5,48	2,18; 5,17	-0,17; 1,73	-0,00; 1,06	0,20; 1,10
Median	3,09	3,30	3,13	0,53	0,47	0,50
Min; Max	1,1; 9,0	1,2; 6,9	1,1; 9,0	-0,0; 2,5	-0,2; 1,4	-0,2; 2,5
p-Wert	0,0233	0,0062	0,0002	0,0898	0,0505	0,0088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	19,18 (3,760)	22,97 (7,548)	21,07 (6,019)	-0,13 (1,010)	0,64 (1,205)	0,25 (1,133)
95 %-KI	15,23; 23,13	15,05; 30,89	17,25; 24,90	-1,19; 0,93	-0,63; 1,90	-0,47; 0,97
Median	18,07	18,84	18,52	-0,39	0,29	0,10
Min; Max	15,6; 25,0	17,4; 35,7	15,6; 35,7	-1,0; 1,7	-0,5; 2,5	-1,0; 2,5
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,32 (3,435)	4,35 (2,042)	4,34 (2,694)	0,79 (0,990)	0,52 (0,538)	0,65 (0,773)
95 %-KI	0,72; 7,93	2,21 6,49	2,62; 6,05	-0,25; 1,83	-0,05; 1,08	0,16; 1,15
Median	3,47	3,76	3,54	0,57	0,37	0,49
Min; Max	1,4; 10,7	2,4; 8,2	1,4; 10,7	-0,1; 2,7	0,0; 1,4	-0,1; 2,7
p-Wert	0,0274	0,0034	0,0002	0,1070	0,0656	0,0137
Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	19,25 (3,865)	24,03 (8,100)	21,64 (6,544)	-0,23 (1,035)	0,79 (1,190)	0,28 (1,189)
95 %-KI	15,20; 23,31	15,53; 32,53	17,48; 25,80	-1,32; 0,86	-0,46; 2,04	-0,48; 1,03
Median	18,30	19,43	19,25	-0,45	0,41	0,01
Min; Max	15,4; 25,90	18,4; 38,2	15,4; 38,2	-1,1; 1,7	-0,6; 2,6	-1,1; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	6	6	12	6	6	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Mittelwert (SD)	4,39 (3,721)	5,41 (2,126)	4,90 (2,938)	0,69 (1,058)	0,67 (0,479)	0,68 (0,783)
95 %-KI	0,49; 8,30	3,18; 7,64	3,03; 6,77	-0,42; 1,80	0,16; 1,17	0,18; 1,18
Median	3,71	4,44	4,15	0,33	0,73	0,56
Min; Max	1,3; 11,6	3,4; 8,9	1,3 ;11,6	-0,0; 2,8	0,1; 1,4	-0,0; 2,8
p-Wert	0,0341	0,0016	0,0001	0,1696	0,0193	0,0120
Woche 312						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	19,38 (3,279)	24,23 (7,536)	21,81 (6,092)	-0,21 (0,908)	0,84 (1,102)	0,31 (1,108)
95 %-KI	15,94; 22,82	16,32; 32,14	17,94; 25,68	-1,17; 0,74	-0,32; 2,00	-0,39; 1,02
Median	18,83	20,30	19,76	-0,30	0,52	0,19
Min; Max	15,5; 23,8	18,5; 37,5	15,5; 37,5	-1,2; 1,3	-0,5; 2,6	-1,2; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,53 (2,858)	5,62 (1,706)	5,07 (2,315)	0,71 (0,883)	0,72 (0,475)	0,71 (0,676)
95 %-KI	1,53; 7,52	3,83; 7,41	3,60; 6,54	-0,22; 1,64	0,22; 1,22	0,28; 1,14
Median	4,24	5,22	4,54	0,54	0,75	0,66
Min; Max	1,3; 9,5	4,0; 8,6	1,3; 9,5	-0,1; 2,4	,2; 1,3	-0,1; 2,4
p-Wert	0,0117	0,0005	< 0,0001	0,1058	0,0140	0,0038
Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	19,54 (3,405)	25,06 (7,535)	22,30 (6,276)	-0,26 (0,915)	0,95 (1,074)	0,35 (1,143)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
95 %-KI	15,97; 23,12	17,16; 32,97	18,32; 26,29	-1,22; 0,70	-0,18; 2,08	-0,38; 1,07
Median	18,71	22,09	20,27	-0,47	0,77	0,30
Min; Max	15,9; 23,9	18,7; 38,3	15,9; 38,3	-1,1; 1,2	-0,3; 2,6	-1,1; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,68 (2,826)	6,45 (1,945)	5,57 (2,489)	0,66 (0,879)	0,83 (0,553)	0,75 (0,705)
95 %-KI	1,72; 7,65	4,41; 8,49	3,98; 7,15	-0,26; 1,58	0,25; 1,41	0,30; 1,19
Median	4,12	6,02	4,84	0,49	0,70	0,70
Min; Max	1,8; 9,2	4,5; 8,8	1,8; 9,2	-0,2; 2,2	0,2; 1,7	-0,2; 2,2
p-Wert	0,0097	0,0005	< 0,0001	0,1239	0,0143	0,0037
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	19,46 (3,532)	25,06 (7,535)	22,26 (6,328)	-0,35 (1,020)	0,95 (1,074)	0,30 (1,207)
95 %-KI	15,75; 23,16	17,16; 32,97	18,24; 26,28	-1,42; 0,72	-0,18; 2,08	-0,47; 1,07
Median	18,74	22,09	20,27	-0,49	0,77	0,30
Min; Max	15,3; 23,9	18,7; 38,3	15,3; 38,3	-1,6; 1,2	-0,3; 2,6	-1,6; 2,6
Veränderung zur Baseline vom letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-008-10						
n	6	6	12	6	6	12
Mittelwert (SD)	4,60 (2,949)	6,45 (1,945)	5,52 (2,569)	0,58 (0,966)	0,83 (0,553)	0,70 (0,762)
95 %-KI	1,51; 7,69	4,41; 8,49	3,89; 7,16	-0,44; 1,59	0,25; 1,41	0,22; 1,19
Median	4,15	6,02	4,84	0,47	0,70	0,70

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter BMI (in kg/m ²)	Rohwerte			Z-Werte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Min; Max	1,2; 9,2	4,5; 8,8	1,2; 9,2	-0,4; 2,2	0,2; 1,7	-0,4; 2,2
p-Wert	0,0124	0,0005	< 0,00001	0,2046	0,0143	0,0086
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wird relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen werden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise ist Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wird im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.</p> <p>Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes</p> <p>p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.</p>						

Tabelle 4-165: Ergebnisse zum Kopfumfang (in cm) in den Studien ENB-006-09/ ENB-008-10 mit Asfotase alfa

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Baseline ENB-006-09			
n	6	7	13
Mittelwert (SD)	52,48 (1,118)	53,51 (2,749)	53,04 (2,141)
95 %-KI	51,31; 53,66	50,97; 56,06	51,74; 54,33
Median	52,00	53,00	52,30
Min; Max	51,5; 54,6	51,0; 59,0	51,0; 59,0
Woche 12			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	52,77 (1,221)	53,63 (2,052)	53,20 (1,672)
95 %-KI	51,49; 54,05	51,48; 55,79	52,14; 54,26
Median	52,55	53,55	52,90
Min; Max	51,5; 55,0	51,0; 57,0	51,0; 57,0
Veränderung von Baseline zu Woche 12			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,28 (0,392)	-0,30 (0,834)	-0,01 (0,692)
95 %-KI	-0,13; 0,69	-1,18; 0,58	-0,45; 0,43
Median	0,15	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 1,0	-2,0; 0,1	-2,0; 1,0
p-Wert	0,1369	0,4187	0,9675
Woche 24			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	52,95 (1,082)	53,98 (2,188)	53,47 (1,732)
95 %-KI	51,81; 54,09	51,69; 56,28	52,37; 54,57
Median	52,60	54,05	52,95
Min; Max	52,0; 55,0	51,4; 57,4	51,4; 57,4
Veränderung von Baseline zu Woche 24			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,47 (0,344)	0,05 (0,909)	0,26 (0,691)
95 %-KI	(0,11; 0,83)	(-0,90; 1,00)	(-0,18; 0,70)

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Median	0,4	0,35	0,4
Min; Max	0,0; 1,0	-1,6; 1,0	-1,6; 1,0
p-Wert	0,021	0,8981	0,2217
Letzte ENB-006-09 Messung			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	52,95 (1,082)	53,98 (2,188)	53,47 (1,732)
95 %-KI	(51,81; 54,09)	(51,69; 56,28)	(52,37; 54,57)
Median	52,6	54,05	52,95
Min; Max	52,0; 55,0	51,4; 57,4	51,4; 57,4
Veränderung von Baseline zur letzten ENB-006-09 Messung			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,47 (0,344)	0,05 (0,909)	0,26 (0,691)
95 %-KI	(0,11; 0,83)	(-0,90; 1,00)	(-0,18; 0,70)
Median	0,4	0,35	0,4
Min; Max	0,0; 1,0	-1,6; 1,0	-1,6; 1,0
p-Wert	0,021	0,8981	0,2217
Woche 36			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	53,13 (0,942)	53,87 (2,229)	53,50 (1,676)
95 %-KI	52,15; 54,12	51,53; 56,21	52,44; 54,56
Median	52,9	53,8	53
Min; Max	52,5; 55,0	51,0; 57,4	51,0; 57,4
Veränderung von Baseline zu Woche 36			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,65 (0,418)	-0,07 (0,894)	0,29 (0,763)
95 %-KI	(0,21; 1,09)	(-1,00; 0,87)	(-0,19; 0,78)
Median	0,75	-0,05	0,45
Min; Max	0,0; 1,0	-1,6; 1,0	-1,6; 1,0
p-Wert	0,0126	0,8622	0,2125
Woche 48			
n	6	6	12
Mittelwert	52,90 (1,071)	54,02 (2,334)	53,46 (1,827)

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
(SD)			
95 %-KI	51,78; 54,02	51,57; 56,47	52,30; 54,62
Median	52,5	54,0	52,75
Min; Max	52,1; 55,0	51,3; 57,8	51,3; 57,8
Veränderung von Baseline zu Woche 48			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,42 (0,624)	0,08 (0,757)	0,25 (0,684)
95 %-KI	-0,24; 1,07	-0,71; 0,88	-0,18; 0,68
Median	0,45	0,25	0,35
Min; Max	-0,7; 1,0	-1,2; 1,0	-1,2; 1,0
p-Wert	0,163	0,7983	0,2318
Woche 60			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	53,22 (0,975)	54,05 (2,343)	53,63 (1,765)
95 %-KI	52,19; 54,24	51,59; 56,51	52,51; 54,76
Median	53,05	54,0	53,35
Min; Max	52,3; 55,0	51,4; 57,9	51,4; 57,9
Veränderung von Baseline zu Woche 60			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	0,73 (0,579)	0,12 (0,731)	0,42 (0,706)
95 %-KI	0,13; 1,34	-0,65; 0,88	-0,02; 0,87
Median	0,7	0,3	0,4
Min; Max	0,0; 1,4	-1,1; 1,0	-1,1; 1,4
p-Wert	0,0267	0,7118	0,0611
Woche 72			
n	6	6	12
Mittelwert (SD)	52,95 (1,089)	54,22 (2,553)	53,58 (1,985)
95 %-KI	51,81; 54,09	51,54; 56,90	52,32; 54,84
Median	52,5	54,15	52,9
Min; Max	52,0; 55,0	51,2; 58,5	51,2; 58,5
Veränderung von Baseline zu Woche 72			
n	6	6	12

Parameter Kopfumfang (in cm)	Rohwerte		
	Afotase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 6)	Afotase alfa 3 mg/kg/Woche (N = 7)	Afotase alfa kombiniert (N = 7)
Mittelwert (SD)	0,47 (0,625)	0,28 (0,512)	0,38 (0,553)
95 %-KI	-0,19; 1,12	-0,25; 0,82	0,02; 0,73
Median	0,45	0,35	0,45
Min; Max	-0,4; 1,3	-0,5; 1,0	-0,5; 1,3
p-Wert	0,127	0,2329	0,0385
<p>p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.</p> <p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wird relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen werden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise ist Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wird im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes</p>			

Anhand der Körpergröße war bei allen mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline ein stetiges Wachstum zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-162). Der mittlere Z-Wert der Körpergröße der Patienten lag zur Baseline bei $-1,94$ ($SD = 1,82$, Median = $-1,26$) und damit fast zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Im Verlauf der Studie waren ab Woche 72 der Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Z-Werte zu beobachten. In Woche 72 stieg der Z-Wert im Mittel (SD) signifikant um $0,25$ ($0,34$) an (Median = $0,35$, Min = $-0,3$, Max = $0,8$, 95 %-KI = $[0,04; 0,47]$, $p = 0,0257$). Bis zum Ende der Studie in Woche 336 verbesserte sich der Z-Wert der Körpergröße relativ zur Baseline signifikant um durchschnittlich $0,83$ ($SD = 0,61$, Median = $0,83$, Min = $-0,2$, Max = $1,9$, 95 %-KI = $[0,44; 1,22]$, $p = 0,0006$) auf einen mittleren Z-Wert von $-0,98$ ($SD = 1,57$, Median = $-0,69$). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Damit lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten am Ende der AA-Behandlung nur noch eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes und damit im Normbereich.

Ähnliche Ergebnisse wurden im Hinblick auf das Körpergewicht aller mit AA behandelten Patienten erzielt. Auch hier war im Vergleich zur Baseline ein stetiges Wachstum im Verlauf der Studie zu beobachten (siehe Tabelle 4-163). Der mittlere Z-Wert des Körpergewichts der Patienten lag zur Baseline bei $-1,64$ ($SD = 2,37$, Median = $-1,21$) und damit etwa 1,5 Standardabweichungen unterhalb des durchschnittlichen Körpergewichts gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Im Verlauf der Behandlung mit AA waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Z-Werte zu beobachten. Bereits in Woche 6 war der durchschnittliche Z-Wert signifikant um $0,20$ ($SD = 0,20$) gestiegen (Median = $0,19$, Min = $-0,2$, Max = $0,5$, 95 %-KI = $[0,08; 0,33]$, $p = 0,0048$). Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Z-Wert im Mittel weiter stetig an und lag zum Ende der Studie in Woche 336 bei $-0,27$ ($SD = 1,94$, Median = $-0,15$). Dies entsprach einer signifikanten durchschnittlichen

Verbesserung relativ zur Baseline von 1,43 (SD = 0,94, Median = 1,14, Min = 0,3, Max = 3,4, 95 %-KI = [0,83; 2,03], $p = 0,0003$). Damit lag das mittlere Körpergewicht der Patienten am Ende der AA-Behandlung im Normbereich gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts.

Der BMI aller mit AA behandelten Patienten lag zur Baseline im Mittel bei 17,01 (SD = 4,78, Median = 15,0). Dies entspricht einem mittleren Z-Wert von $-0,27$ (SD = 1,12, Median = $-0,27$) (siehe Tabelle 4-164). Somit lag der BMI der Patienten leicht unterhalb des durchschnittlichen BMI von gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts. Im Verlauf der Studie waren im Vergleich zur Baseline signifikante Anstiege des mittleren Z-Wertes des BMI der Patienten zu verzeichnen. Bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA war der mittlere Z-Wert signifikant um 0,42 (SD = 0,31) gestiegen (Median = 0,44, Min = $-0,2$, Max = 0,9, 95 %-KI = [0,23; 0,62], $p = 0,0006$). Am Ende der Studie in Woche 336 betrug der durchschnittliche Z-Wert des BMI der Patienten 0,35 (SD = 1,14, Median = 0,30) und lag somit weiterhin im Normbereich gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts.

Der Kopfumfang aller mit AA behandelten Patienten betrug zur Baseline durchschnittlich (SD) 53,04 cm (2,14 cm). Im Verlauf der Behandlung mit AA war relativ zur Baseline ein kleiner Zuwachs des Kopfumfanges zu beobachten. In Woche 72 der Behandlung hatte sich der Kopfumfang signifikant um durchschnittlich (SD) 0,38 cm (0,55 cm) vergrößert (Min = $-0,5$, Max = 1,3, 95 %-KI = [0,02; 0,73], $p = 0,0385$).

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen der Körpergröße sowie des Körpergewichtes mit einer Normalisierung der Werte. Der BMI der Patienten blieb bis zum Ende der Behandlung stabil im Normbereich. Somit war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten, die aufgrund der progressiven Natur der HPP ohne die Behandlung mit AA nicht zu erwarten gewesen wäre.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)**Globale Patienten unter 18 Jahren**

Tabelle 4-166: Größe, Gewicht und BMI für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 254				Niemaals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Größe – Z-Scores													
Baseline	131	-1,38 (2,02)	-0,98 (-8,95; -2,43; 0,10; 3,08)	48 (36,6 %)	78	-0,66 (1,48)	-0,57 (-4,29; -1,84; 0,23; 3,08)	18 (23,1 %)	53	-2,44 (2,24)	-2,36 (-8,95; -3,61; -0,74; 1,26)	30 (56,6 %)	< 0,0001
Letzte Messung	131	-1,35 (1,98)	-1,19 (-9,65; -2,45; 0,15; 3,06)	47 (35,9 %)	78	-0,58 (1,44)	-0,47 (-3,60; -1,67; 0,39; 3,06)	15 (19,2 %)	53	-2,49 (2,13)	-2,42 (-9,65; -3,70; -0,94; 0,96)	32 (60,4 %)	< 0,0001
Veränderung zur Baseline	131	0,03 (0,94)	0,06 (-4,53; -0,31; 0,37; 2,71)	–	78	0,08 (0,64)	0,05 (-2,56; -0,17; 0,30; 2,71)	–	53	-0,05 (1,26)	0,13 (-4,53; -0,70; 0,70; 2,62)	–	0,8059
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	131	1,79 (1,21)	1,63 (0,22; 0,88; 2,40; 6,33)	–	78	1,41 (0,85)	1,20 (0,22; 0,67; 1,99; 3,80)	–	53	2,36 (1,43)	2,00 (0,48; 1,18; 3,26; 6,33)	–	0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 254				Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Gewicht – Z-Scores													
Baseline	138	-0,66 (1,48)	-0,60 (-4,27; -1,62; 0,38; 2,71)	28 (20,3 %)	78	-0,20 (1,34)	-0,18 (-3,75; -1,14; 0,52; 2,71)	8 (10,3 %)	60	-1,26 (1,45)	-1,26 (-4,27; -2,15; 0,01; 1,41)	20 (33,3 %)	0,0002
Letzte Messung	138	-0,91 (1,90)	-0,83 (-7,81; -1,72; 0,33; 2,74)	28 (20,3 %)	78	-0,16 (1,38)	-0,16 (-4,01; -1,06; 0,54; 2,74)	4 (5,1 %)	60	-1,89 (2,05)	-1,59 (-7,81; -2,50; -0,83; 1,71)	24 (40,0 %)	< 0,0001
Veränderung zur Baseline	138	-0,25 (1,27)	-0,04 (-4,70; -0,47; 0,36; 3,05)	–	78	0,04 (0,49)	0,01 (-1,70; -0,24; 0,30; 2,36)	–	60	-0,63 (1,78)	-0,15 (-4,70; -1,89; 0,62; 3,05)	–	0,1447
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	138	2,01 (1,62)	1,69 (0,22; 0,90; 2,56; 11,23)	–	78	1,43 (0,84)	1,23 (0,22; 0,67; 1,99; 3,80)	–	60	2,77 (2,03)	2,03 (0,48; 1,23; 4,03; 11,23)	–	< 0,0001
BMI – Z-Scores													
Baseline	131	0,11 (1,23)	0,12 (-4,55; -0,62; 0,88; 3,23)	7 (5,3 %)	77	0,31 (1,02)	0,12 (-1,48; -0,44; 0,93; 3,23)	0 (0,0 %)	54	-0,18 (1,44)	0,15 (-4,55; -1,14; 0,86; 3,20)	7 (13,0 %)	0,1842

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 254				Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Letzte Messung	131	0,10 (1,27)	0,18 (-3,81; -0,61; 0,92; 2,74)	11 (8,4 %)	77	0,27 (1,06)	0,30 (-2,38; -0,41; 0,79; 2,74)	3 (3,9 %)	54	-0,14 (1,49)	-0,06 (-3,81; -1,17; 1,11; 2,22)	8 (14,8 %)	0,2175
Veränderung zur Baseline	131	-0,01 (1,05)	-0,03 (-3,01; -0,47; 0,42; 2,98)	-	77	-0,04 (0,67)	-0,05 (-3,00; -0,31; 0,25; 1,52)	-	54	0,04 (1,44)	-0,15 (-3,01; -0,77; 1,19; 2,98)	-	0,4187
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	131	1,79 (1,20)	1,59 (0,22; 0,90; 2,40; 6,33)	-	77	1,42 (0,85)	1,21 (0,22; 0,67; 1,99; 3,80)	-	54	2,32 (1,43)	1,96 (0,48; 1,04; 3,26; 6,33)	-	0,0006

a: p-Werte wurden durch den Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt.

In Tabelle 4-166 sind die Z-Scores für die Größe, das Gewicht und den BMI von behandelten und unbehandelten Patienten unter 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung für die globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 dargestellt.

Der Z-Score für die Größe war zur Baseline bei den jemals mit AA behandelten Patienten im Mittel mit $-2,44$ (SD = 2,24, Median = $-2,36$) signifikant ($p < 0,0001$) niedriger als bei den niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit $-0,66$ (SD = 1,48, Median = $-0,57$). Damit waren die mit AA behandelten Patienten zur Baseline bedeutend kleiner als gesunde Gleichaltrige, während die Körpergröße der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten im normalen Bereich gesunder Gleichaltriger lag.

Zur letzten Messung hatte sich der Z-Score für die Größe bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel um $-0,05$ (SD = 1,26, Median = 0,13) auf $-2,49$ (SD = 2,13, Median = $-2,42$) und bei den niemals mit AA behandelten Patienten um 0,08 (SD = 0,64, Median = 0,05) auf $-0,58$ (SD = 1,44, Median = $-0,47$) im Vergleich zur Baseline jeweils nur geringfügig verändert. Somit war bei den mit AA behandelten Patienten eine Stabilisierung des Körperwachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu beobachten. Die nicht mit AA behandelten Patienten wiesen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen weiterhin ein normales Körperwachstum auf. Dabei ist zu beachten, dass die letzte Messung bei den jemals mit AA behandelten Patienten im Mittel nach 2,36 (SD = 1,43, Median = 2,00) Jahren und damit signifikant ($p < 0,001$) später durchgeführt wurde als bei den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten, bei denen die letzte Messung im Mittel nach 1,41 (SD = 0,85, Median = 1,20) Jahren stattfand.

Ähnliches war für das Gewicht festzustellen. Hier war der Z-Score zur Baseline der behandelten Patienten im Mittel mit $-1,26$ (SD = 1,45, Median = $-1,26$) ebenfalls signifikant (p -Wert $< 0,001$) geringer als der Z-Score der unbehandelten Patienten im Mittel mit $-0,20$ (SD = 1,34, Median = $-0,18$). Somit hatten die behandelten Patienten zur Baseline ein deutlich geringeres Gewicht als gesunde Gleichaltrige, während die unbehandelten Patienten ein Gewicht im normalen Bereich aufwiesen. Zur letzten Messung veränderte sich im Vergleich zur Baseline der Z-Score für das Gewicht im Mittel auch hier bei den behandelten Patienten um $-0,63$ (SD = 1,78, Median = $-0,15$) auf $-1,89$ (SD = 2,05, Median = $-1,59$). Bei den unbehandelten Patienten blieb der Z-Score mit einer Veränderung um 0,04 (SD = 0,49, Median = 0,01) auf $-0,16$ (SD = 1,38, Median = $-0,16$) nahezu konstant. Auch hier ist anzumerken, dass die letzte Messung bei den behandelten Patienten im Mittel mit 2,77 (SD = 2,03, Median = 2,03) Jahren signifikant (p -Wert $< 0,0001$) später durchgeführt wurde als bei den unbehandelten Patienten mit 1,43 (SD = 0,84, Median = 1,23) Jahren.

Die Z-Scores für den BMI waren zur Baseline im Mittel bei den behandelten Patienten mit $-0,18$ (SD = 1,44, Median = 0,15) sehr ähnlich zu dem Z-Score der unbehandelten Patienten mit 0,31 (SD = 1,02, Median = 0,12). Dies bedeutet, dass bei beiden Patientengruppen wie zuvor beschrieben zwar krankheitsbedingte Einschränkungen der Größe und des Gewichts zu beobachten waren, jedoch das Verhältnis von Größe zu Gewicht, das durch den BMI bestimmt wird, im normalen Bereich gesunder Gleichaltriger lag. Der Z-Score für den BMI verringerte sich zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline im Mittel bei den behandelten Patienten

um 0,04 (SD = 1,44, Median = -0,15) geringfügig auf -0,14 (SD = 1,49, Median = -0,06) und erhöhte sich bei den unbehandelten Patienten um -0,04 (SD = 0,67, Median = -0,05) geringfügig auf 0,27 (SD = 1,06, Median = 0,30). Damit blieb der BMI im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen in beiden Patientengruppen bis zur letzten Messung konstant. Auch hier war die Zeit zwischen den Messungen bei den behandelten Patienten im Mittel mit 2,32 (SD = 1,43, Median = 1,96) Jahren signifikant (p-Wert < 0,001) länger war als bei den unbehandelten Patienten mit 1,42 (SD = 0,85, Median = 1,21) Jahren.

Europäische Patienten unter 18 Jahren

Tabelle 4-167: Größe, Gewicht und BMI für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 97				Niemaals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 74				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Größe – Z-Scores													
Baseline	41	-0,77 (1,56)	-0,60 (-4,29; -1,84; 0,23; 3,08)	10 (24,4%)	35	-0,68 (1,54)	-0,60 (-4,29; -1,63; 0,23; 3,08)	7 (20,0%)	6	-1,25 (1,76)	-1,23 (-3,08; -3,01; 0,41; 0,68)	3 (50,0%)	0,5583
Letzte Messung	41	-0,65 (1,65)	-0,08 (-4,97; -1,66; 0,39; 3,06)	7 (17,1%)	35	-0,55 (1,48)	-0,08 (-3,60; -1,66; 0,39; 3,06)	5 (14,3%)	6	-1,26 (2,53)	-0,34 (-4,97; -3,77; 0,90; 0,96)	2 (33,3%)	0,8402
Veränderung zur Baseline	41	0,11 (0,52)	0,15 (-1,89; -0,09; 0,31; 1,47)	–	35	0,13 (0,34)	0,12 (-0,83; -0,09; 0,30; 1,00)	–	6	-0,02 (1,16)	0,27 (-1,89; -0,76; 0,55; 1,47)	–	0,6341
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	41	1,71 (1,09)	1,63 (0,27; 0,96; 2,16; 4,89)	–	35	1,51 (0,93)	1,27 (0,27; 0,76; 2,13; 3,80)	–	6	2,91 (1,27)	2,30 (1,94; 1,94; 4,07; 4,89)	–	0,0136

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 97				Niemaals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 74				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Gewicht – Z-Scores													
Baseline	47	-0,36 (1,35)	-0,16 (-3,75; -1,33; 0,59; 2,67)	8 (17,0%)	34	-0,33 (1,36)	-0,14 (-3,75; -1,30; 0,47; 2,67)	5 (14,7%)	13	-0,45 (1,37)	-0,16 (-2,83; -1,67; 0,59; 0,88)	3 (23,1%)	0,9058
Letzte Messung	47	-0,84 (1,94)	-0,55 (-6,78; -1,76; 0,49; 2,73)	9 (19,1%)	34	-0,41 (1,41)	-0,49 (-4,01; -1,22; 0,45; 2,73)	3 (8,8%)	13	-1,97 (2,66)	-1,76 (-6,78; -4,00; 0,92; 1,38)	6 (46,2%)	0,0811
Veränderung zur Baseline	47	-0,48 (1,38)	-0,08 (-4,70; -0,59; 0,23; 3,05)	-	34	-0,08 (0,44)	-0,06 (-1,70; -0,27; 0,19; 0,78)	-	13	-1,52 (2,26)	-2,23 (-4,70; -2,59; 0,45; 3,05)	-	0,0465
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	47	2,35 (2,08)	1,94 (0,27; 1,01; 2,60; 11,23)	-	34	1,54 (0,92)	1,35 (0,27; 0,82; 2,13; 3,80)	-	13	4,46 (2,74)	4,07 (1,94; 2,49; 5,88; 11,23)	-	0,0001
BMI – Z-Scores													
Baseline	41	0,14 (0,98)	0,18 (-2,01; -0,50; 0,85; 2,18)	1 (2,4%)	34	0,24 (0,92)	0,22 (-1,48; -0,44; 0,88; 2,18)	0 (0,0%)	7	-0,36 (1,18)	-0,25 (-2,01; -1,37; 0,70; 1,11)	1 (14,3%)	0,2742

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 97				Niemand mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 74				Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23				p-Wert ^a
	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	n	Mittelwert (SD)	Median (Min; Q1; Q3; Max)	< 3. Perzentil, n (%)	
Letzte Messung	41	-0,04 (1,22)	0,09 (-3,25; -0,81; 0,72; 2,34)	4 (9,8%)	34	-0,02 (1,08)	0,06 (-2,38; -0,81; 0,66; 2,34)	2 (5,9%)	7	-0,14 (1,89)	0,64 (-3,25; -2,06; 1,29; 1,95)	2 (28,6%)	0,6798
Veränderung zur Baseline	41	-0,18 (0,86)	-0,11 (-3,00; -0,43; 0,16; 2,02)	-	34	-0,26 (0,61)	-0,14 (-3,00; -0,43; 0,07; 0,41)	-	7	0,21 (1,65)	0,18 (-2,11; -1,81; 1,59; 2,02)	-	0,1734
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	41	1,74 (1,07)	1,63 (0,27; 0,96; 2,16; 4,89)	-	34	1,54 (0,92)	1,35 (0,27; 0,82; 2,13; 3,80)	-	7	2,70 (1,27)	2,03 (1,50; 1,94; 4,07; 4,89)	-	0,0234

a: p-Werte wurden durch den Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt.

In Tabelle 4-167 sind die Z-Scores für die Größe, das Gewicht und den BMI von behandelten und unbehandelten Patienten unter 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung für die europäischen Patienten des Registers ALX-HPP-501 dargestellt.

Der Z-Score für die Größe der mit AA behandelten Patienten betrug zur Baseline im Mittel $-1,25$ (SD = 1,76, Median = $-1,23$). Damit waren die mit AA behandelten Patienten zur Baseline kleiner als gesunde Gleichaltrige. Der Z-Score für die Größe der niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten lag zur Baseline im Mittel mit $-0,68$ (SD = 1,54, Median = $-0,60$) innerhalb des normalen Bereichs gesunder Gleichaltriger. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der Z-Score für die Größe zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline mit durchschnittlich $-1,26$ (SD = 2,53, Median = $-0,34$) nahezu konstant. Auch bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der Mittelwert zur letzten Messung mit $-0,55$ (SD = 1,48, Median = $-0,08$) nahezu konstant, sodass die Körpergröße dieser Patienten weiterhin im Normbereich lag.

Der Z-Score für das Gewicht der mit AA behandelten Patienten entsprach zur Baseline im Mittel mit $-0,45$ (SD = 1,37, Median = $-0,16$) etwa dem Z-Score der niemals mit AA behandelten Patienten mit $-0,33$ (SD = 1,36, Median = $-0,14$). Damit lag das Gewicht in beiden Patientengruppen zur Baseline im normalen Bereich gesunder Gleichaltriger. Zur letzten Messung verringerte sich der Z-Score des Gewichts bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel im Vergleich zur Baseline um $-1,52$ (SD = 2,26, Median = $-2,23$) auf $-1,97$ (SD = 2,66, Median = $-1,76$) und blieb bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich $-0,41$ (SD = 1,41, Median = $-0,49$) nahezu konstant. Der Unterschied zwischen den Patientengruppen in der Veränderung des Z-Scores relativ zur Baseline war statistisch signifikant ($p = 0,0465$). Somit war bis zur letzten Messung bei den mit AA behandelten Patienten eine Verringerung des Gewichts im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu beobachten, während das Gewicht der niemals mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen unverändert blieb.

Der Z-Score des BMI war zur Baseline im Mittel bei den mit AA behandelten Patienten mit $-0,36$ (SD = 1,18, Median = $-0,25$) vergleichbar mit den niemals mit AA behandelten Patienten mit $0,24$ (SD = 0,92, Median = $0,22$). In beiden Patientengruppen lag der Z-Score des BMI im Normbereich gesunder Gleichaltriger. Zur letzten Messung veränderte sich im Vergleich zur Baseline dieser Z-Score bei den mit AA behandelten bzw. niemals mit AA behandelten Patienten im Mittel um $0,21$ (SD = 1,65, Median = $0,18$) auf $-0,14$ (SD = 1,89, Median = $0,64$) bzw. um $-0,26$ (SD = 0,61, Median = $-0,14$) auf $-0,02$ (SD = 1,08, Median = $0,06$). Damit waren in beiden Patientengruppen bis zur letzten Messung nur geringfügige Veränderungen des BMI im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu beobachten und der BMI lag auch zur letzten Messung weiterhin im normalen Bereich gesunder Gleichaltriger.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt waren bei Patienten unter 18 Jahren sowohl im globalen als auch im europäischen im Kollektiv des Registers ALX-HPP-501 zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten Beeinträchtigungen des Wachstums, insbesondere der Körpergröße zu beobachten, während die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ein Wachstum im Normbereich gesunder Gleichaltriger aufwiesen. In beiden Patientenkollektiven waren bis zur letzten Messung, bezogen auf den alters- und geschlechtsadaptierten Z-Score, nur geringfügige Veränderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

des Wachstums im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Lediglich hinsichtlich des Gewichts der europäischen, unter 18-jährigen, mit AA behandelten Patienten zeigte sich eine Verschlechterung im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

ALX-HPP-502

Tabelle 4-168: Körpergröße (Z-Werte) zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – ALX-HPP-502

Tatsächliche Körpergröße (Z-Werte) ^a							
Statistik	Baseline ^b	Monat 12 ^b	Monat 24 ^b	Monat 36 ^b	Monat 48 ^b	Monat 72 ^b	Letzte Messung ^b
n	32	11	14	15	11	7	32
MW (SD)	-1,07 (1,286)	-1,67 (1,187)	-1,67 (1,241)	-0,68 (1,191)	-1,16 (1,063)	-0,98 (1,238)	-1,10 (1,264)
Median	-0,86	-1,35	-1,50	-0,59	-1,25	-1,42	-0,92
Min; Max	-4,9; 2,6	-4,6; -0,5	-5,0; -0,1	-3,2; 2,0	-3,2; 0,5	-1,7; 1,8	-4,9; 1,8
Veränderung zur Baseline (Z-Werte)							
n	Nicht zutreffend	11	14	15	11	7	32
MW (SD)	Nicht zutreffend	-0,04 (0,235)	-0,12 (0,309)	0,06 (0,458)	0,05 (0,410)	-0,22 (0,389)	-0,03 (0,515)
Median	Nicht zutreffend	-0,03	-0,13	-0,02	-0,06	-0,24	-0,05
Min, Max	Nicht zutreffend	-0,4; 0,3	-0,7; 0,5	-0,6; 0,9	-0,5; 1,0	-0,8; 0,2	-1,3; 1,1
p-Wert ^c	Nicht zutreffend	0,6377	0,1531	0,8904	0,9658	0,2188	0,6344
<p>a: Z-Scores für die Größe basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts.</p> <p>b: Baseline war definiert als die erste dokumentierte Messung der Körpergröße, die innerhalb eines Alters von 5 bis 15 Jahren für jeden Patienten extrahiert werden konnte. Die Monate geben die Zeitspanne zwischen Baseline und Post-Baseline Zeitpunkten wieder.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem nicht-parametrischen Vorzeichentest um zu testen, ob der durchschnittliche Z-Score zu jedem Zeitintervall von 0 abweicht.</p>							

Die Patienten wiesen zur Baseline einen mittleren Z-Wert der Körpergröße von -1,07 (SD = 1,29, Median = -0,86) auf (siehe Tabelle 4-168). Dabei reichten die Z-Werte zur Baseline von -4,9 bis 2,6. Der Minimalwert von -4,9 deckt sich mit den Manifestationen der HPP, die in schwerwiegenden Wachstumsverzögerungen, inkl. schwerer Rachitis und Gedeihstörungen, münden können. Es konnten zu keinem Zeitpunkt wesentliche Veränderungen der Z-Werte der Körpergröße festgestellt werden. Zum letzten Messzeitpunkte lag der Z-Wert im Mittel bei -1,10 (SD = 1,26, Median = -0,92).

Tabelle 4-169: Körpergewicht (Z-Werte) zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – ALX-HPP-502

Tatsächliches Gewicht (Z-Werte)^a							
Statistik	Baseline^b	Monat 12^b	Monat 24^b	Monat 36^b	Monat 48^b	Monat 72^b	Letzte Auswertung^b
n	32	10	14	15	11	8	32
MW (SD)	-1,15 (1,410)	-2,10 (1,604)	-1,63 (1,567)	-0,93 (1,923)	-1,14 (1,672)	-1,61 (2,187)	-1,00 (1,667)
Median	-0,86	-1,41	-1,11	-0,48	-1,12	-1,72	-0,98
Q1, Q3	-1,45; -0,49	-3,33; -0,93	-1,91; -0,60	-1,55; -0,13	-1,66; -0,02	-2,08; -0,87	-1,62; -0,06
Min; Max	-5,0; 2,1	-5,3; -0,7	-5,5; -0,0	-5,4; 2,2	-5,1; 1,6	-5,7; 2,1	-5,7; 2,1
Veränderung zur Baseline (Z-Werte)							
n	Nicht zutreffend	10	14	15	11	8	32
MW (SD)	Nicht zutreffend	-0,11 (0,360)	-0,04 (0,518)	0,09 (0,642)	0,03 (0,500)	-0,16 (0,589)	0,15 (0,685)
Median	Nicht zutreffend	-0,09	-0,08	-0,02	0,14	-0,27	0,12
Q1, Q3	Nicht zutreffend	-0,30; 0,02	-0,35; 0,31	-0,50; 0,44	-0,42; 0,52	-0,40;-0,02	-0,31; 0,60
Min; Max	Nicht zutreffend	-0,6; 0,6	-0,8; 1,3	-0,7; 1,3	-0,8; 0,7	-1,0; 1,1	-1,0; 1,9
p-Wert ^c	Nicht zutreffend	0,2324	0,5830	1,0000	0,7646	0,2500	0,4520
<p>a: Z-Scores für die Größe basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts.</p> <p>b: Baseline war definiert als die erste dokumentierte Messung des Körpergewichts, die innerhalb eines Alters von 5 bis 15 Jahren für jeden Patienten extrahiert werden konnte. Die Monate geben die Zeitspanne zwischen Baseline und Post-Baseline Zeitpunkten wieder.</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf einem nicht-parametrischen Vorzeichentest um zu testenn, ob die durchschnittliche Z-Score zu jedem Zeitintervall von 0 abweicht.</p>							

Der durchschnittliche Z-Wert des Körpergewichts lag zur Baseline bei -1,15 (SD = 1,41, Median = -0,86) (siehe Tabelle 4-169). Dabei reichten die Werte von -5,0 bis 2,1. Damit zeigten sich zur Baseline auch anhand des Körpergewicht Beeinträchtigungen beim Wachstum der Patienten. Auch konnten im Beobachtungszeitraum keine wesentlichen Veränderungen der Z-Werte festgestellt werden.

4.3.2.3.4 Verbesserung der Knochenmineralisierung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-170: Operationalisierung von Verbesserung der Knochenmineralisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	<p>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</p> <p>Zur Einschätzung der Verbesserung der Rachitissymptome wurde die Ratingskala Radiographic Global Impression of Change (RGI-C; 7-stufige Ordinalskala) verwendet. Die RGI-C bewertet Veränderungen der HPP-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -3: starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis, • -2: mittelstarke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis, • -1: minimale Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis, • 0: keine Veränderung, • +1: minimale Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis, • +2: deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis, • +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis <p>Die zentrale Begutachtung der Röntgenbilder erfolgte unabhängig durch jeweils drei Radiologen und war verblindet mit Ausnahme der Begutachtung zu Studienbeginn.</p> <p>Jeder Gutachter bestimmte anhand der Post-Baseline-Aufnahmen im Vergleich zu den Baseline-Aufnahmen den RGI-C-Score für jeden Messzeitpunkt. Der Mittelwert der drei Gutachten wurde für jede Bewertung der Röntgenbilder als Gesamtergebnis berichtet. Für Patienten, für die nur eine oder zwei Bewertungen vorlagen, wurde jeweils der Mittelwert der verfügbaren RGI-C-Scores verwendet.</p>
<p>ENB-002-08</p> <p>ENB-003-08</p>	<p>Röntgenaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Auswerter bekamen paarweise Bilder für jeden Patienten von jedem Bewertungszeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter waren hinsichtlich der Patienten verblindet. Die Auswerter wussten, welche radiographische Aufnahme des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich des folgenden Zeitpunktes verblindet. Die Auswerter wussten nichts über die Auswertungen der jeweils anderen. Die Zeitpunkte waren hier: Baseline; nach 4, 12 und 24 Wochen und in der Extensionsstudie ENB-003: nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate (mit Ausnahme der Monate 42, 54).</p> <p>Zusätzlich zur Bestimmung des RGI-C bewerteten radiologische Gutachter die Röntgenaufnahmen hinsichtlich der Veränderung folgender Manifestationszeichen in vier Kategorien („zur Baseline nicht vorhanden“, „verringert“, „unverändert“ oder „erhöht“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge, • metaphysäre Auftreibung, • Irregularität der provisorischen Verkalkungszone, • metaphysäre Radioluzenzen, • metadiaphysäre Sklerose, • Osteopenie, • metadiaphysäre Popcorn-artige Verkalkungen, • Demineralisierung der distalen Metaphyse, • quer verlaufendes subphyseales strahlentransparentes Band und „Zungen“ von

Radioluzenz.

Die Ergebnisse dieser Bewertung wurden deskriptiv zusammengefasst.

Primäre Wirksamkeitsanalyse

Die Mittelwerte der RGI-C-Bewertungen der drei Radiologen wurden zunächst mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Ein nicht-parametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (unter Anwendung eines 2-seitigen alpha von 0,05) wurde zur statistischen Analyse der Ergebnisse angewendet, um zu testen, ob der Median zum Zeitpunkt Woche 24 signifikant von 0 verschieden war. Bei einem positiven Median-RGI-C-Score und einem p-Wert < 0,05 wurde eine signifikant positive Veränderung zur Baseline angenommen. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden durch die Werte der jeweils letzten verfügbaren Messung ersetzt. Für Patienten ohne Post-Baseline-Daten wurde keine Veränderung (RGI-C = 0) angenommen.

Außerdem wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Dabei galt ein Patient als Responder, wenn der Mittelwert der drei RGI-C-Bewertungen zum Zeitpunkt Woche 24 ≥ 2 war. Die Anzahl und der Anteil an Respondern wurde mit dem 95 %-KI (via Clopper-Pearson-Methode berechnet) dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode (*last observation carried forward*) imputiert. Patienten, für die in Woche 24 keine Daten vorlagen, galten als Non-Responder. Diese Analyse wurde mit den Daten der letzten verfügbaren Messung wiederholt.

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Die RGI-C-Scores wurden für alle Post-Baseline-Messzeitpunkte wie in der primären Wirksamkeitsanalyse dargestellt.

Außerdem wurde ein REML (*restricted maximum likelihood*)-basiertes gemischtes Modell für wiederholte Messungen für die Daten angewandt, um den RGI-C für jeden Zeitpunkt zu schätzen und zu testen, ob der RGI-C von 0 verschieden war.

ENB-010-10

Röntgenaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Auswerter bekamen paarweise Bilder für jeden Patienten von jedem Bewertungszeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter waren hinsichtlich der Patienten verblindet. Die Auswerter wussten, welche radiographische Aufnahme des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich des folgenden Zeitpunktes verblindet. Die Auswerter wussten nichts über die Auswertungen der jeweils anderen. Die Zeitpunkte der Messungen waren Baseline sowie nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten.

Zusätzlich zur Bestimmung des RGI-C bewerteten radiologische Gutachter die Röntgenaufnahmen hinsichtlich der Veränderung folgender Manifestationszeichen in vier Kategorien („zur Baseline nicht vorhanden“, „verringert“, „unverändert“ oder „erhöht“):

- sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge,
- metaphysäre Auftreibung,
- Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,
- metaphysäre Radioluzenzen,
- metadiaphysäre Sklerose,
- Osteopenie,
- metadiaphysäre Popcorn-artige Verkalkungen,
- Demineralisierung der distalen Metaphyse,
- quer verlaufendes subphyseales strahlentransparentes Band und „Zungen“ von Radioluzenz.

Die Ergebnisse dieser Bewertung wurden deskriptiv zusammengefasst.

Primäre Wirksamkeitsanalyse

Die Analyse betrachtete die RGI-C-Scores zum Zeitpunkt Woche 24. Die Daten wurden zunächst deskriptiv zusammengefasst. Außerdem wurden die Anzahl sowie der Anteil an Patienten mit RGI-C-Scores in einem bestimmten Intervall berechnet. Fehlende Werte zu

Woche 24 wurden durch die Werte der jeweils letzten verfügbaren Messung ersetzt. Für Patienten ohne Post-Baseline-Daten wurde keine Veränderung (RGI-C = 0) angenommen. Ein nicht-parametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde zur Analyse der Ergebnisse angewendet, um zu testen, ob der Median zum Zeitpunkt Woche 24 signifikant von 0 verschieden war.

Außerdem wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Dabei galt ein Patient als Responder, wenn der Mittelwert der drei RGI-C-Bewertungen zum Zeitpunkt Woche 24 ≥ 2 war. Die Anzahl und der Anteil an Respondern wurde mit dem 95 %-KI (via Clopper-Pearson-Methode berechnet) dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode (*last observation carried forward*) imputiert. Patienten, für die in Woche 24 keine Daten vorlagen, galten als Non-Responder.

Im Zuge des EMA Marketing Authorisation Application-Prozesses wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse zusätzlich für den Messzeitpunkt Woche 48 durchgeführt.

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Die RGI-C-Scores wurden für alle Post-Baseline-Messzeitpunkte wie in der primären Wirksamkeitsanalyse dargestellt. Es wurde jedoch keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

Außerdem wurde ein REML (*restricted maximum likelihood*)-basiertes gemischtes Modell für wiederholte Messungen für die Daten angewandt, um den RGI-C für jeden Zeitpunkt zu schätzen und zu testen, ob der RGI-C von 0 verschieden war.

ENB-006-09

Röntgenaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Auswerter

ENB-008-10

bekamen paarweise Bilder für jeden Patienten von jedem Bewertungszeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter waren hinsichtlich der Patienten verblindet. Die Auswerter wussten, welche radiographische Aufnahme des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich des folgenden Zeitpunktes verblindet. Die Auswerter wussten nichts über die Auswertungen der jeweils anderen.

Die Messzeitpunkte waren zur Baseline sowie nach 6, 12 und 24 Wochen und anschließend in der Extensionsstudie ENB-008-10 nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate.

Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden auch von den historischen Kontrollpatienten der Studie ENB-006-09 bezogen. Die Röntgenbilder wurden den Auswertern ebenfalls zur Verfügung gestellt, so dass diese auch hinsichtlich der Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe verblindet waren.

Primäre Wirksamkeitsanalyse

Die primäre Wirksamkeitsanalyse bezog sich auf die Veränderung der Schwere der Rachitis anhand der RGI-C-Scores in Woche 24 (ENB-006-09) und Woche 48 (ENB-008-10). Für die historischen Kontrollen wurden jeweils Röntgenaufnahmen bewertet, die in einem ungefähren Abstand von 24 Wochen gemacht worden waren. Eine zusätzliche explorative Analyse wurde für die Daten in Woche 96 durchgeführt, in der die RGI-C-Scores der AA behandelten Patienten mit den Scores der historischen Kontrollgruppe verglichen wurden.

Für die beiden Behandlungsgruppen und die kombinierte Behandlungsgruppe sowie für die historische Kontrollgruppe wurden die RGI-C-Daten zunächst deskriptiv zusammengefasst. Der Medianwert der RGI-C-Scores wurden zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe mithilfe eines Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Außerdem wurde der Mittelwertsunterschied zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe mittels der Hodges-Lehmann-Sen-Methode statistisch geschätzt und das jeweilige 95 %-KI (Moses-KI) wurde berechnet.

Innerhalb jeder Gruppe und für die kombinierte Behandlungsgruppe wurde ein nichtparametrischer Vorzeichentest verwendet, um zu testen, ob der Medianwert der RGI-C-Scores von 0 verschieden war. Zudem wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit einem bestimmten mittleren RGI-C-Score für verschiedene Intervalle dargestellt. Für die primäre Analyse wurde ein Wilcoxon-Rangsummentest unter der Verwendung eines zweiseitigen Alphas von 0,05 und der exakten Methode der Bestimmung des p-Wertes

	<p>angewendet. Wenn $p < 0,05$ und der Hodges-Lehman-Sen-Schätzer zum Vorteil von AA ausfiel, wurde Überlegenheit gegenüber des historischen Krankheitsverlaufs angenommen.</p> <p>Wenn dieser initiale Test signifikant war, wurde der RGI-C-Score innerhalb jeder Gruppe und für die kombinierte Behandlungsgruppe mit einem seriellen Ansatz mit folgender Reihenfolge bewertet: kombinierte Behandlungsgruppe, Behandlungsgruppe mit 3 mg/kg, Behandlungsgruppe mit 2 mg/kg. Wenn der p-Wert des Vorzeichentests $< 0,05$ und der Medianwert der RGI-C-Scores der jeweiligen Gruppe positiv war, wurde für die jeweilige Gruppe eine signifikante Veränderung zur Baseline angenommen. Sobald ein Test in der Reihenfolge nicht signifikant war, so wurden die verbleibenden Tests ebenfalls als nicht signifikant angenommen. Dennoch wurden alle p-Werte berichtet. Die primäre Analyse wurde für das PP-Set wiederholt.</p> <p>Außerdem wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Dabei galt ein Patient als Responder, wenn der Mittelwert der drei RGI-C-Bewertungen zum jeweiligen Zeitpunkt ≥ 2 war. Für das FA-Set wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern berechnet. Der prozentuale Anteil an Respondern in der kombinierten Behandlungsgruppe wurde mit dem Anteil an Respondern in der historischen Kontrollgruppe verglichen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) imputiert. Die Analyse wurde jedoch wiederholt mit der Kategorisierung von Patienten mit fehlenden Daten als Non-Responder.</p> <p>Die Ergebnisse über die Zeit wurden mithilfe eines linearen gemischten Modells zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe verglichen. Es wurden die geschätzte Differenz sowie deren 95 %-KI ermittelt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die RGI-C-Scores wurden für jeden Messzeitpunkt dargestellt. Die Darstellung der Daten entspricht der primären Analyse unter Ausschluss der historischen Kontrollen und wurde für das FA-Set und das PP-Set durchgeführt.</p> <p>Außerdem wurde ein REML (<i>restricted maximum likelihood</i>)-basiertes gemischtes Modell für wiederholte Messungen für die Daten angewandt, um den RGI-C für jeden Zeitpunkt zu schätzen und zu testen, ob der RGI-C von 0 verschieden war. Der sich aus der Analyse ergebende Schätzer, die 95 %-KIs sowie die p-Werte wurden ermittelt.</p>
ALX-HPP-502	<p>Historische Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden gemäß der Protokollanforderungen bezogen. Es wurden die Sets der Aufnahmen mit den nachfolgenden Aufnahmen verglichen, bei mehreren Follow up-Aufnahmen, wurde das Set verwendet, das dem 24 Wochen-Abstand am nächsten war. Die Aufnahmen durften hier nicht mehr als 2 Jahre auseinander liegen. Die Röntgenbilder wurden unabhängig von drei zentralen pädiatrischen Radiologen bewertet. Die Auswerter bekamen paarweise Bilder für jeden Patienten von jedem Bewertungszeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter waren hinsichtlich der Patienten verblindet. Die Auswerter wussten, welche radiographische Aufnahme des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich des folgenden Zeitpunktes verblindet. Die Auswerter wussten nichts über die Auswertungen der jeweils anderen.</p>
Rickets Severity Scale (RSS)	
	<p>Die Rickets Severity Scale (RSS) wurde eingesetzt, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0–10 zu bewerten.</p> <p>Die RSS wurde ursprünglich zur Bewertung der ernährungsbedingten Rachitis entwickelt und berücksichtigt das Ausmaß des metaphysären Ausfransens und der Becherung an Knien und Handgelenken sowie den Anteil der betroffenen Wachstumsplatte. Der Gesamtscore setzt sich aus dem Handgelenks-Score (maximal 4 Punkte) und dem Knie-Score (maximal 6 Punkte) zusammen. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.</p>
ENB-002-08 ENB-003-08	<p>Röntgenaufnahmen des Skeletts, die gemäß der Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von einem zentralen Gutachter bewertet, der die RSS entwickelt hat. Dem Gutachter wurden die Aufnahmen des Patienten zu jedem Messzeitpunkt in einer zufälligen</p>

	<p>Reihenfolge präsentiert. Der Gutachter war hinsichtlich des Patienten und des Zeitpunktes der Aufnahme verblindet, nur die Bewertung des Zeitpunkts Baseline erfolgte unverblindet.</p> <p>Die Messzeitpunkte waren hier wie bei der RGI-C-Messung: Baseline sowie nach 4, 12 und 24 Wochen und in der Extensionsstudie ENB-003: nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate (mit Ausnahme der Monate 42, 54).</p> <p>Die RSS-Scores wurden für jeden Messzeitpunkt ermittelt und die jeweilige Veränderung zur Baseline berechnet. Diese Werte wurden schließlich wie für den Parameter RGI-C beschrieben ausgewertet.</p>
ENB-010-10	<p>Röntgenaufnahmen des Skeletts, die gemäß der Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von einem zentralen Gutachter bewertet, der die RSS entwickelt hat. Dem Gutachter wurden die Aufnahmen des Patienten zu jedem Messzeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Der Gutachter war hinsichtlich des Patienten und des Zeitpunktes der Aufnahme verblindet.</p> <p>Die Messzeitpunkte waren hier wie bei der RGI-C-Messung: Baseline sowie nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten. Die RSS-Scores wurden für jeden Messzeitpunkt ermittelt und die jeweilige Veränderung zur Baseline berechnet. Diese Werte wurden schließlich wie für den Parameter RGI-C beschrieben ausgewertet.</p>
ENB-006-09 ENB-008-10	<p>Röntgenaufnahmen des Skeletts, die gemäß der Protokollanforderungen angefertigt wurden, wurden unabhängig von einem zentralen Gutachter bewertet, der die RSS entwickelt hat. Dem Gutachter wurden die Aufnahmen des Patienten zu jedem Messzeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Der Gutachter war hinsichtlich des Patienten und des Zeitpunktes der Aufnahme verblindet.</p> <p>Die Messzeitpunkte waren zur Baseline sowie nach 6, 12 und 24 Wochen und anschließend in der Extensionsstudie ENB-008-10 nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate.</p> <p>Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden auch von den historischen Kontrollpatienten der Studie ENB-006-09 bezogen. Die Röntgenbilder wurden dem Gutachter ebenfalls zur Verfügung gestellt, so dass dieser auch hinsichtlich der Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe verblindet war.</p> <p>Die Veränderungen des RSS-Scores im Vergleich zur Baseline wurde für jeden Messzeitpunkt berechnet und wurden für jede Behandlungsgruppe sowie für die historische Kontrollgruppe zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline im RSS-Score wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurde der Mittelwertsunterschied zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe mittels der Hodges-Lehmann-Sen-Methode statistisch geschätzt und das jeweilige 95 %-KI (Moses-KI) wurde berechnet.</p> <p>Innerhalb jeder Gruppe und für die kombinierte Behandlungsgruppe wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für eine Stichprobe verwendet, um zu testen, ob die Veränderung der RSS-Scores relativ zur Baseline von 0 verschieden war.</p> <p>Außerdem wurde ein REML (<i>restricted maximum likelihood</i>)-basiertes gemischtes Modell für wiederholte Messungen für die Daten angewandt, um die Veränderung des RSS-Scores relativ zur Baseline für jeden Zeitpunkt zu schätzen und zu testen, ob diese Veränderung von 0 verschieden war. Der sich aus der Analyse ergebende Schätzer, die 95 %-KIs sowie die p-Werte wurden ermittelt.</p>
ALX-HPP-502	<p>Historische Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden gemäß der Protokollanforderungen bezogen. Die Röntgenbilder wurden unabhängig von einem Auswerter, der die RSS entwickelt hat, bewertet. Der Auswerter bekam paarweise Bilder für jeden Patienten von jedem Bewertungszeitpunkt in einer zufälligen Reihenfolge vorgelegt. Die Auswerter war hinsichtlich der Patienten-ID und des Messzeitpunktes verblindet. Die Zeitpunkte der Messungen entsprachen denen der RGI-C-Aufnahmen.</p>
Knochenbiopsie	
ENB-006-09 ENB-008-10	<p>Tetracyclin-markierte transiliakale Beckenkammbiopsie-Proben wurden zum Zeitpunkt Baseline und in Woche 24 durchgeführt. Die Proben wurden vor der Verabreichung der Studienmedikation entnommen. Die Proben wurden von einem zentralen Labor ausgewertet.</p> <p>Der Sponsor hat die paarweisen transiliakalen Beckenkammbiopsien bei den Patienten nach einem standardisierten Protokoll entnommen, wie es in dem Handbuch „Biomaterials</p>

	<p>Characterization and Quantitative Histomorphometry Core Laboratory“ (Mayo Klinik) in Verbindung mit den bei Hodges 1986 beschriebenen Verfahren sowie in dem Handbuch „Transiliakale Beckenkammbiopsie“ (Shriner’s Hospital) ausgeführt ist. Das Tetracyclin zur Markierung der Knochen wurde jedem Patienten in der Dosierung 15 bis 20 mg/kg/Tag vor der Durchführung der Knochbiopsie verabreicht. Entsprechend der in den Leitfäden beschriebenen standardisierten Verfahren zur Durchführung der Knochenbiopsie sowie der individuellen Studienprotokolle, mussten die Tetracyclin-Tabletten über zwei drei-Tages-Perioden (im Abstand von mind. 10 Tagen) eingenommen werden, beginnend 21 Tage vor der Visite, an der die Knochenbiopsie durchgeführt wurde. Eine histomorphometrische Analyse der Biopsie-Proben wurde in der Mayo Klinik (Rochester, MN) und in der genetischen Abteilung des Shriner’s Hospital in Montreal, CA, durchgeführt. Alle gemessenen Parameter wurden aus dieser primären Untersuchung unter Verwendung von Standardformularen abgeleitet. Die Messungen wurden auf einer Vergrößerung von 100x bis 200x durchgeführt. Alle Analysen wurden mittels einer digitalisierten Tabelle mit der Osteomeasure®-Software durchgeführt (Osteometrics, Atlanta, GA, USA).</p> <p>Die Biopsien wurden verwendet, um mit HPP assoziierte Mineralisierungsdefekte anhand der folgenden histomorphometrischen Parameter zu charakterisieren: Osteoiddicke (O.Th), Zeit zwischen der Osteoidformation und -mineralisation (<i>Mineralization lag time</i>, MLT), Knochenvolumen (BV/TV), Osteoidvolumen (OV/BV), Osteoidoberfläche (OS/BS), einfach markierte Oberfläche (<i>Single-label surface</i>, sL.S/BS), doppelt markierte Oberfläche (<i>Double-label surface</i>, dL.S/BS), Appositionsrate (MAR), Knochenformationsrate (oberflächenbasiert, BFR/BS), Knochenformationsrate (volumenbasiert, BFR/BV), adjustierte Appositionsrate (Aj.AR).</p> <p>Die Veränderung jedes Parameters in Woche 24 relativ zur Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe und die kombinierte Behandlungsgruppe berechnet. Soweit die Daten verfügbar waren, wurden die Rohdaten sowie der dem jeweiligen Rohwert entsprechende prozentuale Anteil des Mittelwertes einer gesunden Vergleichsgruppe angegeben (80, 81). Der prozentuale Anteil wurde wie folgt berechnet: (Rohwert/Mittelwert der gesunden Vergleichsgruppe) * 100.</p> <p>Ein t-Test für eine Stichprobe wurde verwendet, um statistisch zu testen, ob die Veränderung zur Baseline von 0 verschieden war. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Datenanalyse erneut für Patienten durchgeführt, die keine Supplementierung von Vitamin D hatten.</p>
	<p>Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)</p>
<p>ENB-006-09 ENB-008-10</p>	<p>Zur Beurteilung der Knochenmineralisierungsdichte und des Knochengehalts wurde eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) durchgeführt. Vor der DXA-Messung wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Schwangere Studienteilnehmerinnen waren von der Messung ausgeschlossen. DXA wurde zum Zeitpunkt Baseline und nach 24 Wochen in Studie ENB-006-09 und zum Zeitpunkt Baseline, nach 48 Wochen und alle 6 Monate im Laufe der Studie ENB-008-10 durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden die absoluten Werte des Knochenmineralgehalts im gesamten Körper. Für jeden Messzeitpunkt wurde die Veränderung zur Baseline berechnet und mittels t-Test für eine Stichprobe statistisch gegen 0 getestet.</p>
<p>EmPATH Y</p>	<p><u>Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)</u></p> <p>Zur Beurteilung der Knochenmineralisierungsdichte und des Knochengehalts wurde eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) der Lendenwirbelsäule, Gesamtfemur und des Femurhalses durchgeführt. Die DXA-Messung wurde zur Baseline, nach 6 und nach 12 Monaten durchgeführt. Die T-Werte der DXA-Messung wurden deskriptiv dargestellt. Der T-Wert gibt die Anzahl an Standardabweichungen in der Knochenmineraldichte im Vergleich zu gesunden und geschlechtsgleichen, 30-jährigen Menschen an (172). Ab einem T-Wert von < -1 spricht man von Osteopenie, ab einem T-Wert von < -2,5 von Osteoporose. Für den T-Wert der Lendenwirbelsäule wurde die Veränderung des T-Werts zur Baseline sowie zwischen verschiedenen Zeitpunkten mit einem t-Test für verbundene Stichproben untersucht. Für die T-Werte des Gesamtfemurs und des Femurhalses wurden aufgrund der geringen Fallzahl keine statistischen Tests durchgeführt.</p>
	<p>Panorama-Röntgenaufnahmen und Zahnverlust</p>

ENB-006-09/ENB-008-10	Zur Bewertung der Osteopenie im Kiefer wurden Panorex-Röntgenaufnahmen zum Zeitpunkt Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 gemacht und lokal bewertet. Es wurde keine systematische statistische Analyse vorgenommen. Stattdessen wurden die Daten als Listing präsentiert.
Frakturen/Pseudofrakturen	
ALX-HPP-501	<p>Die Anzahl der Patienten mit Frakturen und Pseudofrakturen sowie die Anzahl der Frakturen und Pseudofrakturen pro Patient wurden zur Baseline und zur letzten Messung erfasst und eingeteilt nach der Lokation der Fraktur/Pseudofraktur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schädel • Wirbelsäule • Rippen • Beckenknochen • Oberarmknochen • Elle • Speiche • Oberschenkelknochen • Wadenbein/Schienbein • Andere Knochen der unteren Extremitäten (einschließlich Knöchel, andere Knochen des Fußes, Kniescheibe und Mittelfußknochen) • Lange Knochen der oberen Extremitäten (einschließlich Speiche, Oberarmknochen und Elle) • Andere Knochen der oberen Extremitäten (einschließlich Ellbogen, Hand, Speiche, Handgelenk und Schulter) • Andere (z.B. Schlüsselbein, Knochen des Schädels und Gesichts, Beckenknochen, Rippe, Schulterblatt, Schädel und Brustbein) <p>Dabei wurden für den Zeitpunkt Baseline bei mit AA behandelten Patienten alle in der Vorgeschichte bis zur Baseline aufgetretenen Frakturen/Pseudofrakturen berücksichtigt. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten wurden alle in der Vorgeschichte bis einen Monat nach der Baseline aufgetretenen Frakturen/Pseudofrakturen berücksichtigt.</p> <p>Des Weiteren wurde die Anzahl an Patientenjahren (pro 100 Patientenjahre) angegeben. Diese ist definiert als die Summe des Zeitraumes von Baseline bis zur letzten Messung oder zum ersten Auftreten einer Fraktur über die gesamte Studienpopulation hinweg und wurden wie folgt berechnet:</p> $\text{Patientenjahre} = \left(\sum ((\text{Min}(\text{„Letzte Messung“}; \text{„Datum der ersten Fraktur“}) - \text{„Baseline“}) + 1) / 365,25 \right) * 100$ <p>Außerdem wurde die Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre wie folgt berechnet: Anzahl an neuen Frakturen/Pseudofrakturen / Anzahl der Patientenjahre.</p> <p>Die Ergebnisse wurden für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA behandelte Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Patientengruppen wurden jeweils mit einem Wilcoxon-Rangsummentest zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verglichen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

erhobenen Endpunkt Verbesserung Knochenmineralisierung ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08

Primäre Wirksamkeitsanalyse

Veränderung der Rachitis-Schwere auf den Röntgenbildern des Skeletts von Baseline bis Woche 24

Tabelle 4-171: RGI-C-Scores in Woche 24 – FA-Set (ENB-002-08) und PP-Set

	Full Analysis Set (N = 11)	Per Protocol Set (N = 7)
Mittelwert (SD)	1,67 (0,856)	1,48 (1,034)
Median	2,00	2,00
Min; Max	0,00; 2,33	0,00; 2,33
p-Wert	0,0039	0,0625
RGI-C-Intervalle		
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
0 bis < 1, n (%)	2 (18,2)	2 (28,6)
1 bis < 2, n (%)	2 (18,2)	1 (14,3)
2 bis < 3, n (%)	7 (63,6)	4 (57,1)
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten. Die letzte nicht fehlende Auswertung vor der Woche 24 wurde für in die Analyse eingeschlossene Patienten verwendet, für die die Daten in Woche 24 fehlen. Patienten ohne Post-Baseline-Auswertungen wurden so imputiert, als hätten sie keine Veränderung aufgewiesen.		
p-Wert testet, ob der Median von 0 verschieden ist, basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test		

Die Studie hat ihr primäres Wirksamkeitsziel, die Verbesserung der Rachitis-Schwere gemessen anhand von radiographischen Aufnahmen des Skeletts mithilfe des RGI-C zum Zeitpunkt Woche 24, erreicht. Der mittlere RGI-C-Score FA-Sets betrug 1,67 (SD = 0,86, Median = 2,0) und war statistisch signifikant von 0 verschieden ($p = 0,0039$) (siehe Tabelle 4-171). Die RGI-C-Scores aller Studienteilnehmer lagen nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Intervall 0 bis unter 1 oder höher, sodass bei allen Patienten eine Rückbildung der mit HPP-assoziierten Rachitis zu sehen war. Die RGI-C-Scores der Mehrheit der Patienten des FA-Sets (7/11; 63,6 %) lag in Woche 24 im Intervall 2 bis unter 3, was mindestens auf eine deutliche

Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis im Vergleich zu den Baseline-Radiographien hindeutet.

Die Analyse der RGI-C-Scores des PP-Sets brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Der mittlere RGI-C-Score in Woche 24 betrug 1,48 (SD = 1,03, Median = 2,0). Die statistische Signifikanzschwelle wurde nur knapp verfehlt ($p = 0,0625$) (siehe Tabelle 4-171). Auch im PP-Set lagen die Werte aller Studienteilnehmer in Woche 24 im Intervall 0 bis unter 1 oder höher, sodass auch hier nach 24 Wochen Behandlung mit AA eine deutliche Verbesserung der Rachitis-Schwere zu sehen war. Dabei waren auch hier für die Mehrheit der Patienten des PP-Sets (4/7; 57,1 %) in Woche 24 RGI-C-Scores im Intervall 2 bis unter 3 zu verzeichnen.

Nach 24 Wochen Behandlung mit AA waren 7/11 (63,6 %) Patienten Responder (RGI-C von mindestens 2). Patient 002-02-01 hatte einen mittleren RGI-C-Score von 0 und wurde als Non-Responder eingestuft. Dieser Patient war sehr stark beeinträchtigt und hatte zur Baseline keine sichtbaren Knochen im Röntgenbild. Für Patient 002-03-01 lagen keine Post-Baseline-Daten vor, sodass dieser ebenfalls als Non-Responder eingestuft wurde.

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) im Zeitverlauf

Bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA zeigte sich mit einem mittleren RGI-C-Score von 0,83 (SD = 0,92, Median = 0,17) eine signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere ($p = 0,0313$) (siehe Tabelle 4-172). Diese Verbesserung blieb auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen. So betrug der RGI-C-Score in Woche 336 im Durchschnitt 2,33 (SD = 0,39, Median = 2,33) und war signifikant größer als 0 ($p = 0,0156$).

Die Analyse mittels des linearen gemischten Modells ergab sehr ähnliche Ergebnisse. Der mithilfe des Modells geschätzte RGI-C-Score für den Zeitpunkt Woche 12 war mit 0,83 ebenfalls signifikant größer als 0 (95 %-KI = [0,47; 1,20], $p = 0,0001$). Auch für die Messzeitpunkte im weiteren Studienverlauf bestätigte diese Analyse die anhand der RGI-C-Scores beobachteten signifikanten Verbesserungen. Für den Messzeitpunkt Woche 336 ergab die Schätzung mittels dieses Modells einen signifikant von 0 verschiedenen RGI-C-Score von 2,38 (95 %-KI = [1,99; 2,77], $p < 0,0001$) und wich damit nur unwesentlich von den tatsächlich beobachteten Werten ab.

Ab Woche 24 lag der Median des RGI-C immer bei Werten über 2,0 und entsprach damit der Definition eines Responders. Ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten (100 %), für die zum jeweiligen Post-Baseline-Zeitpunkt Daten vorlagen, Responder (siehe Tabelle 4-173). Davon erreichten zur letzten verfügbaren Messung 2/10 Patienten (20 %) sogar einen RGI-C-Score von 3, was einer kompletten Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis entspricht.

Tabelle 4-172: RGI-C-Scores im Studienverlauf – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Asfotase Alfa N = 11								
Parameter	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60	Woche 72	Woche 96
n	10	10	10	9	9	8	9	9
Mittelwert (SD)	0,30 (0,367)	0,83 (0,920)	1,83 (0,689)	2,15 (0,603)	2,41 (0,596)	2,25 (0,707)	2,26 (0,494)	2,41 (0,494)
Median	0,17	1,17	2,00	2,00	2,67	2,33	2,00	2,00
Min; Max	0,00; 1,00	-1,00; 2,00	0,00; 2,33	1,00; 3,00	1,33; 3,00	1,00; 3,00	1,67; 3,00	2,00; 3,00
p-Wert ^a	0,0625	0,0313	0,0039	0,0039	0,0039	0,0078	0,0039	0,0039
Schätzer	0,30	0,83	1,83	2,17	2,43	2,25	2,28	2,43
95 %-KI	(-0,06; 0,66)	(0,47; 1,20)	(1,47; 2,20)	(1,80; 2,54)	(2,06; 2,80)	(1,87; 2,63)	(1,91; 2,65)	(2,06; 2,80)
p-Wert ^b	0,1017	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 120	Woche 144	Woche 168	Woche 192	Woche 216	Woche 240	Woche 288	Woche 312
n	9	8	5	5	1	9	9	2
Mittelwert (SD)	2,44 (0,471)	2,42 (0,584)	2,13 (0,691)	2,33 (0,333)	2,67 (NA)	2,26 (0,401)	2,24 (0,383)	2,33 (0,471)
Median	2,67	2,50	2,00	2,33	2,67	2,00	2,00	2,33
Min; Max	1,67; 3,00	1,67; 3,00	1,33; 3,00	2,00; 2,67	2,67; 2,67	2,00; 3,00	2,00; 3,00	2,00; 2,67
p-Wert ^a	0,0039	0,0078	0,0625	0,0625	1,0000	0,0039	0,0039	0,5000
Schätzer	2,47	2,38	2,24	2,24	2,53	2,28	2,26	2,27
95 %-KI	(2,09; 2,84)	(2,00; 2,76)	(1,81; 2,66)	(1,82; 2,67)	(1,78; 3,29)	(1,91; 2,65)	(1,89; 2,63)	(1,70; 2,84)
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Asfotase Alfa N = 11			
Parameter	Woche 336	Woche 384	Letzte Messung
n	7	4	10
Mittelwert (SD)	2,33 (0,385)	2,33 (0,471)	2,30 (0,429)
Median	2,33	2,17	2,00
Min; Max	2,00; 3,00	2,00; 3,00	2,00; 3,00
p-Wert ^a	0,0156	0,1250	0,0020
Schätzer	2,38	2,34	–
95 %-KI	(1,99; 2,77)	(1,89; 2,79)	–
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	–

Ein Patient ist in Woche 1 der Behandlung ausgeschieden. Zum Zeitpunkt Woche 216 wurden nur bei einem Patienten Röntgenbilder aufgenommen, da hier eine frühere Version des Protokolls zu Grunde lag. Die Beurteilung aller nachfolgenden Patienten verlief und einer neuer Protokollvariante (Amendment 6 und höher) und erforderte keine Messung mehr zu diesem Zeitpunkt.

a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

b: p-Wert der Schätzung wurde berechnet auf Grundlage des linearen gemischten Modells für RGI-C.

Tabelle 4-173: RGI-C-Scores nach Intervallen im Studienverlauf – ENB-002-08/ENB-003-08 (FA-Set)

Asfotase Alfa N = 11								
Intervall n (%)	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60	Woche 72	Woche 96
n	10	10	10	9	9	8	9	9
-3 bis < -2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis < 0	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
0 bis < 1	9 (90,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis < 2	1 (10,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	2 (22,2)	1 (11,1)	2 (25,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
2 bis < 3	0 (0,0)	1 (10,0)	7 (70,0)	6 (66,7)	5 (55,6)	4 (50,0)	6 (66,7)	6 (66,7)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	3 (33,3)	2 (25,0)	1 (11,1)	3 (33,3)
Intervall n (%)	Woche 120	Woche 144	Woche 168	Woche 192	Woche 216	Woche 240	Woche 288	Woche 312
n	9	8	5	5	1	9	9	2
-3 bis < -2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis < 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
0 bis < 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis < 2	1 (11,1)	2 (25,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 bis < 3	6 (66,7)	3 (37,5)	2 (40,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	8 (88,9)	8 (88,9)	2 (100,0)
3	2 (22,2)	3 (37,5)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)

Asfotase Alfa N = 11			
Intervall n (%)	Woche 336	Woche 384	Letzte Messung
n	7	4	10
-3 bis < -2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis < 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
0 bis < 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis < 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 bis < 3	6 (85,7)	3 (75,0)	8 (80,0)
3	1 (14,3)	1 (25,0)	2 (20,0)

Ein Patient ist in Woche 1 der Behandlung ausgeschieden, Zum Zeitpunkt Woche 216 wurden nur bei einem Patienten Röntgenbilder aufgenommen, da hier eine frühere Version des Protokolls zu Grunde lag, Die Beurteilung aller nachfolgenden Patienten verlief und einer neuer Protokollvariante (Amendment 6 und höher) und erforderte keine Messung mehr zu diesem Zeitpunkt.

Die Prozente beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit vollständigen Werten für jeden Zeitpunkt, Es wurde keine Imputation vorgenommen.

Rickets severity scale (RSS) im Zeitverlauf

Bei der Untersuchung zur Baseline lag der RSS-Scores auf einer Skala von 0 bis 10 im Mittel bei 8,25 (SD = 1,74, Median = 8,25). Dabei entspricht ein Wert von 0 einem gesunden Skelett, ein Wert von 10 zeigt dagegen maximale rachitische Veränderungen an. Somit wiesen die Patienten zur Baseline deutliche rachitische Veränderungen des Skeletts auf.

Nach 24 Wochen AA-Behandlung war mit einer durchschnittlichen Verbesserung um $-3,67$ Punkte (SD = 2,63, Median = $-4,0$) erstmals eine statistisch signifikante Verbesserung der RSS-Scores zu verzeichnen ($p = 0,0156$) (siehe Tabelle 4-174). Diese Verbesserung konnte fast kontinuierlich bis zum Ende der Behandlung beobachtet werden. So hatten sich die RSS-Scores auch zum Zeitpunkt der letzten Messung um durchschnittlich $-6,05$ (SD = 2,67, Median = $-6,25$) statistisch signifikant verbessert ($p = 0,0020$).

Die Analyse mittels des linearen gemischten Modells ergab sehr ähnliche Ergebnisse. Die mithilfe des Modells geschätzte Verbesserung der RSS-Scores im Vergleich zur Baseline für den Zeitpunkt Woche 24 war mit $-3,75$ ebenfalls signifikant von 0 verschieden (95 %-KI = $[-5,62; -1,87]$, $p = 0,0007$) und konsistent mit den tatsächlich beobachteten Werten. Auch für die Messzeitpunkte im weiteren Studienverlauf bestätigte diese Analyse die beobachteten signifikanten Verbesserungen der RSS-Scores. So ergab die Schätzung mittels dieses Modells für den Messzeitpunkt Woche 336 eine signifikant von 0 verschiedene Verbesserung der RSS-Scores um $-6,85$ Punkte (95 %-KI = $[-8,78; -4,92]$, $p < 0,0001$), die ebenfalls nur unwesentlich vom beobachteten Median von $-6,50$ abwich.

Tabelle 4-174: Veränderungen der Ricket Severity Scale (RSS) von Baseline zu jedem Messzeitpunkt (ENB-002-08 / ENB-003-08) – FA-Set

Asfotase Alfa N = 11, Veränderungen von Baseline zum jeweiligen Zeitpunkt									
Parameter	Baseline	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60	Woche 72	Woche 96
n	10	10	10	9	9	9	8	9	9
Mittelwert (SD)	8,25 (1,736)	-0,40 (1,049)	-0,85 (1,987)	-3,67 (2,634)	-5,61 (3,170)	-5,78 (3,212)	-5,94 (3,406)	-5,94 (3,157)	-5,72 (3,183)
Median	8,25	0,00	-1,00	-4,00	-6,00	-6,50	-7,00	-7,00	-6,50
Min; Max	5,5; 10,0	-2,5; 1,5	-4,0; 3,5	-8,0; 0,0	-9,5; 0,0	-10,0; 0,0	-10,0; 0,0	-9,5; 0,0	-10,0; 0,0
P-Wert ^a	–	0,5000	0,2031	0,0156	0,0078	0,0078	0,0156	0,0078	0,0078
Schätzer	–	-0,36	-0,81	-3,75	-5,59	-5,76	-5,98	-5,93	-5,70
95 %-KI	–	(-2,22; 1,50)	(-2,67; 1,05)	(-5,62; -1,87)	(-7,47; -3,71)	(-7,64; -3,88)	(-7,89; -4,08)	(-7,81; -4,05)	(-7,58; -3,82)
P-Wert ^b	–	0,6841	0,3653	0,0007	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 120	Woche 144	Woche 168	Woche 192	Woche 216	Woche 240	Woche 288	Woche 312	Woche 336
n	9	8	5	5	1	9	9	2	7
Mittelwert (SD)	-4,56 (4,179)	-5,94 (2,896)	-4,30 (4,577)	-7,40 (1,245)	-10,00 (NA)	-7,06 (1,878)	-6,83 (1,820)	-7,50 (2,121)	-6,57 (1,835)
Median	-5,50	-6,25	-3,50	-7,00	-10,00	-7,50	-6,50	-7,50	-6,50
Min; Max	-9,5; 3,0	-9,5; 0,0	-10,0; 0,0	-9,5; -6,5	-10,0; -10,0	-9,5; -4,0	-9,5; -4,0	-9,0; -6,0	-9,0; -4,5
P-Wert ^a	0,0234	0,0156	0,2500	0,0625	1,0000	0,0039	0,0039	0,5000	0,0156
Schätzer	-4,54	-5,47	-4,87	-6,22	-7,11	-7,04	-6,82	-6,45	-6,85
95 %-KI	(-6,42; -2,66)	(-7,37; -3,57)	(-6,90; -2,84)	(-8,25; -4,19)	(-10,30; -3,92)	(-8,92; -5,16)	(-8,70; -4,94)	(-8,97; -3,93)	(-8,78; -4,92)
P-Wert ^b	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Asfotase Alfa N = 11, Veränderungen von Baseline zum jeweiligen Zeitpunkt		
Parameter	Woche 384	Letzte Messung
n	4	10
Mittelwert (SD)	-6,00 (2,799)	-6,05 (2,266)
Median	-6,50	-6,25
Min; Max	-8,5; -2,5	-9,0; -2,5
P-Wert ^a	0,1250	0,0020
Schätzer	-5,82	-
95 %-KI	(-7,94; -3,71)	-
P-Wert ^b	< 0,0001	-

Ein Patient ist in Woche 1 der Behandlung ausgeschieden, Zum Zeitpunkt Woche 216 wurden nur bei einem Patienten Röntgenbilder aufgenommen, da hier eine frühere Version des Protokolls zu Grunde lag, Die Beurteilung aller nachfolgenden Patienten verlief und einer neuer Protokollvariante (Amendment 6 und höher) und erforderte keine Messung mehr zu diesem Zeitpunkt.

Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline Messung eines jeden Patienten.

a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

b: p-Wert der Schätzung wurde berechnet auf Grundlage des des linearen gemischten Modells

ENB-010-10**Primäre Wirksamkeitsanalyse**

Tabelle 4-175: RGI-C-Scores in Woche 24 und Woche 48 – ENB-010-10

	Woche 24	Woche 48
FA-Set (N = 69)		
RGI-C-Score		
n	69	69
Mittelwert (SD)	1,67 (0,995)	1,83 (1,078)
Median	2,00	2,00
Min; Max	-1,67; 3,00	-2,33; 3,00
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
RGI-C-Intervalle		
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	1 (1,4)
-2 bis < -1, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	4 (5,8)	4 (5,8)
0 bis < 1, n (%)	7 (10,1)	6 (8,7)
1 bis < 2, n (%)	17 (24,6)	8 (11,6)
2 bis < 3, n (%)	34 (49,3)	46 (66,7)
3, n (%)	6 (8,7)	4 (5,8)
PP-Set (N = 57)		
RGI-C-Score		
n	57	57
Mittelwert (SD)	1,81 (0,882)	1,95 (1,009)
Median	2,00	2,00
Min; Max	-1,67; 3,00	-2,33; 3,00
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
RGI-C-Intervalle		
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	1 (1,8)
-2 bis < -1, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	1 (1,8)	2 (3,5)
0 bis < 1, n (%)	5 (8,8)	3 (5,3)
1 bis < 2, n (%)	14 (24,6)	7 (12,3)
2 bis < 3, n (%)	30 (52,6)	40 (70,2)
3, n (%)	6 (10,5)	4 (7,0)
Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, Die letzte verfügbare Bewertung vor dem Zeitpunkt Woche 24 bzw. Woche 48 wurde für solche Patienten herangezogen, bei denen die Daten zur Woche 24 bzw. Woche 48 fehlten. Die Daten von Patienten mit fehlenden Werten wurden so imputiert, als hätten sie keine Veränderung aufgewiesen.		

	Woche 24	Woche 48
p-Wert aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test		

Sowohl für das FA-Set als auch für das PP-Set wurden mittels RGI-C in Woche 24 und in Woche 48 signifikante Verbesserungen der Rachitis beobachtet (siehe Tabelle 4-175). So betrug der mittlere RGI-C-Score des FA-Sets in Woche 24 1,67 (SD = 1,0, Median = 2,0, $p < 0,0001$) und in Woche 48 1,83 (SD = 1,08, Median = 2,0, $p < 0,0001$). Für das PP-Set wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine substantielle Verbesserung des radiologischen Befundes.

Konsistent mit diesen Ergebnissen ergab die Responder-Analyse für das FA-Set für den Zeitpunkt Woche 24 40/69 Patienten (58 %) Responder (RGI-C von mindestens 2). In Woche 48 waren bereits 50/69 Patienten (72,5 %) Responder. 6 bzw. 4 Patienten (8,7 % bzw. 5,8 %) erreichten sogar einen RGI-C-Score von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis. Für das PP-Set zeigten sich erneut ähnliche Ergebnisse. Hier waren in Woche 24 der Behandlung mit AA 36/57 (63,1 %) Responder und in Woche 48 zeigten bereits 44/57 Patienten (77,2 %) eine Response. Hier erreichten 6 bzw. 4 Patienten (10,5 % bzw. 7,0 %) einen RGI-C-Score von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis.

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) im Zeitverlauf

Tabelle 4-176: RGI-C-Score im Verlauf der Studie – ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
n	66	64	56	55	45
Mittelwert (SD)	1,23 (1,194)	1,82 (0,829)	2,03 (0,948)	2,00 (1,034)	1,95 (1,245)
Median	1,50	2,00	2,00	2,00	2,33
Min; Max	-2,33; 3,00	-1,00; 3,00	-2,33; 3,00	-2,67; 3,00	-2,33; 3,00
p-Wert ^a	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Schätzer	1,23	1,79	1,94	1,97	1,99
95 %-KI	0,97; 1,49	1,53; 2,05	1,67; 2,22	1,70; 2,24	1,70; 2,27
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 120	Woche 144	Woche 168	Woche 192	Woche 216
n	29	21	13	12	8
Mittelwert (SD)	1,85 (1,430)	2,11 (1,002)	2,23 (0,809)	2,11 (1,008)	1,88 (1,868)
Median	2,33	2,00	2,33	2,50	2,67
Min; Max	-2,33; 3,00	-1,67; 3,00	0,00; 3,00	-0,33; 3,00	-2,67; 3,00
p-Wert ^a	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,0010	0,0703
Schätzer	1,92	2,13	2,01	1,90	1,51
95 %-KI	1,60; 2,24	1,77; 2,48	1,59; 2,43	1,46; 2,33	1,00; 2,02

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 240	Woche 264	Woche 288	Woche 312	Letzte Messung
n	8	3	2	1	67
Mittelwert (SD)	2,58 (0,345)	2,22 (0,385)	2,33 (0,471)	2,00 (NA)	1,83 (1,310)
Median	2,67	2,00	2,33	2,00	2,33
Min; Max	2,00; 3,00	2,00; 2,67	2,00; 2,67	2,00; 2,00	-2,67; 3,00
p-Wert ^a	0,0078	0,2500	0,5000	1,0000	< 0,0001
Schätzer	2,01	1,95	1,99	2,08	–
95 %-KI	1,50; 2,52	1,18; 2,73	1,05; 2,93	0,77; 3,38	–
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0019	–

Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline Messung eines jeden Patienten.
a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
b: p-Wert der Schätzung wurde berechnet auf Grundlage des des linearen gemischten Modells

Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA war mit einem Mittelwert von 1,23 (SD = 1,19, Median = 1,50) eine signifikante Verbesserung der Rachitis anhand der RGI-C-Scores zu verzeichnen ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-176). Diese Verbesserung war kontinuierlich bis zum Ende der Behandlung zu beobachten. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag der Mittelwert der beobachteten RGI-C-Scores bei 1,83 (SD = 1,31, Median = 2,33) und war ebenfalls statistisch signifikant von 0 verschieden ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis.

Die Analyse mithilfe des linearen gemischten Modells ergab sehr ähnliche Ergebnisse. Auch war der geschätzte RGI-C-Score in Woche 12 von 1,23 statistisch signifikant von 0 verschieden ($p < 0,0001$) und wich nur unwesentlich vom tatsächlich beobachteten Median ab. Auch die Ergebnisse für die darauffolgenden Messzeitpunkte waren konsistent mit den Ergebnissen, die für die tatsächlich beobachteten Medianwerte erzielt wurden.

Tabelle 4-177: Anzahl der Responder anhand der RGI-C-Scores – ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Woche 3	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60	Woche 72
n	1	66	64	60	56	4	55
Anzahl Responder (%)	0 (0)	24 (36,4)	40 (62,5)	46 (76,7)	45 (80,4)	2 (50)	41 (74,5)
Parameter	Woche 96	Woche 120	Woche 144	Woche 168	Woche 192	Woche 216	Woche 240
n	45	29	21	13	12	8	8
Anzahl Responder (%)	33 (73,3)	22 (75,9)	18 (85,7)	11 (84,6)	9 (75,0)	7 (87,5)	8 (100)
Parameter	Woche 264	Woche 288	Woche 312	Letzte Messung			
n	3	2	1	67			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anzahl Responder (%)	3 (100)	2 (100)	1 (100)	49 (73,1)	
Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline Messung eines jeden Patienten.					

Im Verlauf der Studie nahm der Anteil an Patienten zu, die als Responder (RGI-C von mindestens 2) klassifiziert wurden (siehe Tabelle 4-177). Nach 72 Wochen Behandlung mit AA waren die Mehrheit der Patienten (41/55 Patienten, 74,5 %) Responder. Ab Woche 240 waren sogar alle noch beurteilten Patienten (8/8 Patienten, 100 %) Responder.

Rickets severity scale (RSS) im Zeitverlauf

Tabelle 4-178: Baseline und Veränderung zur Baseline der RSS-Werte im Verlauf der Studie – ENB-010-10 (FA-Set)

Parameter	Baseline	Woche 12	Woche 24	Woche 48
n	67	63	61	52
Mittelwert (SD)	4,72 (3,127)	-1,26 (2,413)	-2,30 (3,114)	-3,09 (3,356)
Median	4,00	-1,00	-1,50	-2,50
Min; Max	0,0; 10,0	-8,0; 7,0	-9,0; 4,5	-10,0; 6,0
p-Wert ^a	NA	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Schätzer	NA	-1,17	-2,15	-3,01
95 %-KI	NA	(-1,80; -0,53)	(-2,79; -1,51)	(-3,67; -2,35)
p-Wert ^b	NA	0,0005	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 72	Woche 96	Woche 120	Woche 144
n	51	43	28	20
Mittelwert (SD)	-2,74 (3,196)	-2,71 (3,516)	-2,84 (3,682)	-3,73 (3,672)
Median	-2,00	-2,00	-2,00	-2,50
Min; Max	-9,5; 5,5	-9,5; 5,0	-9,0; 3,5	-9,5; 1,0
p-Wert ^a	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	0,0001
Schätzer	-3,00	-2,89	-3,01	-3,67
95 %-KI	(-3,66; -2,34)	(-3,57; -2,21)	(-3,75; -2,27)	(-4,47; -2,86)
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 168	Woche 192	Woche 216	Woche 240
n	10	11	8	8
Mittelwert (SD)	-2,55 (3,370)	-2,86 (3,362)	-3,50 (3,635)	-3,56 (3,201)
Median	-1,75	-2,00	-2,50	-2,25
Min; Max	-9,0; 1,5	-9,5; 1,0	-9,5; 1,0	-9,5; -1,0
p-Wert ^a	0,0332	0,0117	0,0313	0,0078
Schätzer	-3,24	-3,66	-3,65	-3,73
95 %-KI	(-4,24; -2,24)	(-4,63; -2,69)	(-4,73; -2,57)	(-4,81; -2,65)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 264	Woche 288	Woche 312	Letzte Messung
n	3	2	1	65
Mittelwert (SD)	-4,00 (4,330)	-7,75 (0,354)	-9,00 (NA)	-3,07 (3,619)
Median	-1,50	-7,75	-9,00	-2,50
Min; Max	-9,0; -1,5	-8,0; -7,5	-9,0; -9,0	-10,0; 6,0
p-Wert ^a	0,2500	0,5000	1,0000	< 0,0001
Schätzer	-3,98	-3,89	-5,56	
95 %-KI	(-5,58; -2,38)	(-5,80; -1,97)	(-8,20; -2,91)	
p-Wert ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder zum Zeitpunkt der ersten Behandlung. Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline Messung eines jeden Patienten. a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test b: p-Wert der Schätzung wurde berechnet auf Grundlage des linearen gemischten Modells				

Die Schwere der Rachitis wurde in der Studie ENB-010-10 im Zeitverlauf auch durch den RSS-Score dargestellt (siehe Tabelle 4-178). Zur Baseline lag der durchschnittliche RSS-Score bei 4,72 (SD = 3,13, Median = 4,00). Dieser Wert steht für eine mittelschwere Rachitis, die im Einklang mit der Diagnose einer HPP steht. Bereits nach 12 Wochen waren unter der Behandlung mit AA mit einer durchschnittlichen Verbesserungen der Werte um -1,26 (SD = 2,41, Median = -1,0) signifikante Verbesserungen der Rachitis anhand der RSS-Scores zu beobachten ($p < 0,0001$). Diese Verbesserung blieb zudem kontinuierlich über die Zeit der Behandlung bestehen. Zum Zeitpunkt der letzten Messung war eine signifikante Reduktion der RSS-Scores im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich -3,07 (SD = 3,62, Median = -2,50) und damit eine signifikante Verbesserung der Rachitis zu verzeichnen ($p < 0,0001$).

Die Analyse der Veränderung der RSS-Scores relativ zur Baseline mithilfe des linearen gemischten Modells bestätigte die Ergebnisse der Analyse der tatsächlich beobachteten Werte. So war die mithilfe des Modells geschätzte Veränderung des RSS-Scores in Woche 12 -1,17 und wich damit nur unwesentlich von den tatsächlich beobachteten Werten ab. Diese Verbesserung der Schwere der Rachitis war zudem statistisch signifikant ($p = 0,0005$). Auch für den weiteren Verlauf der Behandlung mit AA brachte die Schätzung anhand des Modells signifikante Verbesserungen der Rachitis anhand der geschätzten Veränderung der RSS-Scores relativ zur Baseline hervor.

Zahnärztliche Beurteilung

Als Folge der Aplasie, Hypoplasie oder Dysplasie des Zahnzements ist der vorzeitige Verlust der Milchzähne (d.h. vor dem Alter von 5 Jahren) eine häufige Erscheinung bei Kindern mit HPP. Aus diesem Grund wurden Zahnausbrüche und -verluste während des Studienverlaufes dokumentiert. 42 Patienten (42/69; 60,9 %) wiesen Zahnausfälle bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse auf, mit einer durchschnittlichen Gesamtzahl verlorener Zähne von 4,8 (Spanne von 1 bis 33).

ENB-006-09/ENB-008-10**Primäre Wirksamkeitsanalyse**

Tabelle 4-179: RGI-C-Scores in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich FA-Set und historische Kontrollen)

Parameter	Woche 24		Woche 48	
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)
RGI-C-Score				
n	16	13	16	13
Mittelwert (SD)	0,23 (0,933)	1,79 (0,646)	0,33 (0,886)	1,64 (0,569)
Median	0,00	2,00	0,33	1,67
Min, Max	-1,3, 2,0	0,0, 2,3	-1,3, 2,0	0,0, 2,3
p-Wert ^b	–	0,0007	–	0,0015
Schätzer ^c	–	1,67	–	1,33
95 %-KI	–	(1,00, 2,33)	–	(0,67, 2,00)
RGI-C-Intervalle				
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1, n (%)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	5 (31,3)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)
0 bis < 1, n (%)	5 (31,3)	1 (7,7)	7 (43,8)	1 (7,7)
1 bis < 2, n (%)	4 (25,0)	3 (23,1)	4 (25,0)	7 (53,8)
2 bis < 3, n (%)	1 (6,3)	9 (69,2)	1 (6,3)	5 (38,5)
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parameter	Woche 96 ^a			
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)		
RGI-C-Score				
n	15	13		
Mittelwert (SD)	0,18 (0,907)	1,69 (0,673)		
Median	0,00	2,00		
Min, Max	-1,0, 2,0	0,0, 2,3		
p-Wert ^b	–	0,0011		
Schätzer ^c	–	1,67		
95 %-KI	–	(1,00, 2,33)		
RGI-C-Intervalle				
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

-2 bis < -1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	7 (46,7)	0 (0,0)
0 bis < 1, n (%)	4 (26,7)	1 (7,7)
1 bis < 2, n (%)	3 (20,0)	3 (23,1)
2 bis < 3, n (%)	1 (6,7)	9 (69,2)
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Daten der Patienten ohne Post-Baseline-Auswertungen wurden imputiert, als hätte es keine Veränderung gegeben. Die historischen Kontrollergebnisse wurden von der Visite, die am dichtesten an dem Zeitpunkt Woche 24 war, gesammelt. Der letzte verfügbare Wert vor dem Zeitpunkt Woche 24 wurde verwendet, um fehlende Woche 24-Daten zu ersetzen.

a: Der Median der Differenz zwischen den Röntgenbild-Paaren für die historischen Kontrollpatienten lag bei 69,5 Wochen (40,1 bis 109,9) für Woche 24, bei 69,5 Wochen (47,9 bis 109,9) für Woche 48 und bei 103,7 Wochen (101,0 bis 109,9) für Woche 96.

b: Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest vergleicht den Median der RGI-C-Scores der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit dem Median der historischen Kontrollgruppe.

c: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den RGI-C-Scores der historischen Kontrollgruppe und den Werten der mit AA behandelten Patienten zu allen drei getesteten Messzeitpunkten (Woche 24, 48 und 96) (siehe Tabelle 4-179). So lag der Mittelwert der RGI-C-Scores der historischen Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Woche 24 bei 0,23 (SD = 0,93, Median = 0,0), was für keine Veränderung der Rachitis spricht, während bei den mit AA behandelten Patienten mit einem mittleren RGI-C-Score von 1,79 (SD = 0,65, Median = 2,0) eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis zu beobachten war. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0007$).

Ein ähnliches Bild zeigte sich in Woche 48 und Woche 96. Während der Mittelwert der RGI-C-Scores der historischen Kontrollgruppe mit einem Wert von 0,33 (SD = 0,89, Median = 0,33) bzw. 0,18 (SD = 0,91, Median = 0,0) jeweils keine Veränderung der Schwere der Rachitis anzeigte, wurden in der mit AA behandelten Gruppe im Mittel RGI-C-Scores von 1,64 (SD = 0,571, Median = 1,67) bzw. 1,69 (SD = 0,67, Median = 2,0) und damit eine Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis beobachtet. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,0015$ und $p = 0,0011$). Die Behandlung mit AA war somit dem historischen Krankheitsverlauf zu allen drei Zeitpunkten überlegen.

Tabelle 4-180: RGI-C-Scores in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich PP-Set und historische Kontrollen)

Parameter	Woche 24		Woche 48	
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 10)	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 10)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RGI-C-Score				
n	16	10	16	10
Mittelwert (SD)	0,23 (0,933)	1,73 (0,734)	0,33 (0,886)	1,60 (0,605)
Median	0,00	2,00	0,33	1,67
Min, Max	-1,3; 2,0	0,0; 2,3	-1,3; 2,0	0,0; 2,0
P-Wert ^b	–	0,0026	–	0,0043
Schätzer ^c	–	1,67	–	1,33
95 %-KI	–	(0,67; 2,33)	–	(0,67; 2,00)
RGI-C-Intervalle				
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1, n (%)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)
-1 bis < 0, n (%)	5 (31,3)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)
0 bis < 1, n (%)	5 (31,3)	1 (10,0)	7 (43,8)	1 (10,0)
1 bis < 2, n (%)	4 (25,0)	3 (30,0)	4 (25,0)	5 (50,0)
2 bis < 3, n (%)	1 (6,3)	6 (60,0)	1 (6,3)	4 (40,0)
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parameter	Woche 96 ^a		<p>Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Daten der Patienten ohne Post-Baseline-Auswertungen wurden imputiert, als hätte es keine Veränderung gegeben. Die historischen Kontrollergebnisse wurden von der Visite, die am dichtesten an dem Zeitpunkt Woche 24 war, gesammelt. Der letzte verfügbare Wert vor dem Zeitpunkt Woche 24 wurde verwendet, um fehlende</p>	
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 10)		
RGI-C-Score				
n	15	10		
Mittelwert (SD)	0,18 (0,907)	1,53 (0,689)		
Median	0,00	2,00		
Min, Max	-1,0; 2,0	0,0; 2,0		
P-Wert ^b	–	0,0040		
Schätzer ^c	–	1,50		
95 %-KI	–	(0,67; 2,33)		
RGI-C-Intervalle				
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		
-2 bis < -1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		
-1 bis < 0, n (%)	7 (46,7)	0 (0,0)		
0 bis < 1, n (%)	4 (26,7)	1 (10,0)		
1 bis < 2, n (%)	3 (20,0)	3 (30,0)		
2 bis < 3, n (%)	1 (6,7)	6 (60,0)		
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Woche 24-Daten zu ersetzen.

a: Der Median der Differenz zwischen den Röntgenbild-Paaren für die historischen Kontrollpatienten lag bei 69,5 Wochen (40,1 bis 109,9) für Woche 24, bei 69,5 Wochen (47,9 bis 109,9) für Woche 48 und bei 103,7 Wochen (101,0 bis 109,9) für Woche 96.

b: Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest vergleicht den Median der RGI-C-Scores der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit dem Median der historischen Kontrollgruppe.

c: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe.

Die Analyse der Daten des PP-Sets bestätigte die Ergebnisse der Analyse des FA-Sets. Auch hier wurde zu allen drei untersuchten Zeitpunkten bei den mit AA behandelten Patienten eine Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis festgestellt, während für die historische Kontrollgruppe keine Veränderungen der Rachitis zu beobachten waren (siehe Tabelle 4-180). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (alle $p \leq 0,0043$) und die Behandlung mit AA erwies sich zu allen drei Zeitpunkten als überlegen gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Tabelle 4-181: Ergebnisse der RGI-C-Responder-Analyse in Woche 24, 48 und 96 mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) – Vergleich FA-Set und historische Kontrollen

Parameter	Woche 24		Woche 48	
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)
n	16	13	16	13
Responder, n (%)	1 (6,3)	9 (69,2)	1 (6,3)	5 (38,5)
Non-Responder, n (%)	15 (93,8)	4 (30,8)	15 (93,8)	8 (61,5)
Differenz in %	–	63,0	–	32,2
95 %-KI	–	(27,6, 86,4)	–	(–4,0, 63,3)
p-Wert	–	0,0010	–	0,0638
Parameter	Woche 96 ^a			
	Historische Kontrollen ^a (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)		
n	15	13		
Responder, n (%)	1 (6,7)	9 (69,2)		
Non-Responder, n (%)	14 (93,3)	4 (30,8)		
Differenz in %	–	62,6		
95 %-KI	–	(25,9, 86,3)		
p-Wert	–	0,0011		
Konfidenzintervalle und p-Werte basieren auf dem exakten Fisher-Test, der die kombinierte Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe vergleicht				

Im Einklang mit den Ergebnissen der Analyse der RGI-C-Scores waren nach 24 Wochen Behandlung die Mehrheit der Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe (9/13 Patienten, 69,2 %) mit AA Responder (RGI-C-Score von mindestens 2) (siehe Tabelle 4-181). Damit zeigten unter der Behandlung mit AA 63,0 % mehr Patienten eine Response als in der historischen Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (95 %-KI = [27,6; 86,4], $p = 0,0010$).

In Woche 48 waren in der kombinierten Behandlungsgruppe noch 5/13 Patienten (38,5 %) Responder. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug 32,2 % und war ebenfalls statistisch signifikant (95 %-KI = [-4,0; 63,3], $p = 0,0638$). In Woche 96 waren 9/13 (69,2 %) der Patienten der mit AA behandelten Gruppe Responder. Mit einer Differenz von 62,6 % zeigten unter der Behandlung mit AA signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Rachitis als in der historischen Kontrollgruppe (95 %-KI = [25,9; 86,3], $p = 0,0011$). Insgesamt zeigte sich also auch bei der Anzahl der Responder eine Überlegenheit von AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Tabelle 4-182: Ergebnisse der RGI-C-Responder-Analyse (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13)

RGI-C Veränderungen zu Baseline	n	Responder n (%)	Non-Responder n (%)
Woche 6	12	2 (16,7)	10 (83,3)
Woche 12	12	6 (50,0)	6 (50,0)
Woche 24	12	9 (75,0)	3 (25,0)
Woche 36	12	7 (58,3)	5 (41,7)
Woche 48	12	5 (41,7)	7 (58,3)
Woche 60	12	9 (75,0)	3 (25,0)
Woche 72	12	9 (75,0)	3 (25,0)
Woche 96	12	9 (75,0)	3 (25,0)
Woche 120	11	9 (81,8)	2 (18,2)
Woche 144	8	7 (87,5)	1 (12,5)
Woche 168	8	6 (75,0)	2 (25,0)
Woche 192	11	9 (81,8)	2 (18,2)
Woche 216	12	12 (100,0)	0 (0,0)
Woche 240	12	11 (91,7)	1 (8,3)
Woche 264	4	4 (100,0)	0 (0,0)
Woche 288	8	8 (100,0)	0 (0,0)
Woche 312	2	2 (100,0)	0 (0,0)
Woche 336	12	12 (100,0)	0 (0,0)
Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten bei jeder Messung, es wurden keine Imputationen			

vorgenommen.

Wie in Tabelle 4-182 zu sehen ist, waren die Mehrheit der Patienten (9/12, 75 %) bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA Responder (RGI-C-Score von mindestens 2). Im Verlauf der Behandlung stieg die Response-Rate an. Eine Ausnahme bilden dabei nur die Daten in Woche 48. Hier war ein Rückgang der Response-Rate auf 41,7 % zu beobachten. Dieser Rückgang könnte auf stattgefundene Dosisreduktionen zwischen den Wochen 24 und 48 zurückzuführen sein. Ab Woche 216 erreichte die Response-Rate jedoch schließlich 91,7 – 100 %.

Am Ende der Studie wurden alle Patienten radiologisch als Responder klassifiziert, d.h. es kam mindestens zu einer bedeutenden Verbesserung des radiologischen Befundes. Auch die medianen Veränderungen im Zeitverlauf bestätigen dieses Ergebnis. Mit Ausnahme von Woche 48 lagen diese immer mindestens bei 2, also dem Kriterium für Responder und einer bedeutsamen Veränderung des radiologischen Befundes.

Sekundäre Wirksamkeitsanalysen*Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) im Zeitverlauf*

Tabelle 4-183: RGI-C-Scores im Verlauf der Behandlung mit AA (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13)

Parameter	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48	Woche 60	Woche 72	Woche 96	Woche 120	Woche 144	Woche 168
n	12	12	12	12	12	12	12	12	11	8	8
Mittelwert (SD)	1,17 (0,595)	1,56 (0,656)	1,94 (0,372)	1,83 (0,302)	1,78 (0,296)	1,94 (0,529)	2,03 (0,460)	1,83 (0,461)	1,94 (0,534)	2,17 (0,504)	2,08 (0,684)
Median	1,00	1,83	2,00	2,00	1,67	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,17
Min; Max	0,0; 2,0	0,3; 2,3	1,0; 2,3	1,3; 2,3	1,3; 2,3	0,7; 3,0	1,0; 2,7	1,0; 2,3	0,7; 2,7	1,3; 3,0	0,7; 2,7
p-Wert ^a	0,0010	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0010	0,0078	0,0078
Schätzer ^b	1,17	1,56	1,94	1,83	1,78	1,94	2,03	1,83	1,96	2,11	2,10
95 %-KI	(0,89, 1,44)	(1,28, 1,83)	(1,67, 2,22)	(1,56; 2,11)	(1,50, 2,05)	(1,67; 2,22)	(1,75; 2,30)	(1,56; 2,11)	(1,68; 2,24)	(1,80; 2,43)	(1,79; 2,41)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Parameter	Woche 192	Woche 216	Woche 240	Woche 264	Woche 288	Woche 312	Woche 336				
n	11	12	12	4	8	2	12				
Mittelwert (SD)	2,27 (0,680)	2,33 (0,246)	2,25 (0,352)	2,17 (0,192)	2,63 (0,375)	2,33 (0,000)	2,64 (0,413)				
Median	2,33	2,33	2,17	2,17	2,67	2,33	2,83				
Min; Max	0,7; 3,0	2,0; 2,7	1,7; 2,7	2,0; 2,3	2,0; 3,0	2,3; 2,3	2,0; 3,0				
p-Wert ^a	0,0010	0,0005	0,0005	0,1250	0,0078	0,5000	0,0005				
Schätzer ^b	2,28	2,33	2,25	2,30	2,69	2,35	2,64				
95 %-KI	(2,00; 2,56)	(2,06; 2,61)	(1,97; 2,53)	(1,90; 2,71)	(2,38; 3,00)	(1,80; 2,89)	(2,36; 2,91)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
a: Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test b: Schätzer basierend auf einem REML (<i>restricted maximum likelihood</i>)-basierten gemischten Modell für wiederholte Messungen. c: Der p-Wert testet; ob der der Mittelwert zum jeweiligen Zeitpunkt verschieden von 0 ist; basierend auf dem linearen gemischten Modell für wiederholte Messungen.								

Signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis konnten im gesamten Studienverlauf ab Woche 6 der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachtet werden (siehe Tabelle 4-183). Die größte Verbesserung der Rachitis zeigte sich am Ende der Studie in Woche 336 mit einem Mittelwert von 2,64 (SD = 0,41, Median = 2,83, $p = 0,0005$). Zu diesem Zeitpunkt war bei allen Patienten eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen (Min = 2,0, Max = 3,0).

Die Analyse basierend auf einem linearen gemischten Modell bestätigte die beobachteten Verbesserungen der RGI-C-Scores. Die mithilfe des Modells geschätzten RGI-C-Scores wichen nur unwesentlich von den tatsächlich beobachteten Werten ab und zeigten ebenfalls für den gesamten Studienverlauf signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis an (alle $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-183). Dabei reichten die geschätzten RGI-C-Scores von 1,17 bis 2,69, sodass auch die Ergebnisse dieser Analyse (deutliche) Rückbildungen der mit der HPP assoziierten Rachitis abbilden.

Rickets Severity Scale (RSS) im Zeitverlauf

Tabelle 4-184: Rickets Severity Scale (RSS)-Scores und Veränderung zur Baseline – ENB-006-09/ENB-008-10 (Vergleich FA-Set und historische Kontrollen)

Parameter	Woche 24		Woche 48		Woche 96	
	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	Historische Kontrollgruppe (N = 16)	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)
Baseline						
n	16	12	16	12	15	12
Mittelwert (SD)	1,44 (0,964)	2,75 (1,390)	1,44 (0,911)	2,75 (1,390)	1,37 (1,125)	2,75 (1,390)
Median	1,00	2,75	1,00	2,75	1,00	2,75
Min; Max	0,0; 3,5	0,5; 6,0	0,0; 3,5	0,5; 6,0	0,5; 3,5	0,5; 6,0
RSS-Score						
n	16	12	16	12	15	12
Mittelwert (SD)	1,31 (1,047)	1,04 (1,233)	1,19 (1,031)	1,25 (1,252)	1,43 (1,193)	1,04 (1,117)
Median	1,25	0,75	1,00	1,00	1,00	0,50
Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 4,5	0,0; 4,0	0,0; 4,5	0,5; 5,0	0,0; 4,0
Veränderung zur Baseline						
n	16	12	16	12	15	12
Mittelwert (SD)	-0,13 (0,719)	-1,71 (0,916)	-0,25 (0,775)	-1,50 (0,977)	0,07 (0,904)	-1,71 (1,137)
Median	0,00	-1,50	-0,50	-1,25	0,00	-2,00
Min; Max	-1,0; 1,5	-3,5; -0,5	-1,0; 1,5	-3,0; 0,0	-1,5; 1,5	-3,5; 0,5
p-Wert ^a	0,4048	0,0005	0,1592	0,0010	0,8262	0,0020
Schätzer ^b	-0,32	-1,44	-0,45	-1,23	-0,13	-1,44

95 %-KI	(-0,75; 0,10)	(-1,94; -0,93)	(-0,87; -0,02)	(-1,73; -0,72)	(-0,57; 0,31)	(-1,94; -0,93)
p-Wert ^c	0,1354	< 0,0001	0,0400	< 0,0001	0,5456	< 0,0001
Vergleich der Veränderung zur Baseline zur historischen Kontrollgruppe						
p-Wert ^d	–	0,0008	–	0,0070	–	0,0025
Schätzer ^e	–	-1,50	–	-1,50	–	-2,00
95 %-KI ^f	–	(-2,00; -1,00)	–	(-2,00; -0,50)	–	(-2,50; -1,00)
<p>Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wird relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ob der Mittelwert der Veränderung zur Baseline von 0 verschieden ist.</p> <p>b: Schätzer basierend auf einem REML (<i>restricted maximum likelihood</i>)-basierten gemischten Modell für wiederholte Messungen.</p> <p>c: Der p-Wert testet, ob der der Mittelwert zum jeweiligen Zeitpunkt verschieden von 0 ist, basierend auf dem linearen gemischten Modell für wiederholte Messungen.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest und vergleicht die historische Kontrollgruppe mit der kombinierten Behandlungsgruppe.</p> <p>e: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe.</p>						

Zu allen drei untersuchten Zeitpunkten (Woche 24, 48 und 96) wurden in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline auch anhand der RSS-Scores im Mittel signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt, während in der historischen Kontrollgruppe nur kleine Veränderungen der RSS-Scores zu beobachten waren (siehe Tabelle 4-184). So verbesserten sich die RSS-Scores in Woche 24 der Behandlung mit AA im Mittel um -1,71 (SD = 0,92, Median = -1,50, p = 0,0005). In der historischen Kontrollgruppe war lediglich eine durchschnittliche Veränderung der RSS-Scores von -0,13 (SD = 0,72, Median = 0,0) zu beobachten (p = 0,4048). In Woche 96 war mit einer mittleren Reduktion der RSS-Scores um -1,71 (SD = 1,14, Median = -2,0) unter der Behandlung mit AA ebenfalls eine signifikante Verbesserung anhand der RSS-Scores im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen (p = 0,0020). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der historischen Kontrolle lediglich eine durchschnittliche Veränderung der RSS-Scores von 0,07 (SD = 0,90, Median = 0,0), die statistisch nicht signifikant war. Diese Ergebnisse wurden weitestgehend durch die Analyse mithilfe des linearen gemischten Modells bestätigt.

Auch der direkte statistische Vergleich der mit AA behandelten Patienten mit der historischen Kontrollgruppe brachte statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Veränderungen der RSS-Scores relativ zur Baseline hervor, die zugunsten von der Behandlung mit AA ausfielen (siehe Tabelle 4-184). Zu allen drei untersuchten Zeitpunkten waren die RSS-Scores der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline signifikant stärker reduziert als die RSS-Scores der historischen Kontrollen (alle p ≤ 0,0070). Auch der Vergleich hinsichtlich der radiologischen Wirksamkeit zwischen behandelten Patienten und historischen Kontrollen

zeigt im Hinblick auf die rachitischen Veränderungen für alle untersuchten Zeitpunkte eine Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Tabelle 4-185: Veränderung histomorphometrischer Parameter von Baseline zu Woche 24 – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten, N = 13)

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung zur Baseline
Osteoiddicke (µm)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	13,386 (3,2525)	9,283 (4,6567)	-3,858 (4,2784)
	95 %-KI	(11,420; 15,351)	(6,325; 12,242)	(-6,577; -1,140)
	Median	14,000	7,700	-5,450
	Min; Max	7,70; 18,50	5,80; 22,40	-9,20; 7,10
	p-Wert	-	-	0,0097
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	221,78 (55,717)	152,88 (82,083)	-64,34 (72,924)
	95 %-KI	(188,11; 255,45)	(100,73; 205,04)	(-110,68; -18,01)
	Median	237,30	123,25	-84,60
	Min; Max	114,9; 313,6	86,6; 386,2	-156,0; 122,4
	p-Wert	-	-	0,0109
Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (Mineralization lag time) (Tage)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	150,432 (247,7267)	103,850 (205,1273)	20,392 (208,9814)
	95 %-KI	(0,732; 300,132)	(-26,482; 234,182)	(-112,389; 153,172)
	Median	87,200	37,750	-15,800
	Min; Max	24,60; 954,12	16,50; 750,40	-167,10; 663,20
	p-Wert	-	-	0,7417
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	1048,12 (1763,361)	658,19 (1221,107)	86,63 (1276,749)
	95 %-KI	(-17,47; 2113,71)	(-117,66; 1434,05)	(-724,58; 897,83)
	Median	531,70	250,85	-110,00
	Min; Max	147,3; 6766,8	117,0; 4493,4	-1185,1; 3971,2
	p-Wert	-	-	0,8185
Spongiöses Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	10	10	8

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung zur Baseline
	Mittelwert (SD)	24,900 (6,1217)	25,740 (4,5388)	-0,325 (5,5659)
	95 %-KI	(20,520; 29,279)	(22,493; 28,987)	(-4,978; 4,328)
	Median	26,050	25,650	0,450
	Min; Max	11,00; 30,60	19,30; 32,10	-8,40; 6,60
	p-Wert	-	-	0,8735
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	10	10	8
	Mittelwert (SD)	118,52 (33,578)	121,03 (31,763)	-1,54 (26,245)
	95 %-KI	(94,50; 142,54)	(98,31; 143,75)	(-23,48; 20,40)
	Median	121,05	111,90	-4,50
	Min; Max	49,1; 171,2	86,2; 178,0	-37,5; 37,3
	p-Wert	-	-	0,8731
Osteoidvolumen (%)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	13,753 (7,2277)	8,092 (6,7268)	-4,225 (7,5582)
	95 %-KI	(9,385; 18,120)	(3,818; 12,366)	(-9,027; 0,577)
	Median	13,900	5,750	-3,250
	Min; Max	5,60; 30,98	3,00; 28,10	-15,50; 14,20
	p-Wert	-	-	0,0789
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	505,45 (281,723)	284,48 (169,103)	-165,29 (239,073)
	95 %-KI	(335,21; 675,70)	(177,04; 391,93)	(-317,19; -13,39)
	Median	440,80	271,25	-131,90
	Min; Max	183,9; 1173,6	105,8; 707,8	-587,1; 357,7
	p-Wert	-	-	0,0355
Osteoidoberfläche (%)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	62,385 (15,1862)	56,333 (13,3371)	-3,583 (16,2842)
	95 %-KI	(53,208; 71,562)	(47,859; 64,807)	(-13,930; 6,763)
	Median	63,000	59,500	-1,000
	Min; Max	39,00; 92,01	40,00; 84,00	-30,00; 17,00
	p-Wert	-	-	0,4619
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	220,71 (55,798)	207,14 (58,718)	-5,61 (55,285)
	95 %-KI	(186,99; 254,43)	(169,83; 244,45)	(-40,73; 29,52)

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung zur Baseline
	Median	205,90	211,30	6,85
	Min; Max	134,0; 316,2	117,6; 289,6	-88,3; 72,4
	p-Wert	-	-	0,7319
Einfach markierte Oberfläche				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	9,972 (7,2826)	8,492 (4,2905)	-2,233 (7,7121)
	95 %-KI	(5,571; 14,373)	(5,766; 11,218)	(-7,133; 2,667)
	Median	7,400	7,500	-1,650
	Min; Max	0,94; 24,80	3,70; 15,70	-14,40; 8,40
	p-Wert	-	-	0,3373
Doppelt markierte Oberfläche				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	5,670 (3,7552)	6,125 (3,4367)	0,083 (5,1313)
	95 %-KI	(3,400; 7,939)	(3,941; 8,309)	(-3,177; 3,344)
	Median	4,200	5,050	0,550
	Min; Max	1,21; 11,20	0,90; 13,40	-7,10; 9,20
	p-Wert	-	-	0,9561
Appositionsrate ($\mu\text{m}/\text{Tag}$)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	1,162 (0,2523)	1,009 (0,1269)	-0,172 (0,1899)
	95 %-KI	(1,010; 1,315)	(0,929; 1,090)	(-0,292; -0,051)
	Median	1,060	1,005	-0,170
	Min; Max	0,90; 1,57	0,81; 1,21	-0,52; 0,06
	p-Wert	-	-	0,0096
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	122,33 (26,990)	107,11 (14,718)	-17,18 (19,533)
	95 %-KI	(106,02; 138,64)	(97,76; 116,46)	(-29,59; -4,77)
	Median	105,30	104,60	-14,75
	Min; Max	98,8; 169,0	77,9; 139,1	-50,0; 5,8
	p-Wert	-	-	0,0111
Knochenformationsrate (oberflächenbasiert) ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{Jahr}$)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	47,149 (38,9647)	38,492 (19,7108)	-12,108 (41,0621)
	95 %-KI	(23,603; 70,695)	(25,968; 51,015)	(-38,198; 13,981)

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung zur Baseline
	Median	28,100	30,250	-1,450
	Min; Max	5,74; 125,30	9,20; 71,60	-95,60; 39,40
	p-Wert	-	-	0,3290
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	106,11 (97,517)	87,50 (53,071)	-26,53 (90,995)
	95 %-KI	(47,18; 165,04)	(53,78; 121,22)	(-84,34; 31,29)
	Median	54,20	68,90	-2,80
	Min; Max	11,1; 335,9	19,1; 192,0	-198,8; 105,7
	p-Wert	-	-	0,3343
Knochenformationsrate (volumenbasiert) (%/Jahr)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	73,652 (69,9170)	53,083 (24,5707)	-25,667 (78,6873)
	95 %-KI	(31,402; 115,902)	(37,472; 68,695)	(-75,662; 24,329)
	Median	43,000	48,500	-6,000
	Min; Max	12,48; 265,00	14,00; 99,00	-224,00; 65,00
	p-Wert	-	-	0,2825
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	105,12 (99,685)	80,03 (45,550)	-32,51 (101,115)
	95 %-KI	(44,88; 165,36)	(51,09; 108,97)	(-96,75; 31,74)
	Median	55,40	65,25	-7,70
	Min; Max	16,1; 326,7	14,4; 168,3	-230,7; 83,8
	p-Wert	-	-	0,2892
Adjustierte Appositionsrate (µm/Tag)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	0,215 (0,1592)	0,196 (0,0956)	-0,036 (0,1635)
	95 %-KI	(0,119; 0,311)	(0,135; 0,257)	(-0,140; 0,068)
	Median	0,150	0,175	0,005
	Min; Max	0,02; 0,50	0,03; 0,36	-0,28; 0,21
	p-Wert	-	-	0,4637
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe	n	13	12	12
	Mittelwert (SD)	48,28 (36,723)	43,27 (20,462)	-8,74 (37,020)
	95 %-KI	(26,09; 70,48)	(30,27; 56,27)	(-32,26; 14,78)
	Median	31,90	40,80	1,10
	Min; Max	3,6; 120,0	7,5; 76,6	-70,0; 44,7

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung zur Baseline
	p-Wert	–	–	0,4307
Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. Der p-Wert basiert auf dem t-Test. Referenzwerte für Kinder und Jugendliche sind in (81) zu finden.				

Nach 24 Wochen Behandlung mit AA waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung zu beobachten. Wie in Tabelle 4-185 dargestellt ist, waren Mineralisierungsparameter wie Osteoiddicke und Osteoidvolumen im Durchschnitt bei den Patienten zur Baseline deutlich erhöht (Osteoiddicke: 221,78 % des Mittelwertes einer gesunden Vergleichsgruppe, SD = 55,72 %, Osteoidvolumen: 505,45 % des Mittelwertes einer gesunden Vergleichsgruppe, SD = 281,72 %). Alle Proben erfüllten die Kriterien für eine Osteomalazie. Nach 24 Wochen Behandlung mit AA war die Osteoiddicke im Mittel (SD) signifikant von 13,4 μm (3,3 μm) auf 9,3 μm (4,7 μm) gesunken ($p = 0,0097$) und lag damit nur noch bei 152,88 % (82,08 %) der mittleren Osteoiddicke einer gesunden Vergleichsgruppe (mittlere Veränderung zur Baseline: $-64,34$ %, SD = 72,92 %, 95 %-KI = $[-110,68; -18,01]$, $p = 0,0109$). Auch eine deutliche Reduktion des mittleren Osteoidvolumens (SD) um $-4,23$ % (7,56 %) war zu beobachten (95 %-KI = $[-9,03; 0,58]$, $p = 0,0789$). Hier betrug der Mittelwert der Patienten (SD) in Woche 24 nur noch 284,48 % (169,10 %) des mittleren Osteoidvolumens einer gesunden Vergleichsgruppe und war damit im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert (mittlere Veränderung zur Baseline: $-165,29$ %, SD = 239,07 %, 95 %-KI = $[-317,19; -13,39]$, $p = 0,0355$).

Signifikante Veränderungen unter der Therapie mit AA konnten auch in Bezug auf die Appositionsrate festgestellt werden. Nach 24 Wochen Behandlung reduzierte sich die Appositionsrate im Mittel signifikant um $-0,17$ $\mu\text{m}/\text{Tag}$ (SD = 0,19 $\mu\text{m}/\text{Tag}$, 95 %-KI = $[-0,29; -0,05]$, $p = 0,0096$). Damit betrug die durchschnittliche Appositionsrate (SD) 107,11 % (14,72 %) des Mittelwertes einer gesunden Vergleichsgruppe und lag somit nur unwesentlich über der Norm. Die durchschnittliche Reduktion dieses prozentualen Anteils (SD) lag bei $-17,18$ % (19,53 %) und war statistisch signifikant (95 %-KI = $[-29,59; -4,77]$, $p = 0,0111$).

Bei allen weiteren Parametern waren keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. Jedoch ist anzumerken, dass auch die Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (*Mineralization lag time*) bei den Patienten zur Baseline im Mittel 1048,12 % betrug und dass bei 7/12 Patienten (83,0 %) auch hier eine Reduktion zu beobachten war. Bei 2 Patienten (16,7 %) waren keine wesentlichen Veränderungen zu verzeichnen und nur 2 weitere Patienten (16,7 %) hatten Verlängerungen der *Mineralization lag time* von <20 Tagen. Zudem ist der Mittelwert durch einen Ausreißer verzerrt: Trotz sichtbarer Verbesserungen in den Handgelenken und Knien hatte Patient 006–01-08 eine *Mineralization lag time* von 87,2 Tagen zur Baseline und von 750,4 Tagen in Woche 24.

Zusammenfassend waren unter der Behandlung mit AA bereits nach 24 Wochen signifikante Reduktionen und damit positive Entwicklungen der Osteoiddicke und des Osteoidvolumens zu beobachten. Auch hinsichtlich der Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (*Mineralization lag time*) war bei 83,0 % der Patienten nach 24 Wochen AA-Behandlung eine Reduktion zu verzeichnen, auch wenn diese keine statistische Signifikanz zeigte.

DXA

Tabelle 4-186: Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers gemessen mittels DXA und Veränderung zur Baseline (ENB-006-09/008–10) – FA-Set (alle mit AA behandelten Patienten, N = 13)

Studienwoche	Parameter	Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			
Baseline	n	13	–
	Mittelwert (SD)	640,75 (232,684)	–
	Median	557,60	–
	Min; Max	344,8; 1172,1	–
Woche 24	n	12	12
	Mittelwert (SD)	728,78 (254,150)	81,64 (36,678)
	Median	624,44	68,26
	Min; Max	411,3; 1277,8	41,8; 167,7
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 72	n	12	12
	Mittelwert (SD)	870,94 (328,160)	223,80 (140,033)
	Median	811,08	211,67
	Min; Max	325,5; 1464,8	–19,3; 568,7
	p-Wert	–	0,0002
Woche 96	n	12	12
	Mittelwert (SD)	945,62 (355,068)	298,49 (170,898)
	Median	864,37	285,35
	Min; Max	320,1; 1523,9	–24,6; 700,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 120	n	10	10
	Mittelwert (SD)	1078,22 (384,612)	424,99 (199,505)
	Median	1031,34	431,89
	Min; Max	392,1; 1640,7	47,3; 838,2
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 144	n	8	8

Studienwoche	Parameter	Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
	Mittelwert (SD)	1124,26 (385,634)	480,11 (251,205)
	Median	1067,62	411,85
	Min; Max	542,0; 1802,9	197,2; 1000,4
	p-Wert	–	0,0010
Woche 192	n	11	11
	Mittelwert (SD)	1230,82 (434,141)	575,54 (244,996)
	Median	1131,62	530,72
	Min; Max	544,3; 1919,6	199,6; 1116,7
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 168	n	8	8
	Mittelwert (SD)	1042,21 (341,572)	448,69 (127,429)
	Median	1012,61	445,40
	Min; Max	558,3; 1734,2	213,5; 610,8
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 192	n	11	11
	Mittelwert (SD)	1230,82 (434,141)	575,54 (244,996)
	Median	1131,62	530,72
	Min; Max	544,3; 1919,6	199,6; 1116,7
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 216	n	11	11
	Mittelwert (SD)	1315,48 (472,930)	655,78 (284,715)
	Median	1202,21	567,03
	Min; Max	564,1; 2113,4	219,3; 1310,8
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 240	n	11	11
	Mittelwert (SD)	1436,69 (447,555)	762,07 (269,291)
	Median	1278,11	676,51
	Min; Max	991,7; 2261,2	480,4; 1388,7
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 264	n	12	12
	Mittelwert (SD)	1424,21 (512,795)	777,07 (312,151)
	Median	1310,95	724,06
	Min; Max	624,2; 2353,0	279,5; 1492,5
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 288	n	12	12

Studienwoche	Parameter	Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
	Mittelwert (SD)	1510,52 (539,007)	863,39 (329,530)
	Median	1359,50	790,26
	Min; Max	612,3; 2537,6	267,6; 1510,6
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 312	n	12	12
	Mittelwert (SD)	1589,40 (538,300)	942,27 (332,997)
	Median	1429,22	883,01
	Min; Max	639,4; 2575,8	294,6; 1604,6
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 336	n	12	12
	Mittelwert (SD)	1641,82 (547,517)	994,69 (342,133)
	Median	1478,60	939,96
	Min; Max	660,1; 2682,1	315,3; 1613,5
	p-Wert	–	< 0,0001

Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.
Der p-Wert basiert auf dem t-Test.
Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wird relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.

Der mittels DXA ermittelte Knochenmineralgehalt nahm im Verlauf der Behandlung mit AA im Mittel fast kontinuierlich zu (siehe Tabelle 4-186). Zur Baseline lag der durchschnittliche Knochenmineralgehalt aller Patienten (SD) bei 640,75 g (232,68 g). Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA war eine signifikante Verbesserung des Knochenmineralgehaltes um durchschnittlich (SD) 81,64 g (36,68 g) zu beobachten ($p < 0,0001$). Im Behandlungsverlauf nahm der mittlere Knochenmineralgehalt (SD) weiter zu. Alle beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung im Vergleich zur Baseline waren statistisch signifikant (alle $p \leq 0,0010$). Zum Ende der Studie in Woche 336 erreichte der mittlere Knochenmineralgehalt (SD) einen Wert von 1641,82 g (547,52 g). Auch diese durchschnittliche Verbesserung (SD) im Vergleich zur Baseline von 994,69 g (342,13 g) war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Insgesamt war im Verlauf der Behandlung mit AA ein fast stetiger Anstieg des Knochenmineralgehaltes zu beobachten. Eine signifikante Verbesserung der Knochenmineralisierung im Vergleich zur Baseline war dabei bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA zu verzeichnen.

Panorama-Röntgenaufnahmen

Zur Baseline hatten 6 Patienten auffällige Befunde, die mit HPP assoziiert waren. Nach 24 Wochen Behandlung mit AA konnten noch von 5 Patienten Panorex-Aufnahmen gemacht

werden, jedoch wurden nur bei 2 dieser Patienten auffällige Befunde festgestellt.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)

Patienten unter 18 Jahre

Globale Patienten

Tabelle 4-187: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 254	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90	p-Wert ^f
Patienten, für die es Daten gab, n	217	137	80	–
Baseline (Anamnese)				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	11 (5,1)	6 (4,4)	5 (6,3)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	3 (27,3)	2 (33,3)	1 (20,0)	–
Wadenbein/Schienbein	4 (36,4)	1 (16,7)	3 (60,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (20,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	8 (72,7)	4 (66,7)	4 (80,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	3 (27,3)	2 (33,3)	1 (20,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	1,0000
n	11	6	5	–
Mittelwert (SD)	2,09 (1,76)	1,67 (0,52)	2,60 (2,61)	–
Median (Min; Max)	2,00 (1,00; 7,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 7,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	0,1583
n	5	2	3	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 254	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90	p-Wert ^f
Mittelwert (SD)	3,47 (3,81)	7,57 (1,14)	0,73 (0,55)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,16; 8,38)	7,57 (6,77; 8,38)	0,76 (0,16; 1,26)	–
Baseline bis zur letzten Messung				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	8 (3,7)	3 (2,2)	5 (6,3)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	–
Wadenbein/Schienbein	2 (25,0)	1 (33,3)	1 (20,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	1 (12,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	3 (37,5)	1 (33,3)	2 (40,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	1,0000
n	8	3	5	–
Mittelwert (SD)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	0,5185
n	5	1	4	–
Mittelwert (SD)	1,79 (2,51)	1,58 (NA)	1,84 (2,90)	–
Median (Min; Max)	0,95 (0,00; 6,14)	1,58 (1,58; 1,58)	0,61 (0,00; 6,14)	–
Anzahl der Patientenjahre von Baseline bis zur letzten Messung	430,86	151,48	279,38	–
Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre	1,90	2,00	1,80	–
95 %-KI	(0,80; 3,70)	(0,40; 5,80)	(0,60; 4,20)	–
Baseline schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die vor oder am Tag der Baseline stattgefunden hatten. Die letzte Messung schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die nach der Baseline stattgefunden hatten.				

Variable	Gesamt N = 254	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 164	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 90	p-Wert ^f
a: Einschließlich Patienten mit mehr als einer Fraktur/Pseudofraktur b: Andere untere Extremitäten schlossen Knöchel, andere Knochen des Fußes, Kniescheibe und Mittelfußknochen mit ein. c: Lange Knochen der oberen Extremitäten schlossen Speiche, Oberarmknochen und Elle mit ein. d: Andere Knochen der oberen Extremitäten schlossen Ellbogen, Hand, Speiche, Handgelenk und Schulter mit ein. e: Andere schlossen Schlüsselbein, Knochen des Schädels und des Gesichtes, Beckenknochen, Rippe, Schulterblatt, Schädel und Brustbein mit ein. f: Der p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				

In Tabelle 4-187 sind die bei den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten unter 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 aufgetretenen Frakturen sowie Pseudofrakturen dargestellt.

Bei 5 Patienten (6,3 %) der mit AA behandelten und bei 6 Patienten (4,4 %) der niemals mit AA behandelten Patienten trat zur oder vor der Baseline eine Fraktur/Pseudofraktur auf, womit bei den mit AA behandelten Patienten geringfügig mehr Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte aufgetreten waren als bei den niemals mit AA behandelten Patienten. Dabei hatten die mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt 2,6 (SD = 2,6, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen und die niemals mit AA behandelten Patienten 1,67 (SD = 0,52, Median = 2,00) Frakturen/Pseudofrakturen erlitten. Die Dauer der Heilung der Fraktur war in der Krankheitsgeschichte, d.h. vor Behandlungsbeginn, bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel mit 0,73 (SD = 0,55, Median = 0,76) Monaten kürzer als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 7,57 (SD = 1,14, Median = 7,57) Monaten. Diese Daten lagen jedoch nur von 2 bzw. 3 Patienten vor und der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war statistisch nicht signifikant.

Im Beobachtungszeitraum von der Baseline bis zur letzten Messung blieb der Anteil an Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen mit 5 Patienten (6,3 %) bei den jemals mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur anamnestischen Erhebung (Baseline) gleich. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten war dieser Patientenanteil mit 3 Patienten (2,2 %) etwas geringer. Dabei hatte in beiden Gruppen jeder betroffene Patient jeweils nur eine Fraktur oder Pseudofraktur erlitten. Im Beobachtungszeitraum bis zur letzten Messung war die Dauer der Heilung der Fraktur bei den jemals mit AA behandelten Patienten im Mittel mit 1,8 (SD = 2,9, Median = 0,6) Monaten länger als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 1,6 (SD = NA, Median = 1,6) Monaten. Diese Daten lagen jedoch nur von 1 bzw. 4 Patienten vor und der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war statistisch nicht signifikant.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Nachbeobachtungszeit in Patientenjahren mit 279,4 Patientenjahren für die mit AA behandelten Patienten bedeutend länger war als für die

niemals mit AA behandelten Patienten mit 151,5 Patientenjahren. Pro 100 Patientenjahre traten bei den niemals mit AA behandelten Patienten 2,0 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [0,4; 5,8]) auf. Bei den jemals mit AA behandelten Patienten traten mit 1,8 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [0,6; 4,2]) etwa gleich viele Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre auf.

Europäische Patienten

Tabelle 4-188: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten unter 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 97	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC N = 74	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23	p-Wert ^f
Patienten, für die es Daten gab, n	84	68	16	–
Baseline				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	4 (4,8)	2 (2,9)	2 (12,5)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wadenbein/Schienbein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	3 (75,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	2 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	0,3910
n	4	2	2	–
Mittelwert (SD)	1,25 (0,50)	1,50 (0,71)	1,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 2,00)	1,50 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	NA
n	0	0	0	–

Variable	Gesamt N = 97	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC N = 74	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23	p-Wert ^f
Mittelwert (SD)	NA	NA	NA	–
Median (Min; Max)	NA	NA	NA	–
Letzte Messung				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	3 (3,6)	2 (2,9)	1 (6,3)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wadenbein/Schienbein	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	1,0000
n	3	2	1	–
Mittelwert (SD)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (NA)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	NA
n	1	0	1	–
Mittelwert (SD)	0,00 (NA)	–	0,00 (NA)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 0,00)	–	0,00 (0,00; 0,00)	–
Anzahl der Patientenjahre von Baseline bis zur letzten Messung	166,69	71,62	95,07	–
Frakturen/Pseudofrakturen pro 100-Patientenjahre	1,80	2,80	1,10	–
95 %-KI	(0,40; 5,30)	(0,30; 10,10)	(0,00; 5,90)	–
Baseline schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die vor oder am Tag der Baseline stattgefunden hatten. Die letzte Messung schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die nach der Baseline stattgefunden hatten.				

Variable	Gesamt N = 97	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC N = 74	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 23	p-Wert ^f
a: Einschließlich Patienten mit mehr als einer Fraktur/Pseudofraktur. b: Andere untere Extremitäten schlossen Knöchel, andere Knochen des Fußes, Kniescheibe und Mittelfußknochen mit ein. c: Lange Knochen der oberen Extremitäten schlossen Speiche, Oberarmknochen und Elle mit ein. d: Andere Knochen der oberen Extremitäten schlossen Ellbogen, Hand, Speiche, Handgelenk und Schulter mit ein. e: Andere schlossen Schlüsselbein, Knochen des Schädels und des Gesichtes, Beckenknochen, Rippe, Schulterblatt, Schädel und Brustbein mit ein. f: Der p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				

In Tabelle 4-188 sind die bei den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten unter 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 aufgetretenen Frakturen sowie Pseudofrakturen dargestellt.

Es waren bei 12,5 % (2 Patienten) der mit AA behandelten und bei 2,9 % (2 Patienten) der niemals mit AA behandelten Patienten unter 18 Jahren vor oder zur Baseline Frakturen/Pseudofrakturen aufgetreten. Damit kam es in der Krankheitsgeschichte bei den mit AA behandelten Patienten bei einem größeren Anteil an Patienten zu einer Fraktur/Pseudofraktur als bei den niemals mit AA behandelten Patienten. Dabei hatten die zwei betroffenen mit AA behandelten Patienten jeweils eine Fraktur/Pseudofraktur erlitten. Bei den zwei niemals mit AA behandelten Patienten waren bei einem Patienten eine Fraktur/Pseudofraktur und bei dem anderen Patienten zwei Frakturen/Pseudofrakturen aufgetreten.

Bis zur letzten Messung gab es bei den mit AA behandelten Patienten mit 6,3 % (1 Patient) ebenfalls einen geringfügig größeren Anteil an Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 2,9 % (2 Patienten). Dabei hatten alle betroffenen Patienten im Nachbeobachtungszeitraum jeweils nur eine Fraktur/Pseudofraktur erlitten.

Auch bei den europäischen unter 18-jährigen Patienten war die Nachbeobachtungszeit für die mit AA behandelten Patienten mit 95,1 Patientenjahren im Vergleich zu 71,6 Patientenjahren für die niemals mit AA behandelten Patienten länger. Dabei traten bei den mit AA behandelten Patienten 1,1 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [0,0; 5,9]) pro 100 Patientenjahre auf, während es bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 2,8 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [0,3; 10,1]) pro 100 Patientenjahre zu mehr Frakturen/Pseudofrakturen kam.

Patienten über 18 Jahre*Globale Patienten*

Tabelle 4-189: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^f
Patienten, für die es Daten gab, n	156	95	61	–
Baseline				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	65 (41,7)	35 (36,8)	30 (49,2)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	18 (27,7)	6 (17,1)	12 (40,0)	–
Wadenbein/Schienbein	11 (16,9)	4 (11,4)	7 (23,3)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	37 (56,9)	18 (51,4)	19 (63,3)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	12 (18,5)	7 (20,0)	5 (16,7)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	18 (27,7)	9 (25,7)	9 (30,0)	–
Wirbel	3 (4,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	15 (23,1)	10 (28,6)	5 (16,7)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	0,0298
n	65	35	30	–
Mittelwert (SD)	2,12 (1,38)	1,80 (1,23)	2,50 (1,46)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 6,00)	1,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 6,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	0,8120
n	12	5	7	–
Mittelwert (SD)	57,57 (95,50)	55,28 (92,81)	59,20 (104,74)	–
Median (Min; Max)	11,12 (0,72; 289,08)	9,53 (3,12; 218,97)	12,71 (0,72; 289,08)	–
Letzte Messung				

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^f
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	8 (5,1)	3 (3,2)	5 (8,2)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	1 (12,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	–
Wadenbein/Schienbein	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (20,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (60,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	4 (50,0)	1 (33,3)	3 (60,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (20,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	2 (25,0)	1 (33,3)	1 (20,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	0,2799
n	8	3	5	–
Mittelwert (SD)	1,88 (2,10)	1,00 (0,00)	2,40 (2,61)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 7,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 7,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	NA
n	1	0	1	–
Mittelwert (SD)	0,00 (NA)	–	0,00 (NA)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 0,00)	–	0,00 (0,00; 0,00)	–
Anzahl der Patientenjahre von Baseline bis zur letzten Messung	226,84	66,54	160,30	–
Frakturen/Pseudofrakturen pro 100-Patientenjahre	3,50	4,50	3,10	–
95 %-KI	(1,50; 6,90)	(0,90; 13,20)	(1,00; 7,30)	–
Baseline schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die vor oder am Tag der Baseline stattgefunden hatten. Die letzte Messung schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die nach der Baseline stattgefunden hatten. a: Einschließlich Patienten mit mehr als einer Fraktur/Pseudofraktur. b: Andere untere Extremitäten schlossen Knöchel, andere Knochen des Fußes, Kniescheibe und				

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^f
Mittelfußknochen mit ein. c: Lange Knochen der oberen Extremitäten schlossen Speiche, Oberarmknochen und Elle mit ein. d: Andere Knochen der oberen Extremitäten schlossen Ellbogen, Hand, Speiche, Handgelenk und Schulter mit ein. e: Andere schlossen Schlüsselbein, Knochen des Schädels und des Gesichtes, Beckenknochen, Rippe, Schulterblatt, Schädel und Brustbein mit ein. f: Der p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				

In Tabelle 4-189 sind die bei den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 aufgetretenen Frakturen sowie Pseudofrakturen dargestellt.

Vor oder zur Baseline waren bei den jemals mit AA behandelten Patienten bei 49,2 % (30 Patienten) und bei den niemals mit AA behandelten Patienten bei 36,8 % (35 Patienten) der Patienten Frakturen/Pseudofrakturen aufgetreten. Damit hatte vor oder zur Baseline fast die Hälfte der mit AA behandelten Patienten eine Fraktur/Pseudofraktur erlitten, während dieser Anteil bei den niemals mit AA behandelten Patienten deutlich niedriger war. Bei den mit AA behandelten Patienten war zudem die Anzahl der Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte pro Patient mit im Mittel 2,5 (SD = 1,5, Median = 2,0) Frakturen/Pseudofrakturen statistisch signifikant höher als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 1,8 (SD = 1,2, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient ($p = 0,0298$). Die Dauer der Heilung der Fraktur war bei den mit AA behandelten und niemals mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 59,2 (SD = 104,7, Median = 12,7) Monaten bzw. 55,3 (SD = 92,8, Median = 9,5) Monaten ähnlich. Diese Daten lagen jedoch nur von 5 bzw. 7 Patienten vor.

Im Beobachtungszeitraum von der Baseline bis zur letzten Messung hatten bei den jemals mit AA behandelten Patienten mit einem Patientenanteil von 8,2 % (5 Patienten) ebenfalls etwas mehr Patienten Frakturen/Pseudofrakturen erlitten als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 3,2 % (3 Patienten). Dabei waren bei den betroffenen jemals mit AA behandelten Patienten im Mittel 2,4 (SD = 2,6, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen und bei den betroffenen niemals mit AA behandelten Patienten 1,0 (SD = 0,0, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen aufgetreten. Der Unterschied zwischen den Patientengruppen war statistisch nicht signifikant.

Auch bei den über 18-jährigen globalen Patienten war die Nachbeobachtungszeit der jemals mit AA behandelten Patienten mit 160,3 Patientenjahren deutlich länger als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 66,5 Patientenjahren. Bei den jemals mit AA behandelten Patienten traten im Beobachtungszeitraum 3,1 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [1,0; 7,3]) pro 100 Patientenjahre auf. Im Vergleich dazu kam es bei den niemals mit AA behandelten

Patienten mit 4,5 Frakturen/Pseudofrakturen (95 %-KI = [0,9; 13,2]) pro 100 Patientenjahre in der Nachbeobachtungszeit zu mehr Frakturen/Pseudofrakturen.

Europäische Patienten

Tabelle 4-190: Frakturen und Pseudofrakturen für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^f
Patienten, für die es Daten gab, n	60	51	9	–
Baseline				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	25 (41,7)	20 (39,2)	5 (55,6)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	8 (32,0)	5 (25,0)	3 (60,0)	–
Wadenbein/Schienbein	3 (12,0)	1 (5,0)	2 (40,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	12 (48,0)	9 (45,0)	3 (60,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	3 (12,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	6 (24,0)	6 (30,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	2 (8,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	4 (16,0)	4 (20,0)	0 (0,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	0,6824
n	25	20	5	–
Mittelwert (SD)	1,64 (0,99)	1,60 (0,99)	1,80 (1,10)	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 4,00)	1,00 (1,00; 4,00)	1,00 (1,00; 3,00)	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	0,8857
n	8	5	3	–
Mittelwert (SD)	38,73 (73,87)	55,28 (92,81)	11,14 (6,69)	–
Median (Min; Max)	8,56 (3,12; 218,97)	9,53 (3,12; 218,97)	7,59 (6,97; 18,86)	–

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^f
Letzte Messung				
Frakturen/Pseudofrakturen ^a , n (%)				
Beliebige Fraktur/Pseudofraktur	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)	–
Untere Extremitäten:				
Oberschenkel/Hüfte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wadenbein/Schienbein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen untere Extremität ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Obere Extremitäten:				
Lange Knochen der oberen Extremität ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen der oberen Extremität ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Wirbel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Andere Knochen ^e	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	–
Anzahl an Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient	–	–	–	NA
n	1	1	0	–
Mittelwert (SD)	1,00 (NA)	1,00 (NA)	NA	–
Median (Min; Max)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	NA	–
Dauer der Heilung der Fraktur (Monate)	–	–	–	NA
n	0	0	0	–
Mittelwert (SD)	NA	NA	NA	–
Median (Min; Max)	NA	NA	NA	–
Anzahl der Patientenjahre von Baseline bis zur letzten Messung	64,73	35,01	29,72	–
Frakturen/Pseudofrakturen pro 100-Patientenjahre	1,50	2,90	0,00	–
95 %-KI	(0,00; 8,60)	(0,10; 15,90)	(NA; 12,40)	–
Baseline schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die vor oder am Tag der Baseline stattgefunden hatten. Die letzte Messung schloss alle Frakturen/Pseudofrakturen ein, die nach der Baseline stattgefunden hatten.				
a: Einschließlich Patienten mit mehr als einer Fraktur/Pseudofraktur.				
b: Andere untere Extremitäten schlossen Knöchel, andere Knochen des Fußes, Kniescheibe und Mittelfußknochen mit ein.				

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^f
c: Lange Knochen der oberen Extremitäten schlossen Speiche, Oberarmknochen und Elle mit ein. d: Andere Knochen der oberen Extremitäten schlossen Ellbogen, Hand, Speiche, Handgelenk und Schulter mit ein. e: Andere schlossen Schlüsselbein, Knochen des Schädels und des Gesichtes, Beckenknochen, Rippe, Schulterblatt, Schädel und Brustbein mit ein. f: Der p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				

In Tabelle 4-190 sind die bei den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 aufgetretenen Frakturen sowie Pseudofrakturen dargestellt.

Zur oder vor der Baseline traten bei 55,6 % (5 Patienten) der mit AA behandelten und bei 39,2 % (20 Patienten) der niemals mit AA behandelten Patienten Frakturen/Pseudofrakturen auf. Somit erlitten mehr als die Hälfte der mit AA behandelten Patienten zur oder vor der Baseline eine Fraktur/Pseudofraktur. Bei den betroffenen mit AA behandelten Patienten traten im Mittel 1,8 (SD = 1,1, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen und bei den niemals mit AA behandelten Patienten 1,6 (SD = 1,0, Median = 1,0) Frakturen/Pseudofrakturen pro Patient auf. Die Dauer der Heilung der Fraktur war bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel mit 11,14 (SD = 6,69, Median = 7,59) Monaten deutlich kürzer als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit einem Mittelwert von 55,28 (SD = 92,81, Median = 9,53) Monaten. Diese Daten lagen jedoch nur von 3 bzw. 5 Patienten vor und der Unterschied zwischen den Patientengruppen war statistisch nicht signifikant.

Bis zur letzten Messung kam es bei den niemals mit AA behandelten Patienten bei einem Patienten zu einer Fraktur/Pseudofraktur. Bei den mit AA behandelten Patienten traten im Nachbeobachtungszeitraum dagegen keine Frakturen/Pseudofrakturen auf.

Zusammenschau der Ergebnisse

Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten wies unter den mit AA behandelten Patienten beider Altersgruppen (< 18 Jahre und ≥ 18 Jahre) ein größerer Anteil an Patienten Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte auf als bei den nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Somit waren die mit AA behandelten Patienten schwerer von Frakturen/Pseudofrakturen betroffen als die nicht mit AA und nach BSC behandelten Patienten. Im Nachbeobachtungszeitraum traten bei den mit AA behandelten Patienten dagegen numerisch weniger Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre auf als bei den niemals mit AA, nach BSC behandelten Patienten.

EmPATHY**Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)**

Tabelle 4-191: T-Werte der DXA-Messung (Knochenmineraldichte) der Lendenwirbelsäule, Gesamtfemurregion und Schenkelhals – EmPATHY

Variable	T-Werte der DXA-Messung									
	Lendenwirbelsäule		Gesamtfemurregion rechts		Gesamtfemurregion links		Schenkelhals rechts		Schenkelhals links	
	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)
Baseline										
n	10	9	2	2	4	2	2	2	4	3
Mittelwert (SD)	2,10 (2,68)	2,13 (2,84)	-0,30 (1,56)	-0,30 (1,56)	-0,50 (2,54)	0,55 (3,75)	-0,10 (3,54)	-0,10 (3,54)	-1,53 (1,62)	-1,30 (1,90)
Median (Min; Max)	1,20 (-0,8; 7,0)	1,10 (-0,8; 7,0)	-0,30 (-1,4; 0,8)	-0,30 (-1,4; 0,8)	-1,50 (-2,2; 3,2)	0,55 (-2,1; 3,2)	-0,10 (-2,6; 2,4)	-0,10 (-2,6; 2,4)	-1,75 (-3,2; 0,6)	-1,30 (-3,2; 0,6)
6 Monate										
n	12	9	5	2	3	2	5	2	5	3
Mittelwert (SD)	2,12 (2,92)	2,41 (2,95)	-0,44 (1,33)	0,15 (1,91)	0,07 (1,96)	-0,20 (2,69)	-0,60 (1,82)	0,10 (3,39)	-0,80 (1,98)	-0,57 (2,76)
Median (Min; Max)	1,30 (-1,9; 7,7)	1,60 (-0,9; 7,7)	-1,00 (-1,8; 1,5)	0,15 (-1,2; 1,5)	0,60 (-2,1; 1,7)	-0,20 (-2,1; 1,7)	-1,00 (-2,3; 2,5)	0,10 (-2,3; 2,5)	-1,00 (-3,2; 2,3)	-0,80 (-3,2; 2,3)
Veränderung zur Baseline ^a										
Mittelwert (SEM; SD)	-	0,28 (0,17; 0,50)	-	-	-	-	-	-	-	-
95 %-KI	-	-0,11; 0,67	-	-	-	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	T-Werte der DXA-Messung									
	Lendenwirbelsäule		Gesamtfemurregion rechts		Gesamtfemurregion links		Schenkelhals rechts		Schenkelhals links	
	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)
p-Wert	–	0,1371	–	–	–	–	–	–	–	–
12 Monate										
n	12	9	6	2	3	2	5	2	5	3
Mittelwert (SD)	2,38 (3,01)	2,69 (3,03)	–0,29 (1,27)	0,15 (1,77)	–0,27 (1,89)	–0,60 (2,55)	–0,60 (1,99)	0,05 (3,75)	–0,86 (1,50)	–0,43 (1,96)
Median (Min; Max)	1,45 (–1,7; 8,1)	1,70 (–0,7; 8,1)	–0,60 (–1,8; 1,4)	0,15 (–1,1; 1,4)	0,40 (–2,4; 1,2)	–0,60 (–2,4; 1,2)	–1,10 (–2,6; 2,7)	0,05 (–2,6; 2,7)	–1,40 (–2,3; 1,6)	–0,60 (–2,3; 1,6)
Veränderung zur Baseline										
Mittelwert (SEM; SD)	–	0,54 (0,19; 0,56)	–	–	–	–	–	–	–	–
95 %-KI	–	0,12; 0,97	–	–	–	–	–	–	–	–
p-Wert	–	0,0189	–	–	–	–	–	–	–	–
Veränderung zur Messung nach 6 Monaten										
Mittelwert (SEM; SD)	0,26 (0,05; 0,16)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
95 %-KI	0,16; 0,36	–	–	–	–	–	–	–	–	–
p-Wert	0,0001	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Für die T-Werte des Gesamtfemurs und des Schenkelhalses wurden aufgrund der geringen Fallzahl keine statistischen Tests durchgeführt. a: Die Veränderung zu dem angegebenen Zeitpunkt wurde mit einem t-Test für verbundene Stichproben untersucht.										

In Tabelle 4-191 sind die T-Werte der DXA-Messung der Lendenwirbelsäule, Gesamtfemurregion und Schenkelhalses in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden die Daten sowohl für alle Patienten als auch nur für die Patienten dargestellt, für die es zu allen Visiten Daten gab. Die Veränderung der T-Werte zwischen zwei Visiten wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Der T-Wert der DXA-Messung der Lendenwirbelsäule aller Patienten lag zur Baseline im Mittel bei 2,10 (SD = 2,69, Median = 1,20). Damit wiesen die Patienten eine höhere Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule auf als gesunde und gleichgeschlechtliche, 30-jährige Menschen. Zu Monat 6 blieb der T-Wert der Lendenwirbelsäule aller Patienten stabil, und stieg bis Monat 12 im Mittel auf 2,38 (SD = 3,01, Median = 1,45) an. Diese Veränderung des T-Wertes der Lendenwirbelsäule aller Patienten in Monat 12 war statistisch signifikant ($p = 0,0001$). Somit verbesserte sich die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel aller Patienten unter der Behandlung mit AA zu Monat 12 im Vergleich zu Monat 6.

Die Veränderung des T-Wertes zu Monat 12 im Vergleich zur Baseline wurde für die Patienten ausgewertet, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Auch hier war in Monat 12 der T-Wert im Mittel mit 2,69 (SD = 3,03, Median = 1,70) statistisch signifikant größer als zur Baseline mit 2,13 (SD = 2,84, Median = 1,10) ($p = 0,0189$). Somit war auch für die Patienten mit Daten zu allen Visiten im Laufe der Studie im Vergleich zur Baseline eine signifikante Erhöhung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule festzustellen. Allgemein war unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie eine stetige Zunahme der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule feststellbar, die jedoch bereits zu Beginn über dem Normalbereich gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Patienten lag.

Zur Baseline war der T-Wert der DXA-Messung der rechten Gesamtfemurregion aller Patienten im Mittel mit $-0,30$ (SD = 1,56, Median = $-0,30$) etwas geringer als der Mittelwert gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Menschen, und lag damit im normalen Bereich. Zu Monat 6 verringerte sich der T-Wert der rechten Gesamtfemurregion aller Patienten im Mittel leicht auf $-0,44$ (SD = 1,33, Median = $-1,00$) und erhöhte sich zu Monat 12 wieder auf $-0,29$ (SD = 1,27, Median = $-0,60$). Damit veränderte sich der T-Wert für die Knochenmineraldichte der rechten Gesamtfemurregion aller Patienten während der Behandlung nur geringfügig und erreichte nach 12 Monaten einen ähnlichen Wert wie zur Baseline. Damit blieb die Knochenmineraldichte der rechten Gesamtfemurregion aller Patienten unter der Behandlung mit AA durchgehend im normalen Bereich gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Menschen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich anhand der T-Werte der DXA-Messung der linken Gesamtfemurregion aller Patienten. Hier lag der T-Wert aller Patienten zur Baseline im Mittel bei $-0,50$ (SD = 2,54, Median = $-1,50$) und erhöhte sich nach 6 Monaten auf 0,07 (SD = 1,96, Median = 0,60). Damit bestand bei der Knochenmineraldichte der linken Gesamtfemurregion aller Patienten nach 6 Monaten kein bedeutsamer Unterschied zum Mittelwert gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Menschen. Nach 12 Monaten verringerte sich der T-Wert für die Knochenmineraldichte der linken Gesamtfemurregion aller Patienten im Durchschnitt geringfügig auf $-0,27$ (SD = 1,89, Median = 0,40), blieb damit jedoch weiterhin im normalen Bereich gesunder, gleichgeschlechtlicher 30-jähriger Menschen. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten für die

Knochenmineraldichte der rechten und linken Gesamtfemurregion keine statistischen Tests durchgeführt werden.

Der T-Wert der DXA-Messung des rechten Schenkelhalses aller Patienten lag zur Baseline im Mittel bei $-0,10$ (SD = 3,54, Median = $-0,10$). Zu Monat 6 verringerte sich der T-Wert des rechten Schenkelhalses aller Patienten im Mittel auf $-0,60$ (SD = 1,82, Median = $-1,00$) und blieb bis Monat 12 konstant bei $-0,60$ (SD = 1,99, Median = $-1,10$). Damit verringerte sich die Mineraleidichte des rechten Schenkelhalses aller Patienten während der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY nur geringfügig und blieb damit zu allen Visiten innerhalb des normalen Bereiches gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Menschen. Der T-Wert der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses aller Patienten lag zur Baseline dagegen im Mittel bei $-1,53$ (SD = 1,62, Median = $-1,75$), was einer Osteopenie entspricht. Unter der Behandlung mit AA erhöhte sich der T-Wert des linken Schenkelhalses aller Patienten im Mittel auf $-0,80$ (SD = 1,98, Median = $-1,00$) und erreichte somit den normalen Bereich gesunder und gleichgeschlechtlicher, 30-jähriger Patienten. Zu Monat 12 blieb der T-Wert des linken Schenkelhalses aller Patienten im Mittel näherungsweise konstant bei $-0,86$ (SD = 1,50, Median = $-1,40$). Auch für den rechten und linken Schenkelhals konnten aufgrund der geringen Fallzahl keine statistischen Tests durchgeführt werden.

Gesamtschau der Ergebnisse

Beim linken Schenkelhals wurde bei den Patienten zur Baseline eine Knochenmineraldichte festgestellt, die einer Osteopenie entspricht. Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses erreicht werden. Für die Lendenwirbelsäule, der linken und rechten Gesamtfemurregion sowie dem rechten Schenkelhals war die Knochenmineraldichte bereits zur Baseline im Normbereich und unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie EmPATHY stabil.

ALX-HPP-502

Primäre Wirksamkeitsanalysen

Radiographische Veränderungen in den Skelettmanifestationen der HPP

Tabelle 4-192: Radiographic Global Impression of Change (Hände) im Zeitverlauf – ALX-HPP-502)

Statistik	Monat 12 ^a	Monat 24 ^a	Monat 36 ^a	Monat 48 ^a	Monat 72 ^a	Letzte Beurteilung ^a
RGI-C-Scores						
N*	8	13	9	11	6	32
Mittelwert (SD)	0,29 (0,765)	0,67 (0,903)	0,52 (0,801)	0,55 (0,734)	0,22 (0,779)	0,34 (1,018)
Median	0,00	0,67	0,33	0,33	0,17	0,33
Min, Max	-0,33; 2,00	-0,67; 2,67	-1,00; 1,33	-0,33; 2,00	-1,00; 1,33	-2,33; 2,33

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Monat 12 ^a	Monat 24 ^a	Monat 36 ^a	Monat 48 ^a	Monat 72 ^a	Letzte Beurteilung ^a
p-Wert ^b	1,0000	0,0386	0,1250	0,1797	0,6250	0,0755
RGI-C-Intervalle						
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
-2 bis < -1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
-1 bis < 0, n (%)	2 (25,0)	2 (15,4)	1 (11,1)	2 (18,2)	1 (16,7)	6 (18,8)
0 bis < 1, n (%)	5 (62,5)	7 (53,8)	4 (44,4)	5 (45,5)	4 (66,7)	13 (40,6)
1 bis < 2, n (%)	0 (0,0)	3 (23,1)	4 (44,4)	3 (27,3)	1 (16,7)	9 (28,1)
2 bis < 3, n (%)	1 (12,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2 (6,3)
3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>N* ist die Anzahl Patienten ohne fehlende Daten. Prozentwerte wurden als $n/N^* \times 100$ in jedem Zeitintervall berechnet. Es wurde keine Imputation durchgeführt.</p> <p>a: Generell wurde die früheste verfügbare Röntgenbild-Serie für jeden Patienten innerhalb der Periode von 5 bis einschließlich 15 Jahren als Baseline Set analog der im SAP ausgeführten Kriterien definiert (Abschnitt 9.8.2 des Studienberichtes (Clinical Study Report (CSRs)). Im Fall von vier Patienten wurden die ersten verfügbaren Röntgenbilder nicht als Baseline-Set herangezogen, weil es entweder unvollständig war und / oder zu viel Zeit zwischen dem ersten und zweiten Set verstrichen war (radiographische Aufnahmen aus der Kindheit und frühen Adoleszenz mussten mindestens sechs Monate voneinander entfernt sein [aber nicht mehr als fünf Jahre]). Die Monate sind der Zeitunterschied zwischen den Baseline- und Post-Baseline-Zeitpunkten.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf einem nicht-parametrischen Test, um zu testen, ob der mediane RGI-C-Score von 0 abweicht.</p>						

Bei den radiographischen Aufnahmen des Skeletts, die für die in die Studie ALX-HPP-502 eingeschlossenen Patienten mit juveniler HPP, definiert als dokumentiertes erstmaliges Auftreten der HPP-Symptomatik im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren, gemacht wurden, lag die mittlere (Min, Max) Anzahl auswertbarer Röntgenbildpaare pro Patient bei 3,53 (1, 7) mit einem durchschnittlichen (Min, Max) Zeitunterschied von 42,49 (4,6, 95,4) Monaten zwischen Baseline- und Post-Baseline-Röntgenbildpaaren (alle Paare berücksichtigt). Der durchschnittliche (Min, Max) Zeitunterschied zwischen Baseline- und Post-Baseline-Röntgenbildpaaren, die für die letzte Bewertung ausgewählt wurden, lag bei 55,55 (7,9, 95,4) Monaten. Röntgenbilder, die angefertigt wurden, nachdem ein Patient sich zu einem Tanner-Stadium von größer als 2 fortentwickelt hatte, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurde ein Patient im Tanner-Stadium von maximal 2 eingestuft bis ein Tanner-Stadium von über 3 berichtet wurde.

Geringe bis gar keine Verbesserungen in der Rachitis-Schwere wurden in der Gruppe der *Asfotase alfa (Strensiq®)*

historischen Kontrollpatienten beobachtet. Die medianen RGI-C-Scores schwankten im Zeitverlauf, überschritten jedoch nie den Wert 1,33 (1,33 wurde im Monat 54 berichtet; der niedrigste Median der RGI-C-Scores wurde in den Monaten 6 und 18 berichtet). Bei der letzten Auswertung lag der durchschnittliche RGI-C-Score bei 0,34 mit einem Median von 0,33. Dies deutet auf geringe bis gar keine Verbesserung hin. Mit einer Spanne von sechs bis 96 Monaten zwischen den Beurteilungen hatte die Mehrheit der Patienten (21/32; 65,6 %) einen RGI-C-Score, der bei der letzten Beurteilung kleiner als 1 war (zwischen „keine Veränderung“ und „minimale Rückbildung der Rachitis“). Sechs Patienten (18,8 %) hatten einen RGI-C-Score zwischen –1 und unter 0 (zwischen „minimale Verschlechterung“ und „keine Veränderung“). Jeweils ein Patient (3,1 %) wies einen RGI-C-Score zwischen –2 und kleiner als –1 (zwischen „minimale Verschlechterung“ bis „mittelstarke Verschlechterung“) bzw. –3 und kleiner als 2 (zwischen „mittelstarke Verschlechterung“ bis „starke Verschlechterung“) auf. Von den Patienten, die bei der letzten Bewertung RGI-C-Scores von 1 und höher aufwiesen (11/32), hatte die Mehrheit (9 Patienten) einen Wert zwischen 1 und unter 2 (zwischen „minimale Rückbildung“ und „deutliche Rückbildung“), die verbleibenden zwei Patienten hatten einen RGI-C-Score von 2 bis kleiner als 3 (zwischen „deutliche Rückbildung“ und „fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP-assoziierten Rachitis“). Tabelle 4-192 fasst die RGI-C-Scores im Zeitverlauf zusammen.

Es gab zwei Patienten (2/23; 6,3 %) mit relativ positiven RGI-C-Scores im Zeitverlauf, folglich beeinflusst dies auch die maximalen RGI-C-Scores, die in Tabelle 4-192 dargestellt sind.

Die Mehrheit der Patienten (19/32) wies minimale Verbesserungen oder eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline (d.h. RGI-C-Scores von –1 bis +1) in den im Folgenden benannten radiographischen Parametern, die in den Händen/Handgelenken ausgewertet wurden, auf: Demineralisierung der distalen Metaphyse, metadiaphysäre Sklerose, metaphysäre Radioluzenzen, Popcorn-Kalzifikationen der Metadiaphyse und Osteopenie der kurzen Röhrenknochen. Für die radiographischen Parameter, die in den Knien ausgewertet wurden, wiesen die Patienten keine Veränderung oder eine Verschlechterung zur Baseline bei Osteopenie und Popcorn-Kalzifikationen der Metadiaphyse auf.

RSS

Tabelle 4-193: RSS-Scores im Zeitverlauf – ALX-HPP-502

Gesamt-RSS-Scores (tatsächliche Werte)							
Statistik	Baseline ^a	Monat 12 ^a	Monat 24 ^a	Monat 36 ^a	Monat 48 ^a	Monat 72 ^a	Letzte Beurteilung ^a
n	27	6	9	7	10	6	27
Mittelwert (SD)	1,06 (1,068)	1,08 (1,393)	0,50 (0,612)	0,86 (1,107)	1,15 (0,747)	0,83 (0,606)	1,15 (0,939)
Median	1,00	0,50	0,50	0,50	1,00	0,50	1,00
Min; Max	0,0; 3,5	0,0; 3,5	0,0; 1,5	0,0; 3,0	0,5; 3,0	0,5; 2,0	0,0; 3,5
Gesamt RSS-Scores (Veränderung von Baseline)							

Gesamt-RSS-Scores (tatsächliche Werte)							
Statistik	Baseline ^a	Monat 12 ^a	Monat 24 ^a	Monat 36 ^a	Monat 48 ^a	Monat 72 ^a	Letzte Beurteilung ^a
n	–	6	9	7	9	6	26
Mittelwert (SD)	–	0,08 (0,204)	–0,22 (0,905)	–0,21 (0,393)	0,22 (0,441)	0,17 (0,516)	0,06 (0,726)
Median	–	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	–	0,0; 0,5	–2,0; 1,0	–1,0; 0,0	–0,5; 1,0	–0,5; 1,0	–2,0; 1,5
p-Wert ^b	–	1,0000	1,0000	0,5000	0,3750	1,0000	0,4545

RSS ist eine für die ernährungsbedingte Rachitis entwickelte 10-Punkte-Skala, die den Grad des metaphysären Ausfransens und der sog. Becherung sowie den Anteil der betroffenen Wachstumsfuge bewertet (Thatcher et al., 2000)

a: Das Baseline-Set, das für das RGI-C-Scoring verwendet wurde, wurde ebenfalls als Baseline für die RSS verwendet. Die Monate sind der Zeitunterschied zwischen den Baseline und Post-Baseline Zeitpunkten.

b: Der p-Wert basiert auf einem nicht-parametrischen Test, um zu testen, ob die mediane Veränderung von der Baseline auf der RSS von 0 abweicht.

Die mediane Veränderung von der Baseline in den totalen RSS-Scores variierte im Zeitverlauf, allerdings gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen von der Baseline. Die mediane (Min; Max) Veränderung von der Baseline bis zur letzten Auswertung lag bei 0,0 (2,0; 1,5; n = 26). In Tabelle 4-193 sind die RSS-Scores sowie die Veränderungen der RSS im Zeitverlauf im Vergleich zur Baseline dargestellt.

ALX-HPP-502s

Andere Maßnahmen: Skelettale Anzeichen der HPP

Obwohl nicht als ein Endpunkt in dem Protokoll oder SAP der ALX-HPP-502s-Studie aufgeführt, wurden die RGI-C- und RSS-Ergebnisse aus dem ALX-HPP-502-Datenset extrahiert und für die sechs in dieser Studie eingeschlossenen Patienten zusammengefasst, um zusätzliche Informationen zu den skelettalen Manifestationen der HPP in diesen Patienten bereitzustellen. Mit einer Bandbreite von 12 bis 96 Monaten zwischen der ersten und letzten radiographischen Auswertung lag der mediane (Min; Max) RGI-C-Score bei der letzten Auswertung für die sechs Patienten dieser Studie bei 0,17 (1,67; 1,67). Dies steht im Einklang mit der beobachteten nicht vorhandenen bis minimalen Rückbildung der HPP-assoziierten Rachitis im Zeitverlauf. Der mediane (Min; Max) RSS-Score zum Zeitpunkt Baseline und bei der letzten Auswertung bei diesen Patienten war mit 0,75 (0,0; 3,5) bzw. 1,00 (0,5; 3,0) niedrig. Dies steht im Einklang mit dem milden radiologischen Ausprägungen zu beiden Zeitpunkten. Die Veränderung von der Baseline bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung war nicht signifikant unterschiedlich von 0 (p = 0,6250).

4.3.2.3.3.5 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-194: Operationalisierung von Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung des 6-Minuten-Gehstreckentests (6MWT)
ENB-006-09/ ENB-008-10	<p>Der 6MWT wurde zur Erfassung der Gehfähigkeit der HPP-Patienten nach den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt (144). Die Patienten wurden instruiert, die Länge eines vorher abgemessenen Korridors 6 Minuten lang abzugehen. Die Durchführung des Tests erfolgte durch einen lizenzierten Physiotherapeuten oder einer Person mit äquivalenter Qualifikation und Erfahrung in der Durchführung standardisierter Tests bei Kindern. Als primäres Maß wurde die in den 6 Minuten zurückgelegte Distanz in Metern erhoben. Für Kinder mit HPP liegt die MCID der in 6 Minuten zurückgelegten Strecke bei 31 m (78).</p> <p>Die Berechnung des prozentualen Anteils der vorhergesagten Gehstrecke erfolgte auf der Basis von Geschlecht, Alter (in Jahren) und Körpergröße (in cm): Jungen: $6MWT_D = 196,72 + (39,81 * \text{Alter}) - (1,36 * \text{Alter}^2) + (132,28 * \text{Körpergröße})$, Mädchen: $6MWT_D = 188,61 + (51,50 * \text{Alter}) - (1,86 * \text{Alter}^2) + (86,10 * \text{Körpergröße})$. Dabei ist 6MWT_D die normale vorhergesagte Gehstrecke, Alter ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Testdurchführung (berechnet als $[\text{Testdatum} - \text{Geburtsdatum}] / 365,25$), Körpergröße ist die Stehhöhe zum Zeitpunkt der Testdurchführung (gemessen von einem lizenzierten Physiotherapeuten). Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Gehstrecke von 84 % der normalen vorhergesagten Gehstrecke als untere Grenze der normalen Gehfähigkeit ermittelt (94). Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Messzeitpunkt mithilfe deskriptiver Statistiken ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung zur Baseline mittels t-Test für eine Stichprobe statistisch gegen 0 getestet.</p> <p>Die Patienten absolvierten den 6MWT beim Screening, zur Baseline sowie, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und danach alle 6 Monate.</p>
EmPATHY	<p>Der 6MWT wurde wie in der Operationalisierung der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 durchgeführt. Lediglich die Markierung der Länge des Korridors erfolgte in der Studie EmPATHY jeden Meter statt alle drei Meter. Mit dem 6MWT wurde die Strecke entlang eines ebenmäßigen, harten und zuvor bemessenen Korridors bestimmt, die die Patienten innerhalb von sechs Minuten zurücklegen konnten. Die innerhalb dieser sechs Minuten zurückgelegte Strecke wurde in Meter (m) angegeben. Eine gerade Laufstrecke war auf 30 Meter bemessen. Die Distanz, die im 6MWT zurückgelegt wurde, wurde deskriptiv für alle Visiten dargestellt.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit HPP wurde eine MCID von 31 m etabliert (78). Die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zur Baseline wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben getestet. Die Veränderung der zurückgelegten Distanz im Vergleich zur Baseline wurde dabei nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab. Des Weiteren wurde deskriptiv dargestellt, ob und zu welchen Visiten die Patienten für die Durchführung des 6MWT eine Bewegungshilfe nutzten. Die Patienten absolvierten den 6MWT zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten.</p>
Operationalisierung 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest	
EmPATHY	<p>Der 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest wurde angewendet, um die normale Gehgeschwindigkeit der HPP-Patienten zu bestimmen. Dazu mussten die Patienten eine ebene Fläche entlanggehen, die am Startpunkt und an der 4 m-Grenze markiert wurde. Der Patient wurde angewiesen, aus dem Stand heraus in der gewohnten Gehgeschwindigkeit zu gehen und ohne zu zögern, die 4 m-Grenze zu überschreiten. Die Stoppuhr wurde gestartet, wenn der Arzt „los“ sagte und stoppte, wenn der erste Fuß die 4 m-Grenze übertrat. Dieser Test wurde zwei weitere Male wiederholt. Der schnellste von den insgesamt drei Versuchen wurde zur Berechnung der Gehgeschwindigkeit herangezogen.</p> <p>Die benötigte Zeit und die daraus abgeleitete Gehgeschwindigkeit wurden für alle Visiten deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung der benötigten Zeit und Gehgeschwindigkeit im Vergleich zur Baseline mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für</p>

	verbundene Stichproben getestet. Des Weiteren wurde deskriptiv dargestellt, ob und zu welchen Visiten die Patienten für die Durchführung des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest eine Bewegungshilfe nutzten. Die Patienten absolvierten den 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten.
	Operationalisierung Aufstehetest
EmPATHY	<p>Der Aufstehetest ist eine Messung zur Überprüfung der Kraft und Ausdauer. Es wurde ein Stuhl mit gerader Rückenlehne und ohne Armlehnen verwendet (Sitzhöhe 43 cm = 17 Zoll). Der Patient saß in der Mitte des Stuhls, die Beine wurden um 90° gebeugt und die Arme wurden während des Tests vor der Brust verschränkt. Die Füße blieben flach auf dem Boden. Die Stoppuhr wurde gestartet, wenn der Arzt „los“ sagte. Der Teilnehmer richtete sich voll auf und setzte sich so schnell wie möglich wieder komplett hin. Dieser Vorgang wurde fünfmal durchgeführt. Die Uhr wurde angehalten, wenn sich der Teilnehmer in der letzten stehenden Position befand.</p> <p>Die Zeit, die im Aufstehetest benötigt wurde, wurde deskriptiv für alle Visiten ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben getestet. Die Patienten absolvierten den Aufstehetest zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten.</p>
	Operationalisierung Timed Up and Go (TUG)
EmPATHY	<p>Der Timed Up and Go (TUG)-Test ist ein Mobilitätstest zur Beurteilung der Beweglichkeit der Teilnehmer (173). Die Teilnehmer saßen auf einem Stuhl mit Armlehnen mit dem Rücken gegen die Rückenlehne lehnend und die Arme auf den Armlehnen liegend. Falls von dem Teilnehmer eine Bewegungshilfe benötigt wurde, konnte sie in dieser Position in die Hand genommen werden. Der Test begann, wenn der Arzt „los“ sagte. Der Teilnehmer stand auf und bewegte sich in einer für ihn sicheren Geschwindigkeit bis zu einer drei Meter entfernten Markierung auf dem Boden, kehrte zum Stuhl zurück und setzte sich wieder hin. Die Messung der Zeit begann ab dem Zeitpunkt, an dem der Teilnehmer begann aufzustehen und wurde gestoppt, als er wieder auf dem Stuhl saß. Damit der Teilnehmer mit dem Test vertraut wurde, wurde der Test zunächst einmal ohne Zeitmessung durchgeführt. Für den Test konnten normale Schuhe getragen werden.</p> <p>Die Zeit, die im TUG-Test benötigt wurde, wurde deskriptiv für alle Visiten ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben getestet. Die Patienten absolvierten den TUG-Test zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten.</p>
	Operationalisierung der Verwendung von Bewegungshilfen
EmPATHY	Zur Baseline sowie Monat 3, 6 und 12 wurde aufgezeichnet, ob und welche Bewegungshilfen die Patienten verwendeten. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und die Anzahl an Patienten, die zu den Monaten 3, 6 und 12 Monaten Bewegungshilfen verwendeten, mit der Baseline verglichen.
	Operationalisierung der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III)
	<p>Der BSID-III wurde zur Erfassung der kognitiven sowie der fein- und grobmotorischen Entwicklung der Patienten eingesetzt und ist für Kinder zwischen 1 und 42 Monaten geeignet. Das Entwicklungsniveau wird anhand von 5 Skalen gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Skala • Sprachskala • Motorische Skala • Sozio-emotionale Entwicklung • Alltagsfertigkeiten <p>Das maximale Alter der Probanden für den BSID-III ist 42 Monate. In manchen Fällen kann der BSID-III allerdings auch bei Kindern >42 Monate angewendet werden. Wenn ein Patient zu einem Messzeitpunkt kognitive Fähigkeiten zeigte, die dem Altersäquivalent von 42 Monaten entsprachen, wurde das Testen der kognitiven Fähigkeiten im weiteren Verlauf der Studie nicht fortgeführt. Bei Patienten, die zwar älter als 42 Monate waren, jedoch schwere Entwicklungsverzögerungen aufwiesen, wurde die Erhebung mittels BSID-III jedoch</p>

	<p>fortgeführt, um weiterhin die Veränderung des Funktionsniveaus zu erfassen. In der Regel kamen bei Patienten ≥ 43 Monate jedoch die PDMS-2 oder BOT-2 zum Einsatz. In manchen Fällen war eine valide Testdurchführung aufgrund von physischen Einschränkungen (z.B. Beatmung) nicht möglich.</p> <p>Die Veränderung zur Baseline zu jedem Messzeitpunkt wurde mithilfe deskriptiver Statistiken ausgewertet. Es wurden jeweils Rohwerte, skalierte Werte (1–19, M = 10, SD = 3), Altersäquivalente, Prozentränge, Gesamtskalenwerte (40–160, M = 100, SD = 15) sowie Wachstumswerte (M = 500, SD = 100) berichtet. Altersäquivalente zeigen das Alter an, in dem gesunde Kinder typischerweise den Rohwert des Patienten erzielen. Skalierte (oder standardisierte) Werte stellen die Leistung der Patienten relativ zu gesunden Gleichaltrigen dar. Bei der Interpretation der altersäquivalenten Werte sollte beachtet werden, dass das Wachstum bei verschiedenen motorischen Fähigkeiten je nach Alter variiert. Deshalb muss eine funktionelle Verbesserung, die sich in einem höheren Punktwert zeigt, nicht zwangsläufig auch in einer Veränderung des altersäquivalenten Wertes münden.</p>
ENB-002-08/ ENB-003-08	<p>Da in der Studie ENB-002-08 die Patienten zur Baseline < 1 Monat bis 39,5 Monate alt waren, wurden der BSID-III bei allen Patienten eingesetzt. Im Verlauf der Studie ENB-003-08 wurde bei den Patienten, die ein Alter von 43 Monaten erreichten, die Erhebung mittels PDMS-2 durchgeführt. Erreichten die Patienten ein Alter von 72 Monaten, wurde die Erhebung mittels BOT-2 durchgeführt.</p> <p>Der BSID-III wurde zur Baseline, in Woche 12 und 24 und danach halbjährlich durchgeführt.</p>
ENB-010-10	<p>Während der Studie konnten Patienten von dem Test zu einem anderen Test wechseln. Das war in der Regel der Fall, wenn ein Kind die Altersobergrenze erreicht hatte, konnte jedoch passieren, wenn das Fähigkeitsniveau oberhalb bzw. unterhalb der Testsensitivität lag oder ein anderer Test besser geeignet war, um die globale Entwicklung des Kindes abzubilden. In diesen Fällen lag die Wahl des Tests im Ermessen des Durchführenden.</p> <p>In der Studie wurden die grobmotorischen, feinmotorischen und kognitiven Subtests von einem lizenzierten Physiotherapeuten nach einer verpflichtenden Schulung zur Testdurchführung durchgeführt. Die Domänen sozio-emotionale Entwicklung sowie Alltagsfertigkeiten sollten in geeigneten Fällen ebenfalls durchgeführt werden.</p> <p>Der BSID-III wurde zur Baseline sowie nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Monaten und danach halbjährlich durchgeführt.</p>
Operationalisierung der Peabody Developmental Motor Scales 2 (PDMS-2)	
<p>Die PDMS-2 sind ein Messinstrument zur Erhebung der frühkindlichen motorischen Entwicklung bei Kindern von Geburt bis zum Alter von 5 Jahren.</p> <p>Die PDMS-2 bestehen aus sechs Subtests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reflexe (8 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, auf Umweltereignisse zu reagieren. Er wird nur bis zu einem Alter von 11 Monaten durchgeführt, da Reflexe normalerweise bis zu einem Alter von 12 Monaten voll entwickelt sind. • Stationär (30 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, den Körper innerhalb des Gewichtsschwerpunktes zu kontrollieren und das Gleichgewicht zu halten. • Fortbewegung (89 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, sich von einer Stelle zu einer anderen zu bewegen durch krabbeln, gehen, rennen, hüpfen und nach vorne springen. • Objektmanipulation (24 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, Bälle durch fangen, werfen und treten zu manipulieren. Er wird nur bei Kindern ≥ 12 Monate eingesetzt. • Greifen (26 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, die Hände beginnend mit dem Festhalten eines Objektes bis zum kontrollierten Einsatz der Finger beider Hände zu verwenden. • Visuomotorische Integration (72 Items): Dieser Test misst die Fähigkeit eines Kindes, die eigene visuelle Wahrnehmung zu nutzen, um komplexe Aufgaben zur Auge-Hand-Koordination durchzuführen, wie z.B. nach einem Objekt zu greifen oder mit Klötzern zu bauen. <p>Die Durchführung beginnt bei einem altersabhängigen Einstiegspunkt. Die Item-Level-Werte</p>	

	<p>reichen von 0–2. Wenn ein Kind bei einem Item dreimal hintereinander eine Punktzahl von 2 erreicht, wird zum nächsten Item übergegangen, bis die maximale Leistung erreicht ist (dreimal hintereinander eine 0). Die Item-Werte werden dann aufsummiert und ggf. in drei globale Indizes (Gesamtwerte) transformiert.</p> <p>Die PDMS–2 wurden zur Untersuchung der motorischen Fähigkeiten bei Kindern im Alter von 43 bis 71 Monaten verwendet. Dabei wurde der stationäre Subtest sowie die Subtests zu Fortbewegung und Objektmanipulation durchgeführt. Bei Patienten mit schwerer Entwicklungsverzögerung waren die PDMS–2 mitunter nicht geeignet, sodass stattdessen die BSID-III zum Einsatz kamen.</p> <p>Für jeden der erhobenen Subtests wurden Rohwerte, standardisierte Werte (erreichter Wert relativ zum durchschnittlichen Wert von gesunden Kindern des gleichen Alters; der Normalwert ($M \pm SD$) liegt bei 10 ± 3), Altersäquivalente und Prozentränge berichtet und mithilfe deskriptiver Statistiken ausgewertet. Die Werte der Subtests wurden außerdem zum Gesamtwert grobmotorischer Quotient zusammengefasst und über die Zeit dargestellt.</p> <p>Für Patienten, die während der Studie von der BSID-III-Messung zur PDMS–2-Messung wechselten, wurden sowohl der grobmotorische Subtest des BSID-III als auch der grobmotorische Quotient der PDMS–2 zur Bewertung der Veränderungen der motorischen Funktion herangezogen.</p>
ENB-002-08/ ENB-003-08	Die PDMS–2 wurden zur Baseline und danach alle 6 Monate durchgeführt.
ENB-010-10	Die PDMS–2 wurden zur Baseline sowie nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Monaten und danach halbjährlich von einem lizenzierten Physiotherapeuten nach einer verpflichtenden Schulung zur Testdurchführung durchgeführt.
Operationalisierung des Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition (BOT–2)	
	<p>Der BOT–2 ist ein häufig verwendeter Test der motorischen Fähigkeiten, der ansprechende, zielgerichtete Aktivitäten einsetzt, um ein breites Spektrum motorischer Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 4 bis 21 Jahren zu messen. Das Testverfahren ist abwechslungsreich, kindgerecht und baut auf alltagsrelevanten motorischen Aufgaben (Malen, Schneiden, Balancieren, Ballfangen, Rennen usw.) auf. Der Test besitzt zudem starke psychometrische Eigenschaften.</p> <p>Der BOT–2 besteht aus 4 Subskalen, die aus jeweils 2 Untertests aufgebaut sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feinmotorik: Feinmotorische Steuerung: <ul style="list-style-type: none"> – Feinmotorische Genauigkeit, 7 Einzeltests – Feinmotorische Integration, 8 Einzeltests • Feinmotorik: Handkoordination <ul style="list-style-type: none"> – Handgeschicklichkeit, 5 Einzeltests – Koordination der oberen Extremitäten, 7 Einzeltests • Grobmotorik: Körperkoordination <ul style="list-style-type: none"> – Beidseitige Körperkoordination, 7 Einzeltests – Gleichgewicht, 9 Einzeltests • Grobmotorik: Kraft und Gewandtheit <ul style="list-style-type: none"> – Schnelligkeit und Geschicklichkeit, 5 Einzeltests – Kraft, 5 Einzeltests <p>Die Leistung des Patienten wurde jeweils in skalierte Werte ($M = 15$, $SD = 5$) und standardisierte Werte ($M = 50$, $SD = 10$) transformiert, um einen Vergleich mit der gesunden Normstichprobe zu ermöglichen.</p>
ENB-002-08/ ENB-003-08	<p>Der BOT–2 wurde bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Messung ≥ 72 Monate alt waren, eingesetzt. Bei Patienten mit schwerer Entwicklungsverzögerung war der BOT–2 mitunter nicht geeignet, sodass stattdessen die BSID-III und/oder die PDMS–2 zum Einsatz kamen.</p> <p>Es wurden die drei grobmotorischen Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit, Kraft und Gleichgewicht durchgeführt. Für die Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft wurden jeweils Gesamtwerte, skalierte Werte ($M = 15$, $SD = 5$) sowie Altersäquivalente berichtet, da</p>

	<p>diese Subtests aufgrund der häufig bei HPP-Patienten beobachteten Gangstörungen und Muskelschwäche für diese Patientenpopulation am angemessensten erscheinen. Die Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft wurden außerdem verwendet, um einen Gesamtwert für Kraft und Geschicklichkeit zu berechnen (standardisierte Werte und Prozentränge).</p> <p>Wenn Patienten im Verlauf der Studie von der PDMS-2-Messung zur BOT-2-Messung übergangen, entspricht jeweils eine große Spanne an Punktwerten in den Subtests (Gleichgewicht: 0–18, Schnelligkeit: 0–11, Kraft: 0–4) einem Altersäquivalent von <4. Aus diesem Grund spiegelt sich eine funktionelle Verbesserung anhand der Punktwerte nicht immer auch in einer Veränderung des Altersäquivalents wider.</p> <p>Der BOT-2 wurde zur Baseline und danach alle 6 Monate durchgeführt.</p>
ENB-010-10	<p>Der BOT-2 wurde bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Messung ≥ 72 Monate alt waren, eingesetzt. Bei Patienten mit schwerer Entwicklungsverzögerung war der BOT-2 mitunter nicht geeignet, sodass stattdessen die BSID-III und/oder die PDMS-2 zum Einsatz kamen.</p> <p>Es wurden die drei grobmotorischen Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit, Kraft und Gleichgewicht durchgeführt. Für jeden Subtest wurden die Gesamtwerte, skalierte Werte ($M = 15$, $SD = 5$) sowie Altersäquivalente berichtet. Die Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft wurden verwendet, um einen Gesamtwert für Kraft und Geschicklichkeit zu berechnen (standardisierte Werte und Prozentränge).</p> <p>Der BOT-2 wurde zur Baseline sowie nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Monaten und danach halbjährlich von einem lizenzierten Physiotherapeuten durchgeführt.</p>
ENB-006-09/ ENB-008-10	<p>Die zwei grobmotorischen Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft wurden von einem lizenzierten Physiotherapeuten oder einer anderen Person mit Erfahrung in der Durchführung standardisierter Erhebungen bei Kindern durchgeführt. Aus den Ergebnissen dieser Tests wurde ein Gesamtwert für Kraft und Geschicklichkeit berechnet (standardisierte Werte und Prozentränge).</p> <p>Für jeden Messzeitpunkt wurden für jeden Subtest die skalierten Werte sowie die Altersäquivalente ermittelt und mittels deskriptiver Statistiken für jede Behandlungsgruppe und für die kombinierte Behandlungsgruppe dargestellt. Die Veränderung zur Baseline wurde ebenfalls mittels deskriptiver Statistiken dargestellt und mithilfe eines t-Tests gegen 0 statistisch getestet.</p> <p>Der BOT-2 wurde zur Baseline und bis Woche 48 alle 3 Monate, anschließend alle 6 Monate durchgeführt.</p>
Studie	Operationalisierung der Handdynamometrie (HHD)
ENB-006-09/ ENB-008-10	<p>Die Muskelkraft wurde mithilfe eines tragbaren Dynamometrie-Geräts getestet.</p> <p>Die Messung der Muskelkraft erfolgte durch einen lizenzierten Physiotherapeuten oder eine andere Person mit Erfahrung in der Durchführung standardisierter Erhebungen bei Kindern. Dabei wurden die folgenden Muskelgruppen bilateral getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Griff, • Kniebeuger, • Kniestrecker, • Hüftbeuger, • Hüftstrecker, • Hüftabduktoren. <p>Die Muskelkraft wurde in Pfund und, wenn verfügbar, Prozent der vorhergesagten normalen Kraft auf der Basis von pädiatrischen normativen Daten berichtet. Das Drehmoment wurde in Newtonmeter gemessen. Die Werte pro Messzeitpunkt sowie die Veränderung zur Baseline wurden mithilfe deskriptiver Statistiken ausgewertet. Die Veränderung zur Baseline wurde zusätzlich mittels t-Test gegen 0 statistisch getestet.</p> <p>Die HHD wurde zur Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36 und 48 und danach alle 6 Monate durchgeführt.</p>
EmPATHY	<p>Die Griffkraft wurde bilateral für die dominante und die nicht-dominante Hand mit einem Handdynamometer (HHD) gemessen. Insgesamt wurde der Test für jede Hand dreimal durchgeführt, wobei die linke und rechte Hand nach jedem Test abgewechselt und zwischen den Tests eine Pause von 20 Sekunden eingelegt wurde. Der Test wurde durchgeführt, während der</p>

<p>Teilnehmer auf einem Stuhl ohne Armlehnen saß. Dabei wurde zuerst die Griffkraft der dominanten Hand gemessen. Der Ellenbogen wurde um 90° gebeugt und das Handgelenk befand sich in einer bequemen Position (ca. 0-30° Handgelenksstreckung). Etwaige Kontraindikationen für die Durchführung des HHD-Tests wurden dokumentiert.</p> <p>Die Griffkraft der dominanten und nicht-dominanten Hand der Patienten wurde für alle Visiten deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung der Griffkraft im Vergleich zur Baseline mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben getestet. Der HHD-Test wurde zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt.</p>	
Studie	Operationalisierung von Veränderungen der Gehfähigkeit (MPOMA und POMA-G)
ALX-HPP-502s	<p>Das Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA) besteht aus zwei Subtests: POMA-G zur Erfassung des Gangbildes und POMA-B zur Erfassung des Gleichgewichts. Für die Studie ALX-HPP-502s wurde eine modifizierte Version des POMA-G (MPOMA-G) verwendet, weil diese klinisch bedeutsame Parameter der Kraft und Koordination erfasst, die über Beobachtungen anhand von Videoaufnahmen abgeleitet werden können.</p> <p>Das MPOMA-G beinhaltet verschiedene Komponenten des Gangbildes, die sich im Laufe der Zeit bei Kindern entwickeln: Unterstützungsfläche mit der Größe des Oberkörpers (17 Monate), synchroner Armschwung (18 Monate) und Fersenauftritt (18,5 Monate). Gesunde Kinder ≥ 5 Jahre haben diese Meilensteine in der Regel bereits erreicht. Das MPOMA-G beinhaltet außerdem die Erfassung der Länge, Größe, Symmetrie und Kontinuität der Schritte, Höhe des Fußes während der Schwungphase („foot clearance“), Rumpfstabilität und Laufhaltung. Der niedrigste Wert pro Item ist 0. Der höchste Wert pro Item ist 1 oder 2. Der maximale Gesamtwert beträgt 12. Niedrigere Werte spiegeln eine größere Beeinträchtigung wider.</p> <p>Videos zurückliegender Zeitpunkte der Patienten, welche funktionale Aufgaben wie bspw. die Gehfähigkeit zeigen, wurden unabhängig voneinander von 3 Bewertern evaluiert, die in Bezug auf die Identität der Patienten und den Zeitpunkt der Aufnahme der Videos verblindet waren. Der Median dieser 3 Evaluationen stellte den Wert für jede einzelne Komponenten dar. Die Summe dieser Mediane bildete schließlich den MPOMA-G-Wert bzw. POMA-G-Wert für jeden Patienten.</p> <p>Die aus dem am frühesten aufgenommenen Video abgeleiteten Werte wurden als Baseline verwendet. Die Post-Baseline-Messungen wurden nach Zeitintervallen gruppiert. Die POMA-G-Werte und die Veränderung zur Baseline wurden mithilfe deskriptiver Statistiken ausgewertet. Ein nicht-parametrischer Vorzeichentest wurde verwendet, um den Median der Veränderung zur Baseline statistisch gegen 0 zu testen. Außerdem wurden die Anzahl sowie der prozentuale Anteil an Patienten, die einen Wert von 0, 1 oder 2 erreicht hatten, für jede Komponente des Tests dargestellt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt „Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität“ ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08**BSID-III**

Tabelle 4-195: Skalierte (standardisierte) Werte und Altersäquivalente sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-002-08/ENB-003-08) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Kognitive Skala					
Baseline	n	5	–	5	–
	Mittelwert (SD)	3,2 (3,49)	–	3,800 (1,6432)	–
	Median	1,0	–	3,000	–
	Min; Max	1; 9	–	2,00; 6,00	–
Woche 12	n	9	4	9	4
	Mittelwert (SD)	5,0 (4,18)	–0,8 (4,35)	11,739 (14,3382)	1,330 (0,6098)
	Median	4,0	0,5	5,000	1,330
	Min; Max	1; 13	–7; 3	3,33; 42,00	0,66; 2,00
Woche 24	n	10	4	10	4
	Mittelwert (SD)	5,8 (3,85)	0,5 (4,65)	12,766 (13,7478)	3,415 (0,6896)
	Median	5,5	1,5	7,000	3,500
	Min; Max	1; 13	–6; 5	3,00; 42,00	2,66; 4,00
Woche 48	n	7	4	8	4
	Mittelwert (SD)	6,3 (2,63)	1,8 (3,40)	14,750 (11,1963)	8,750 (0,5000)
	Median	6,0	2,5	11,500	9,000
	Min; Max	3; 11	–3; 5	7,00; 42,00	8,00; 9,00
Woche 72	n	5	3	6	3
	Mittelwert (SD)	8,6 (1,82)	4,7 (2,52)	17,833 (5,8452)	18,333 (0,5774)
	Median	9,0	5,0	19,000	18,000
	Min; Max	6; 11	2; 7	7,00; 24,00	18,00; 19,00
Woche 96	n	5	3	5	3
	Mittelwert (SD)	9,2 (0,84)	4,7 (3,21)	25,800 (2,9496)	23,333 (1,5275)
	Median	9,0	6,0	25,000	23,000
	Min; Max	8; 10	1; 7	22,00; 30,00	22,00; 25,00
Woche 120	n	3	1	3	1
	Mittelwert (SD)	8,7 (0,58)	8,0 (NA)	29,667 (1,1547)	28,000 (NA)
	Median	9,0	8,0	29,000	28,000
	Min; Max	8; 9	8; 8	29,00; 31,00	28,00; 28,00
Woche 144	n	3	3	3	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	8,7 (2,08)	4,0 (4,36)	34,000 (6,0828)	30,667 (4,7258)
	Median	8,0	6,0	31,000	29,000
	Min; Max	7; 11	-1; 7	30,00; 41,00	27,00; 36,00
Woche 168	n	1	NA	2	NA
	Mittelwert (SD)	11,0 (NA)	-	24,500 (24,7487)	-
	Median	11,0	-	24,500	-
	Min; Max	11; 11	-	7,00; 42,00	-
Woche 192	n	-	-	3	2
	Mittelwert (SD)	-	-	38,333 (5,5076)	34,500 (7,7782)
	Median	-	-	41,000	34,500
	Min; Max	-	-	32,00; 42,00	29,00; 40,00
Woche 216	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	4,000 (NA)	-
	Median	-	-	4,000	-
	Min; Max	-	-	4,00; 4,00	-
Woche 240	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	7,000 (NA)	-
	Median	-	-	7,000	-
	Min; Max	-	-	7,00; 7,00	-
Woche 264	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	6,000 (NA)	-
	Median	-	-	6,000	-
	Min; Max	-	-	6,00; 6,00	-
Woche 288	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	5,000 (NA)	-
	Median	-	-	5,000	-
	Min; Max	-	-	5,00; 5,00	-
Woche 312	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	4,660 (NA)	-
	Median	-	-	4,660	-
	Min; Max	-	-	4,66; 4,66	-
Woche 336	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	6,000 (NA)	-
	Median	-	-	6,000	-
	Min; Max	-	-	6,00; 6,00	-
Woche 360	n	-	-	1	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	–	–	10,000 (NA)	–
	Median	–	–	10,000	–
	Min; Max	–	–	10,00; 10,00	–
Woche 384	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	8,000 (NA)	–
	Median	–	–	8,000	–
	Min; Max	–	–	8,00; 8,00	–
Letzte Messung	n	10	4	10	4
	Mittelwert (SD)	8,1 (3,93)	5,0 (4,08)	31,100 (14,4564)	33,250 (5,7373)
	Median	8,5	6,5	36,500	32,500
	Min; Max	1; 13	–1; 8	3,00; 42,00	28,00; 40,00
Motorische Skala – Feinmotorik					
Baseline	n	5	–	5	–
	Mittelwert (SD)	3,6 (2,97)	–	3,570 (1,9006)	–
	Median	3,0	–	3,660	–
	Min; Max	1; 8	–	0,53; 5,33	–
Woche 12	n	9	4	9	4
	Mittelwert (SD)	5,4 (3,24)	–0,5 (4,12)	12,034 (13,8585)	2,368 (1,2429)
	Median	5,0	0,0	6,000	2,400
	Min; Max	1; 10	–6; 4	3,66; 41,00	1,00; 3,67
Woche 24	n	10	4	10	4
	Mittelwert (SD)	6,5 (2,92)	2,0 (4,08)	12,333 (12,0126)	4,620 (1,3672)
	Median	6,0	3,5	8,000	4,570
	Min; Max	1; 10	–4; 5	4,33; 41,00	3,00; 6,34
Woche 48	n	7	4	8	4
	Mittelwert (SD)	7,6 (1,51)	3,3 (4,11)	15,250 (8,8439)	11,120 (2,9330)
	Median	7,0	4,0	12,000	10,570
	Min; Max	6; 10	–2; 7	7,00; 35,00	8,34; 15,00
Woche 72	n	6	4	7	4
	Mittelwert (SD)	8,0 (0,63)	3,5 (2,65)	17,286 (5,1870)	15,870 (1,2135)
	Median	8,0	4,0	18,000	16,070
	Min; Max	7; 9	0; 6	7,00; 22,00	14,34; 17,00
Woche 96	n	6	4	6	4
	Mittelwert (SD)	9,2 (1,47)	5,0 (2,94)	26,500 (3,0166)	23,870 (3,7647)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	9,5	5,0	26,500	25,335
	Min; Max	7; 11	2; 8	22,00; 31,00	18,34; 26,47
Woche 120	n	3	1	4	1
	Mittelwert (SD)	7,7 (0,58)	7,0 (NA)	24,000 (10,1653)	28,670 (NA)
	Median	8,0	7,0	27,000	28,670
	Min; Max	7; 8	7; 7	10,00; 32,00	28,67; 28,67
Woche 144	n	3	3	3	3
	Mittelwert (SD)	9,0 (3,46)	3,7 (5,69)	33,333 (7,5056)	30,270 (6,0348)
	Median	7,0	2,0	29,000	28,470
	Min; Max	7; 13	-1; 10	29,00; 42,00	25,34; 37,00
Woche 168	n	1	NA	2	NA
	Mittelwert (SD)	10,0 (NA)	-	24,500 (23,3345)	-
	Median	10,0	-	24,500	-
	Min; Max	10; 10	-	8,00; 41,00	-
Woche 192	n	-	-	3	2
	Mittelwert (SD)	-	-	40,667 (2,3094)	37,905 (5,0417)
	Median	-	-	42,000	37,905
	Min; Max	-	-	38,00; 42,00	34,34; 41,47
Woche 216	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	8,000 (NA)	-
	Median	-	-	8,000	-
	Min; Max	-	-	8,00; 8,00	-
Woche 240	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	10,000 (NA)	-
	Median	-	-	10,000	-
	Min; Max	-	-	10,00; 10,00	-
Woche 264	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	7,000 (NA)	NA
	Median	-	-	7,000	-
	Min; Max	-	-	7,00; 7,00	-
Woche 288	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	10,000 (NA)	NA
	Median	-	-	10,000	-
	Min; Max	-	-	10,00; 10,00	-
Woche 312	n	-	-	1	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)		
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	
	Mittelwert (SD)	–	–	10,000 (NA)	–	
	Median	–	–	10,000	–	
	Min; Max	–	–	10,00; 10,00	–	
Woche 336	n	–	–	1	NA	
	Mittelwert (SD)	–	–	8,000 (NA)	–	
	Median	–	–	8,000	–	
Woche 360	n	–	–	1	NA	
	Mittelwert (SD)	–	–	10,000 (NA)	–	
	Median	–	–	10,000	–	
Woche 384	n	–	–	1	NA	
	Mittelwert (SD)	–	–	8,000 (NA)	–	
	Median	–	–	8,000	–	
Letzte Messung	n	10	4	10	4	
	Mittelwert (SD)	8,2 (3,12)	4,5 (4,93)	31,533 (14,0097)	35,370 (5,3485)	
	Median	8,0	4,5	36,500	35,670	
	Min; Max	1; 13	–1; 10	4,33; 42,00	28,67; 41,47	
	Motorische Skala – Grobmotorik					
	Baseline	n	5	–	5	–
Mittelwert (SD)		2,4 (3,13)	–	0,756 (0,5054)	–	
Median		1,0	–	0,530	–	
Min; Max		1; 8	–	0,53; 1,66	–	
Woche 12	n	9	4	9	4	
	Mittelwert (SD)	1,3 (1,00)	–1,8 (3,50)	3,301 (3,8799)	0,568 (0,8510)	
	Median	1,0	0,0	1,660	0,235	
	Min; Max	1; 4	–7; 0	0,53; 11,00	0,00; 1,80	
Woche 24	n	10	4	10	4	
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,00)	–1,8 (3,50)	4,503 (3,6348)	2,568 (2,5923)	
	Median	1,0	0,0	4,160	2,735	
	Min; Max	1; 1	–7; 0	0,53; 11,00	0,00; 4,80	
Woche 48	n	7	4	8	4	
	Mittelwert (SD)	2,4 (1,62)	–0,5 (4,65)	9,208 (5,4841)	8,188 (2,1196)	
	Median	2,0	0,5	8,500	8,470	
	Min; Max	1; 5	–7; 4	1,66; 21,00	5,34; 10,47	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Woche 72	n	6	4	7	4
	Mittelwert (SD)	3,5 (1,52)	0,8 (5,25)	10,857 (4,6342)	11,938 (3,9346)
	Median	3,5	3,0	12,000	12,970
	Min; Max	1; 5	-7; 4	2,00; 16,00	6,34; 15,47
Woche 96	n	6	4	6	4
	Mittelwert (SD)	4,7 (2,34)	1,8 (5,91)	16,667 (4,1793)	15,938 (4,4982)
	Median	5,0	4,0	18,000	17,470
	Min; Max	1; 7	-7; 6	11,00; 21,00	9,34; 19,47
Woche 120	n	2	1	3	1
	Mittelwert (SD)	6,5 (0,71)	6,0 (NA)	17,553 (12,1251)	25,470 (NA)
	Median	6,5	6,0	23,000	25,470
	Min; Max	6; 7	6; 6	3,66; 26,00	25,47; 25,47
Woche 144	n	3	3	3	3
	Mittelwert (SD)	5,3 (3,06)	2,0 (7,00)	24,333 (8,3267)	23,427 (8,9613)
	Median	6,0	5,0	27,000	26,470
	Min; Max	2; 8	-6; 7	15,00; 31,00	13,34; 30,47
Woche 168	n	1	NA	2	NA
	Mittelwert (SD)	1,0 (NA)	-	7,830 (4,4831)	-
	Median	1,0	-	7,830	-
	Min; Max	1; 1	-	4,66; 11,00	-
Woche 192	n	-	-	3	2
	Mittelwert (SD)	-	-	24,333 (8,5049)	27,405 (7,1630)
	Median	-	-	24,000	27,405
	Min; Max	-	-	16,00; 33,00	22,34; 32,47
Woche 216	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	3,660 (NA)	-
	Median	-	-	3,660	-
	Min; Max	-	-	3,66; 3,66	-
Woche 240	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	7,000 (NA)	-
	Median	-	-	7,000	-
	Min; Max	-	-	7,00; 7,00	-
Woche 264	n	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	-	-	5,330 (NA)	-
	Median	-	-	5,330	-
	Min; Max	-	-	5,33; 5,33	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Woche 288	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	7,000 (NA)	–
	Median	–	–	7,000	–
	Min; Max	–	–	7,00; 7,00	–
Woche 312	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	7,000 (NA)	–
	Median	–	–	7,000	–
	Min; Max	–	–	7,00; 7,00	–
Woche 336	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	7,000 (NA)	–
	Median	–	–	7,000	–
	Min; Max	–	–	7,00; 7,00	–
Woche 360	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	7,000 (NA)	–
	Median	–	–	7,000	–
	Min; Max	–	–	7,00; 7,00	–
Woche 384	n	–	–	1	NA
	Mittelwert (SD)	–	–	8,000 (NA)	–
	Median	–	–	8,000	–
	Min; Max	–	–	8,00; 8,00	–
Letzte Messung	n	10	4	10	4
	Mittelwert (SD)	3,7 (2,83)	3,0 (6,06)	19,353 (10,3703)	27,688 (4,6234)
	Median	3,0	5,5	22,000	27,970
	Min; Max	1; 8	–6; 7	0,53; 33,00	22,34; 32,47
Sozio-emotionale Entwicklung					
Baseline	n	6	–	–	–
	Mittelwert (SD)	9,7 (2,66)	–	–	–
	Median	10,5	–	–	–
	Min; Max	6; 13	–	–	–
Woche 12	n	9	5	–	–
	Mittelwert (SD)	9,0 (4,18)	1,2 (4,15)	–	–
	Median	9,0	2,0	–	–
	Min; Max	3; 17	–4; 6	–	–
Woche 24	n	10	5	–	–
	Mittelwert (SD)	9,7 (4,47)	1,0 (3,24)	–	–
	Median	10,5	3,0	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Min; Max	3; 17	-3; 4	-	-
Woche 48	n	7	5	-	-
	Mittelwert (SD)	14,9 (4,30)	5,0 (3,39)	-	-
	Median	17,0	6,0	-	-
	Min; Max	9; 19	1; 9	-	-
Woche 72	n	6	5	-	-
	Mittelwert (SD)	13,8 (2,48)	3,8 (4,55)	-	-
	Median	12,5	2,0	-	-
	Min; Max	12; 17	-1; 10	-	-
Woche 96	n	4	3	-	-
	Mittelwert (SD)	15,3 (2,50)	6,0 (4,36)	-	-
	Median	15,5	4,0	-	-
	Min; Max	12; 18	3; 11	-	-
Woche 120	n	2	1	-	-
	Mittelwert (SD)	15,0 (4,24)	5,0 (NA)	-	-
	Median	15,0	5,0	-	-
	Min; Max	12; 18	5; 5	-	-
Woche 144	n	2	2	-	-
	Mittelwert (SD)	10,5 (0,71)	0,5 (0,71)	-	-
	Median	10,5	-0,5	-	-
	Min; Max	10; 11	-1; 0	-	-
Letzte Messung	n	10	5	-	-
	Mittelwert (SD)	12,1 (5,65)	4,4 (4,98)	-	-
	Median	11,5	5,0	-	-
	Min; Max	3; 18	-1; 11	-	-
Alltagsfertigkeiten (Gesamtwert)					
Baseline	n	6	-	-	-
	Mittelwert (SD)	56,5 (16,23)	-	-	-
	Median	65,5	-	-	-
	Min; Max	29; 68	-	-	-
Woche 12	n	9	5	-	-
	Mittelwert (SD)	49,3 (17,80)	-12,8 (8,29)	-	-
	Median	58,0	-14,0	-	-
	Min; Max	13; 66	-23; -3	-	-
Woche 24	n	10	5	-	-
	Mittelwert (SD)	58,8 (20,13)	-1,8 (15,06)	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	60,0	-3,0	-	-
	Min; Max	12; 82	-18; 14	-	-
Woche 48	n	6	5	-	-
	Mittelwert (SD)	76,8 (17,26)	20,2 (15,06)	-	-
	Median	79,5	26,0	-	-
	Min; Max	50; 94	-3; 35	-	-
Woche 72	n	6	5	-	-
	Mittelwert (SD)	78,8 (12,51)	20,4 (7,64)	-	-
	Median	80,5	22,0	-	-
	Min; Max	61; 94	8; 27	-	-
Woche 96	n	5	4	-	-
	Mittelwert (SD)	84,4 (24,36)	30,0 (30,93)	-	-
	Median	74,0	25,5	-	-
	Min; Max	60; 112	1; 68	-	-
Woche 120	n	2	1	-	-
	Mittelwert (SD)	85,5 (38,89)	46,0 (NA)	-	-
	Median	85,5	46,0	-	-
	Min; Max	58; 113	46; 46	-	-
Woche 144	n	3	3	-	-
	Mittelwert (SD)	105,7 (20,26)	47,3 (30,50)	-	-
	Median	112,0	47,0	-	-
	Min; Max	83; 122	17; 78	-	-
Woche 168	n	1	NA	-	-
	Mittelwert (SD)	70,0 (NA)	-	-	-
	Median	70,0	-	-	-
	Min; Max	70; 70	-	-	-
Letzte Messung	n	10	5	-	-
	Mittelwert (SD)	81,0 (32,02)	41,4 (24,95)	-	-
	Median	82,0	46,0	-	-
	Min; Max	12; 122	17; 78	-	-

Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.
Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline-Messung im Verlauf beider Studien (ENB-002-08/ ENB-003-08)
Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte.

Tabelle 4-195 zeigt die skalierten Werte sowie die Altersäquivalente der Skalen der BSID-III.

Kognitive Skala

Der mittlere skalierte Wert der Patienten auf der kognitiven Skala betrug zur Baseline 3,2 (SD = 3,5, Median = 1,0) und lag damit mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Normwertes von 10 Punkten, was für eine deutliche Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten vor der Behandlung mit AA spricht. Auch das durchschnittliche Altersäquivalent von 3,8 (SD = 1,6, Median = 3,0) Monaten spiegelt diese Beeinträchtigung zur Baseline wider (die Patienten waren zur Baseline im Mittel (SD) 14,7 Monate (14,8) alt).

Im Laufe der AA-Behandlung nahm der mittlere skalierte Wert der kognitiven Skala fast kontinuierlich zu. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der Wert im Durchschnitt 8,1 (SD = 3,9, Median = 8,5) und lag damit weniger als eine Standardabweichung unter dem Wert der gesunden Vergleichsstichprobe. Im Vergleich zur Baseline war der skalierte Wert im Mittel um 5,0 (SD = 4,1, Median = 6,5) gestiegen. Ähnliche Effekte waren hinsichtlich der Altersäquivalente zu sehen (siehe Abbildung 4-24). So war das Altersäquivalent nach 48 Wochen (12 Monaten) AA-Behandlung um durchschnittlich 8,8 (SD = 0,5, Median = 9,0) Monate gestiegen. Nach 72 Wochen (18 Monaten) AA-Behandlung betrug der mittlere Anstieg des Altersäquivalents bereits 18,3 (SD = 0,6, Median = 18) Monate. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die kognitiven Fähigkeiten der Kinder unter der Behandlung mit AA in einer normalen Geschwindigkeit weiterentwickelten und das Niveau gesunder Gleichaltriger erreichten.

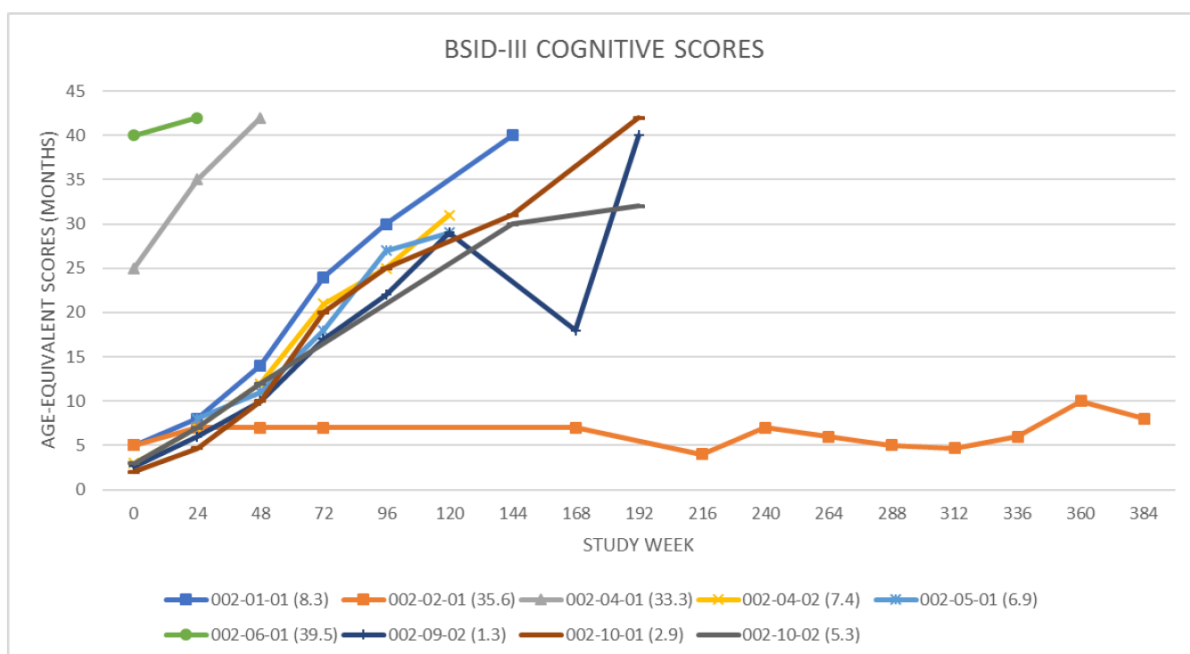


Abbildung 4-24: Altersäquivalente der kognitiven Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA. Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA. Für die Patienten 002-02-01, 002-04-01, 002-05-01, 002-06-01 und 002-09-02 wurde die erste Messung nicht zur Baseline, sondern nachdem die Patienten AA erhalten hatten, durchgeführt.

Der durchschnittliche skalierte Werte der feinmotorischen Skala lag zur Baseline bei 3,6
Asfotase alfa (Strensiq®)

(SD = 3,0, Median = 3,0). Das durchschnittliche Altersäquivalent lag bei 3,6 (SD = 1,9, Median = 3,7) Monaten. Damit lag vor der Behandlung mit AA auch eine deutliche Beeinträchtigung der feinmotorischen Fähigkeiten der Patienten vor.

Motorische Skala – Feinmotorik

Der skalierte Werte der feinmotorischen Skala nahm im Verlauf der Behandlung stetig zu und erreichte in Woche 96 der Behandlung einen mittleren Wert von 9,2 (SD = 1,5, Median = 9,5). Damit lag die Leistung der Patienten zu diesem Zeitpunkt im Normbereich. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung hatten sich die Patienten im Vergleich zur Baseline im Mittel um 4,5 (SD = 4,9, Median = 4,5) Punkte verbessert und hatten einen mittleren skalierten Wert von 8,2 (SD = 3,1, Median = 8,0) Punkten erreicht. Ähnliche Effekte waren hinsichtlich der Altersäquivalente zu sehen. Auch hier zeigte sich im Verlauf der AA-Behandlung ein stetiger Anstieg der Werte (siehe Abbildung 4-25). So war das Altersäquivalent nach 48 Wochen (12 Monaten) AA-Behandlung um durchschnittlich 11,1 (SD = 2,9, Median = 10,6) Monate relativ zur Baseline gestiegen. Nach 144 Wochen (36 Monaten) AA-Behandlung betrug der mittlere Anstieg des Altersäquivalents bereits 30,3 (SD = 6,0, Median = 28,5) Monate. Somit war unter der Behandlung mit AA auch eine nahezu normale Geschwindigkeit der Weiterentwicklung der feinmotorischen Fähigkeiten der Kinder bis in den Normbereich gesunder Gleichaltriger zu beobachten.

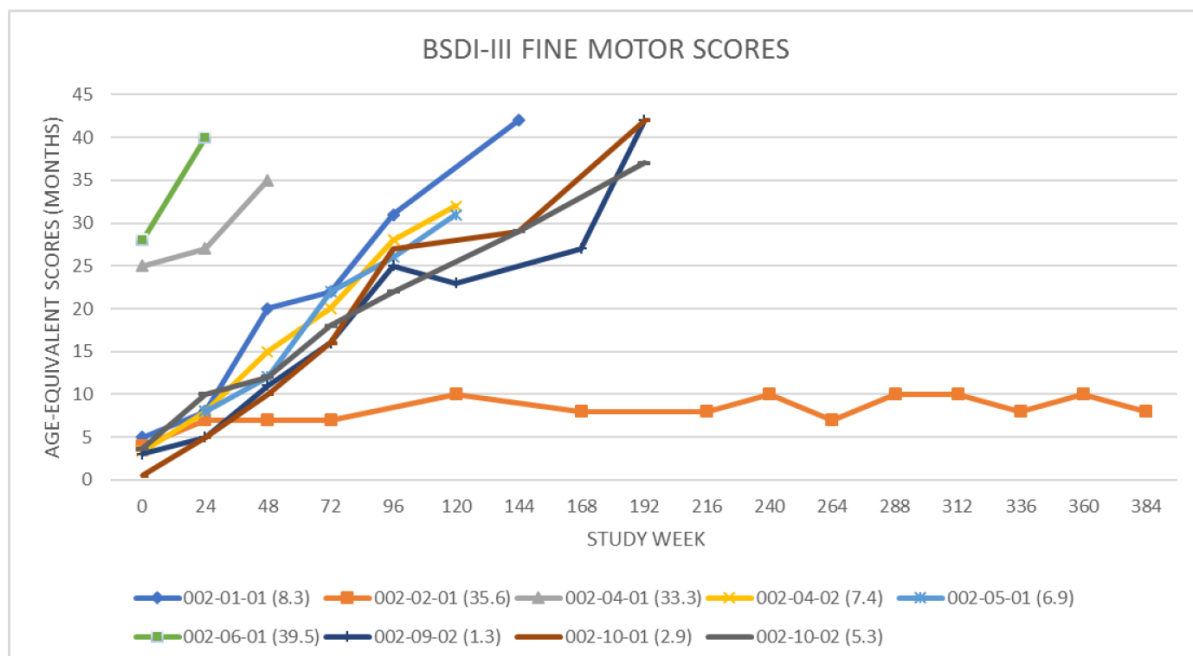


Abbildung 4-25: Altersäquivalente der feinmotorischen Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA. Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA. Für die Patienten 002-02-01, 002-04-01, 002-05-01, 002-06-01 und 002-09-02 wurde die erste Messung nicht zur Baseline, sondern nachdem die Patienten AA erhalten hatten, durchgeführt. Motorische Skala – Grobmotorik

Die Leistung der Patienten gemessen anhand der skalierten Werte der grobmotorischen Skala

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

lag zur Baseline im Mittel bei 2,4 (SD = 3,1, Median = 1,0). Das durchschnittliche Altersäquivalent betrug 0,8 (SD = 0,5, Median = 0,5) Monate. Somit zeigten die Patienten vor der Behandlung mit AA auch schwere Beeinträchtigungen in der Grobmotorik.

Im Laufe der AA-Behandlung waren bei der Mehrheit der Patienten (5/9, 56 %) Verbesserungen der skalierten Werte der grobmotorischen Skala zu beobachten. In Woche 96 der Behandlung hatte sich der Wert fast verdoppelt und lag im Durchschnitt bei 4,7 (SD = 2,3, Median = 5,0). Die durchschnittliche Verbesserung relativ zur Baseline betrug 1,8 (SD = 5,9, Median = 4,0). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung hatten die Patienten im Mittel einen skalierten Wert von 3,7 (SD = 2,8, Median = 3,0) erreicht. Die mittlere Verbesserung zur Baseline betrug dabei 3,0 (SD = 6,1, Median = 5,5) Punkte. Die skalierten Werte der Patienten 002-01-01 und 002-04-02 wichen zu diesem Zeitpunkt sogar um weniger als eine Standardabweichung vom Mittelwert der Normstichprobe ab. Damit lagen die Werte dieser Patienten im Normbereich. Von den 4 Patienten, die keine Verbesserungen der skalierten Werte zeigten, hatten 2 Patienten bereits zur Baseline hohe Werte. Bei den 2 weiteren Patienten wurden nach Woche 24 keinen Erhebungen mehr durchgeführt, da diese die Altersobergrenze des Tests überschritten hatten.

Anhand der Altersäquivalente waren im Verlauf der AA-Behandlung ebenfalls Verbesserungen der Grobmotorik zu verzeichnen. Auch hier zeigte sich ein stetiger Anstieg der Werte unter der Behandlung mit AA (siehe Abbildung 4-26). Nach 48 Wochen (12 Monaten) AA-Behandlung war der Wert durchschnittlich um 8,2 (SD = 2,1, Median = 8,5) Monate relativ zur Baseline gestiegen. Nach 144 Wochen (36 Monaten) AA-Behandlung betrug der mittlere Anstieg des Altersäquivalents 23,4 (SD = 9,0, Median = 26,5) Monate.

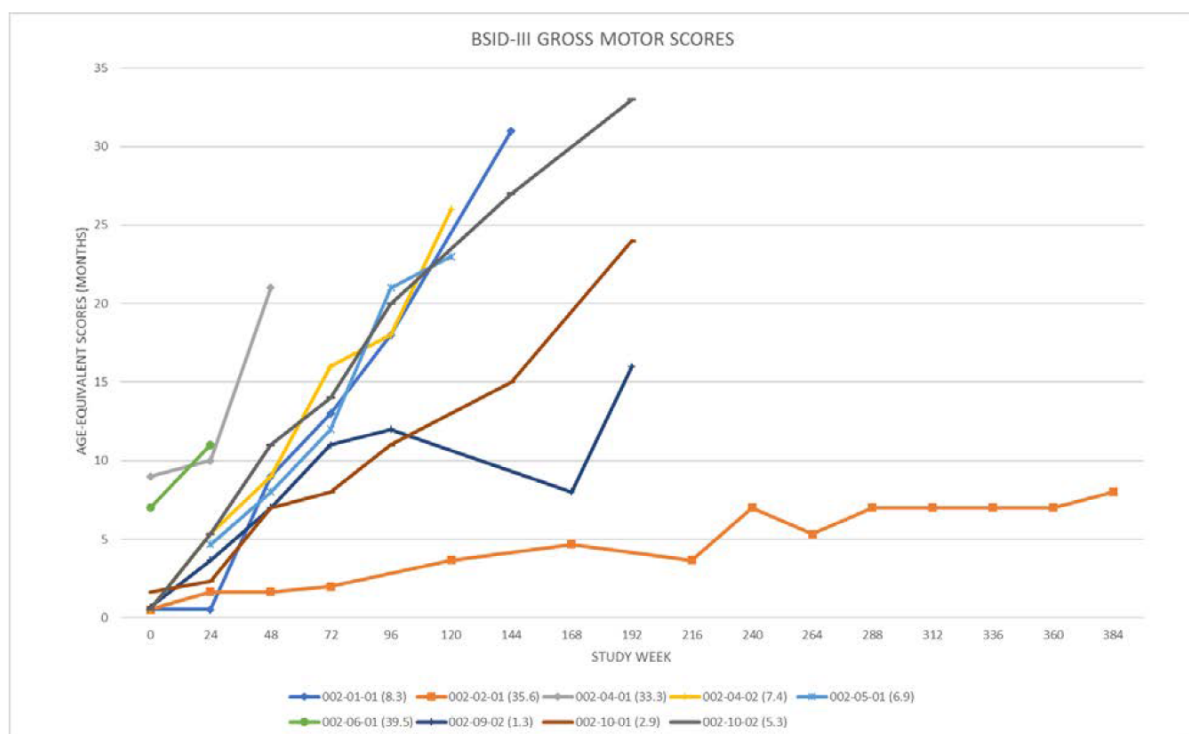


Abbildung 4-26: Altersäquivalente der grobmotorischen Skala des BSID-III für alle Patienten mit einer Messung zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert im Verlauf der Behandlung mit AA. Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA. Für die Patienten 002-02-01, 002-04-01, 002-05-01, 002-06-01 und 002-09-02 wurde die erste Messung nicht zur Baseline, sondern nachdem die Patienten AA erhalten hatten, durchgeführt.

Sozio-emotionale Entwicklung

Der mittlere skalierte Wert der Patienten der sozio-emotionalen Skala lag zur Baseline bei 9,7 (SD = 2,7, Median = 10,5). Damit zeigten die Patienten vor der Behandlung mit AA keine Beeinträchtigung der sozio-emotionalen Entwicklung. Im Verlauf der Behandlung waren Anstiege des skalierten Wertes zu beobachten. Dabei blieb die Leistung der Patienten im gesamten Behandlungsverlauf im Normbereich.

Alltagsfertigkeiten

Im Bereich Alltagsfertigkeiten betrug der gesamte skalierte Wert zur Baseline im Mittel 56,5 (SD = 16,2, Median = 65,5). Dieser Wert deutet auf eine deutliche Beeinträchtigung der Alltagsfertigkeiten vor Beginn der AA-Behandlung hin. Auch hier waren im Verlauf der AA-Behandlung Verbesserungen zu beobachten. Nach 144 Wochen Behandlung war der Wert im Mittel um 47,3 (SD = 30,5, Median = 47,0) gestiegen und hatte einen durchschnittlichen Wert von 105,7 (SD = 20,3, Median = 112,0) erreicht. Damit lagen die Alltagsfertigkeiten der Patienten zu diesem Zeitpunkt im Normbereich. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der mittlere gesamte skalierte Wert für den Bereich Alltagsfertigkeiten 81,0 (SD = 32,0, Median = 82,0).

Tabelle 4-196: Gesamtskalenwerte sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-002-08/ENB-003-08) - FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Baseline	n	5	–	5	–	6	–	6	–
	Mittelwert (SD)	66,0 (17,46)	–	58,0 (17,49)	–	98,3 (13,29)	–	83,2 (18,58)	–
	Median	55,0	–	52,0	–	102,5	–	93,5	–
	Min; Max	55; 95	–	46; 88	–	80; 115	–	51; 96	–
Woche 12	n	9	4	9	4	9	5	9	5
	Mittelwert (SD)	75,0 (20,92)	–3,8 (21,75)	60,3 (11,30)	–6,8 (22,23)	95,0 (20,92)	6,0 (20,74)	71,2 (15,16)	–14,4 (8,26)
	Median	70,0	2,5	58,0	0,0	95,0	10,0	72,0	–14,0
	Min; Max	55; 115	–35; 15	46; 79	–39; 12	65; 135	–20; 30	42; 88	–25; –5
Woche 24	n	10	4	10	4	10	5	10	5
	Mittelwert (SD)	79,0 (19,26)	2,5 (23,27)	62,5 (8,75)	0,8 (22,63)	98,5 (22,37)	5,0 (16,20)	77,3 (15,02)	–11,0 (7,18)
	Median	77,5	7,5	61,0	10,5	102,5	15,0	81,0	–9,0
	Min; Max	55; 115	–30; 25	46; 73	–33; 15	65; 135	–15; 20	41; 91	–20; –4
Woche 48	n	7	4	7	4	7	5	6	5
	Mittelwert (SD)	81,4 (13,14)	8,8 (17,02)	70,0 (6,93)	8,3 (23,54)	124,3 (21,49)	25,0 (16,96)	84,3 (10,03)	–3,6 (14,76)
	Median	80,0	12,5	73,0	19,5	135,0	30,0	85,0	–1,0
	Min; Max	65; 105	–15; 25	61; 76	–27; 21	95; 145	5; 45	70; 95	–25; 15
Woche 72	n	5	3	6	4	6	5	6	5
	Mittelwert (SD)	93,0 (9,08)	23,3 (12,58)	74,5 (4,14)	12,8 (22,90)	119,2 (12,42)	19,0 (22,75)	83,0 (10,55)	–3,4 (7,40)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	95,0	25,0	76,0	21,0	112,5	10,0	85,0	-3,0
	Min; Max	80; 105	10; 35	67; 79	-21; 30	110; 135	-5; 50	67; 95	-14; 6
Woche 96	n	5	3	6	4	4	3	5	4
	Mittelwert (SD)	96,0 (4,18)	23,3 (16,07)	81,5 (3,51)	20,3 (22,10)	126,3 (12,50)	30,0 (21,79)	86,2 (18,21)	3,0 (25,63)
	Median	95,0	30,0	82,0	28,5	127,5	20,0	80,0	-1,5
	Min; Max	90; 100	5; 35	76; 85	-12; 36	110; 140	15; 55	67; 106	-21; 36
Woche 120	n	3	1	2	1	2	1	2	1
	Mittelwert (SD)	93,3 (2,89)	40,0 (NA)	83,5 (2,12)	39,0 (NA)	125,0 (21,21)	25,0 (NA)	86,5 (28,99)	12,0 (NA)
	Median	95,0	40,0	83,5	39,0	125,0	25,0	86,5	12,0
	Min; Max	90; 95	40; 40	82; 85	39; 39	110; 140	25; 25	66; 107	12; 12
Woche 144	n	3	3	3	3	2	2	3	3
	Mittelwert (SD)	93,3 (10,41)	20,0 (21,79)	83,0 (18,33)	17,0 (36,17)	102,5 (3,54)	-2,5 (3,54)	102,0 (13,45)	16,3 (25,17)
	Median	90,0	30,0	79,0	21,0	102,5	-2,5	106,0	13,0
	Min; Max	85; 105	-5; 35	67; 103	-21; 51	100; 105	-5; 0	87; 113	-7; 43
Woche 168	n	1	NA	1	NA	-	-	1	NA
	Mittelwert (SD)	105,0 (NA)	-	73,0 (NA)	-	-	-	76,0 (NA)	-
	Median	105,0	-	73,0	-	-	-	76,0	-
	Min; Max	105; 105	-	73; 73	-	-	-	76; 76	-
Letzte	n	10	4	10	4	10	5	10	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Messung	Mittelwert (SD)	90,5 (19,64)	25,0 (20,41)	75,7 (14,38)	22,5 (31,51)	110,5 (28,23)	22,0 (24,90)	86,8 (20,45)	11,0 (20,26)
	Median	92,5	32,5	74,5	30,0	107,5	25,0	86,5	12,0
	Min; Max	55; 115	-5; 40	46; 103	-21; 51	65; 140	-5; 55	41; 113	-7; 43
Der Mittelwert (SD) der Gesamtskalenwerte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 100 (± 15) Punkte.									

Tabelle 4-196 stellt die Gesamtskalenwerte der BSID-III sowie deren Veränderung zur Baseline im Verlauf der AA-Behandlung dar. Der Gesamtskalenwert der kognitiven Skala lag zur Baseline im Mittel bei 66,0 (SD = 17,5, Median = 55,0) und wies damit ebenfalls auf eine deutliche Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten hin. Im Laufe der Behandlung mit AA nahm der durchschnittliche Gesamtskalenwert stetig zu und erreichte nach 72 Wochen einen durchschnittlichen Wert von 93,0 (SD = 9,1, Median = 95,0) und lag damit im Normalbereich. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der Gesamtskalenwert der kognitiven Skala im Durchschnitt um 25,0 (SD = 20,4, Median = 32,5) Punkte gestiegen und erreichte im Mittel einen Wert von 90,5 (SD = 19,6, Median = 92,5), was ebenfalls auf eine Normalisierung der mit der kognitiven Skala erfassten kognitiven Fähigkeiten hinweist.

Der Gesamtskalenwert der motorischen Skala lag zur Baseline im Mittel bei 58,0 (SD = 17,5, Median = 52,0). Damit zeigten die Patienten vor Beginn der AA-Behandlung starke Beeinträchtigungen der Motorik. Im Laufe der Behandlung mit AA zeigten sich deutliche Verbesserungen anhand des Gesamtskalenwertes. Nach 96 Wochen Behandlung war der Wert im Mittel um 20,3 (SD = 22,1, Median = 28,5) Punkte, d.h. um mehr als eine Standardabweichung gestiegen und lag durchschnittlich bei 81,5 (SD = 3,5, Median = 82,0). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der Gesamtskalenwert der motorischen Skala im Durchschnitt um 22,5 (SD = 31,5, Median = 30,0) Punkte gestiegen und erreichte im Mittel einen Wert von 75,7 (SD = 14,4, Median = 74,5).

Der Gesamtskalenwert der sozio-emotionalen Skala lag zur Baseline im Mittel bei 98,3 (SD = 13,3, Median = 102,5). Damit waren auch anhand der Gesamtskalenwerte bei den Patienten vor Beginn der AA-Behandlung keine Beeinträchtigungen der sozio-emotionalen Entwicklung zu beobachten. Wie auch bei den skalierten Werten zeigten sich im Verlauf der Behandlung Anstiege der Gesamtskalenwerte. Dabei blieb die Leistung der Patienten stets im Normbereich.

Der Gesamtskalenwert der Skala Alltagsfertigkeiten lag zur Baseline durchschnittlich bei 83,2 (SD = 18,6, Median = 93,5). Damit zeigten die Patienten vor Beginn der AA-Behandlung Beeinträchtigungen der Alltagsfertigkeiten. Auch hier waren im Behandlungsverlauf Verbesserungen zu beobachten. Nach 144 Wochen betrug der Gesamtskalenwert im Mittel 102,0 (SD = 13,5, Median = 106,0) und lag damit im Normbereich. Dabei hatte sich der Wert im Durchschnitt um 16,3 (SD = 25,2, Median = 13,0) verbessert. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der Gesamtskalenwert der Alltagsfertigkeiten im Durchschnitt um 11,0 (SD = 20,3, Median = 12,0) Punkte gestiegen und erreichte im Mittel einen Wert von 86,8 (SD = 20,5, Median = 86,5).

Insgesamt zeigten die Patienten zur Baseline, d.h. vor Beginn der Behandlung mit AA deutliche Beeinträchtigungen in den Bereichen kognitive Fähigkeiten, Fein- und Grobmotorik sowie Alltagsfertigkeiten. Im Verlauf der AA-Behandlung waren in allen drei Bereichen deutliche Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung zu verzeichnen. So lagen sowohl die skalierten Werten als auch der Gesamtskalenwert der kognitiven Skala zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Normbereich der gesunden Normstichprobe. Auch im Hinblick auf die feinmotorischen Fähigkeiten der Patienten waren im Behandlungsverlauf Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung der skalierten Werte zu beobachten. Ähnliche positive Ergebnisse

zeigten sich auch anhand der skalierten Werte sowie der Gesamtskalenwerte im Bereich Alltagsfertigkeiten. Damit waren unter der Behandlung mit AA bei den zur Baseline deutlich beeinträchtigten Patienten ausschließlich positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu beobachten.

PDMS-2

Tabelle 4-197: Deskriptive Ergebnisse der PDMS–2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Stationär		Fortbewegung		Objektmanipulation		Grob- motorischer Quotient
		Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	
Woche 72	n	2	2	2	2	2	2	2
	Mittelwert (SD)	4,5 (0,71)	24,5 (4,95)	4,0 (0,00)	24,0 (1,41)	7,0 (1,41)	38,0 (2,83)	69,0 (4,24)
	Median	4,5	24,5	4	24	7	38	69,0
	Min; Max	4; 5	21; 28	4; 4	23; 25	6; 8	36; 40	66; 72
Woche 96	n	1	1	1	1	1	1	76,0 (NA)
	Mittelwert (SD)	4,0 (NA)	28,0 (NA)	5,0 (NA)	32,0 (NA)	10,0 (NA)	60,0 (NA)	76
	Median	4,0	28	5	32	10	60	76; 76
	Min; Max	4; 4	28; 28	5; 5	32; 32	10; 10	60; 60	76,0 (NA)
Woche 120	n	2	2	2	2	2	2	2
	Mittelwert (SD)	4,0 (0,00)	30,5 (3,54)	4,0 (0,00)	26,5 (2,12)	8,5 (2,12)	51,5 (6,36)	71,0 (4,24)
	Median	40	30,5	4	43611	43593	51,5	71
	Min; Max	4; 4	28; 33	4; 4	25; 28	7; 10	47; 56	68; 74
Woche 144	n	1	1	1	1	1	1	1
	Mittelwert (SD)	5,0 (NA)	37,0 (NA)	5,0 (NA)	26,5 (2,12)	8,0 (NA)	52,0 (NA)	74,0 (NA)
	Median	5,0	37	5	43611	8	52	74
	Min; Max	5; 5	37; 37	5; 5	25; 28	8; 8	52; 52	74; 74
Woche 168	n	1	1	1	1	1	1	1
	Mittelwert (SD)	8,0 (NA)	40,0 (NA)	5,0 (NA)	29,0 (NA)	12,0 (NA)	52,0 (NA)	89,0 (NA)
	Median	8,0	40	5	29	12	52	89

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Stationär		Fortbewegung		Objektmanipulation		Grob- motorischer Quotient
		Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	
	Min; Max	8; 8	40; 40	5; 5	29; 29	12; 12	52; 52	89; 89
Woche 192	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mittelwert (SD)	7,3 (1,53)	43,7 (7,77)	5,7 (0,58)	36,7 (1,53)	7,0 (1,73)	42,0 (12,17)	78,7 (4,04)
	Median	7,0	46	6	37	6	36	81
	Min Max	6; 9	35; 50	5; 6	35; 38	6; 9	34; 56	74; 81
Woche 216	n		2	2	2	2	2	2
	Mittelwert (SD)	7,0 (NA)	44,0 (3,61)	7,5 (2,12)	45,3 (7,23)	9,0 (1,41)	54,0 (11,14)	86,0 (1,41)
	Median	7,0	43	7,5	49	9	52	86
	Min; Max	7; 7	41; 48	6; 9	37; 50	8; 10	44; 66	85; 87
Woche 240	n	5	5	5	5	5	5	5
	Mittelwert (SD)	7,6 (1,67)	29,8 (27,41)	7,4 (3,36)	23,2 (23,27)	7,4 (1,52)	27,4 (26,70)	83,6 (10,06)
	Median	8,0	46	7	23	7	34	85
	Min; Max	5; 9	0; 55	4; 13	0; 48	6; 10	0; 60	74; 98
Woche 264	n	4	4	4	4	4	4	4
	Mittelwert (SD)	8,3 (1,89)	54,8 (10,24)	8,3 (2,99)	52,3 (15,20)	7,4 (1,52)	50,3 (6,45)	88,5 (12,29)
	Median	7,5	50,5	8	52	7	52	88
	Min; Max	5; 11	48; 70	5; 12	34; 71	6; 10	41; 56	74; 104
Woche 288	n	1	1	1	1	1	1	1
	Mittelwert (SD)	5,0 (NA)	37,0 (NA)	6,0 (NA)	41,0 (NA)	7,0 (NA)	46,0 (NA)	74,0 (NA)
	Median	5,0	37	6	41	7	46	74
	Min; Max	5; 5	37; 37	6; 6	41; 41	7; 7	46; 46	74; 74

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Stationär		Fortbewegung		Objektmanipulation		Grob- motorischer Quotient
		Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	
Woche 312	n	–	1	–	1	–	1	1
	Mittelwert (SD)	–	55,0 (NA)	–	41,0 (NA)	–	47,0 (NA)	0,0 (NA)
	Median	–	55	–	41	–	47	0
	Min; Max	–	55; 55	–	41; 41	–	47; 47	0; 0
Letzte Messung ^a	n	8	8	8	8	8	8	8
	Mittelwert (SD)	7,4 (2,00)	50,9 (9,99)	7,5 (2,39)	49,6 (10,60)	8,3 (0,89)	51,5 (7,37)	75,9 (31,80)
	Median	7	50,5	7	49,5	8,5	52	86
	Min; Max	5; 11	37; 70	5; 12	35; 71	7; 9	43; 66	0; 104

Die PDMS-2 wurde bei den Patienten durchgeführt, die ein Alter von 43 Monaten erreichten.

Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte.

a: Die letzte Messung ist definiert als die letzte Post-Baseline-Messung der Studie ENB-002-08/ENB-003-08.

Tabelle 4-198: Ergebnisse der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle Patienten

Patient	Zeitpunkt	Stationär		Fortbewegung		Objektmanipulation		Grob- motorischer Quotient
		Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	
01-01	Woche 192	9	46	6	37	6	36	81
	Woche 240	9	55	7	48	7	43	85
04-01	Woche 72	5	28	4	25	8	40	72
	Woche 96	4	28	5	32	10	60	76
	Woche 120	4	28	4	25	10	56	74

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Stationär		Fortbewegung		Objektmanipulation		Grob- motorischer Quotient
		Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	Standardisierter Wert	Alters- äquivalent (Monate)	
	Woche 192	7	50	5	38	9	56	81
	Woche 216	–	48	–	50	–	66	–
04–02	Woche 192	6	35	6	35	6	34	74
	Woche 216	7	41	9	49	8	44	87
05–01	Woche 168	8	40	5	29	12	52	89
	Woche 216	7	43	6	37	10	52	85
	Woche 240	7	46	7	45	10	60	87
	Woche 264	8	51	7	50	9	52	87
06–01	Woche 72	4	21	4	23	6	36	66
	Woche 120	4	33	4	28	7	47	68
	Woche 144	5	37	5	35	8	52	74
09–02	Woche 240	8	48	4	23	6	34	74
	Woche 264	7	48	5	34	6	41	74
	Woche 288	5	37	6	41	7	46	74
	Woche 312	–	55	–	40	–	47	–
10–01	Woche 240	5	0	6	0	7	0	74
	Woche 264	7	50	9	54	9	52	89
10–02	Woche 240	9	0	13	0	7	0	98
	Woche 264	11	70	12	71	9	56	104

Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte.

Die PDMS-2 wurden bei Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten angewendet. Insgesamt wurden bei 8 Patienten im Studienverlauf mehrfache PDMS-2-Messungen vorgenommen. Tabelle 4-197 zeigt die zusammenfassenden deskriptiven Ergebnisse der PDMS-2-Messungen im Studienverlauf. Die individuellen Ergebnisse der Patienten sind in Tabelle 4-198 dargestellt.

Im stationären Subtest hatten zum Zeitpunkt der ersten PDMS-2-Messung 4 Patienten (04-01, 06-01, 10-01 und 04-02) einen standardisierten Wert von unter 7 und lagen damit mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 3 Punkte, unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger von 10 Punkten. Bei allen 4 Patienten wurden während der Behandlung mit AA leichte Verbesserungen der standardisierten Werte um bis zu 2 Punkte beobachtet. Damit lagen die Fähigkeiten im stationären Subtest bei 3 dieser Patienten (04-01, 10-01 und 04-02) zur letzten PDMS-2-Messung im Normbereich. Auch der durchschnittliche standardisierte Wert zur letzten Messung lag mit 7,4 (SD = 2,0, Median = 7) im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

Im Subtest Fortbewegung lagen zum Zeitpunkt der ersten PDMS-2-Messung die standardisierten Werte von 7 Patienten (01-01, 04-01, 04-02, 05-01, 06-01, 09-02 und 10-01) mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 3 Punkte unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger von 10 Punkten. Auch hier waren im Behandlungsverlauf leichte Verbesserungen der Werte um bis zu eine Standardabweichung zu verzeichnen. Bei 4 dieser Patienten (01-01, 04-02, 05-01 und 10-01) lagen die standardisierten Werte damit zur letzten PDMS-2-Messung im Normbereich. Auch der durchschnittliche standardisierte Wert zur letzten Messung lag mit 7,5 (SD = 2,4, Median = 7) im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

Im Subtest Objektmanipulation zeigten zum Zeitpunkt der ersten PDMS-2-Messung 4 Patienten (04-01, 04-02, 06-01 und 09-02) Beeinträchtigungen von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger. Bei allen 4 Patienten wurden während der Behandlung mit AA leichte Verbesserungen der standardisierten Werte um bis zu 2 Punkte beobachtet, sodass die Fähigkeiten dieser Patienten zur letzten PDMS-2-Messung mit denen gesunder Gleichaltriger vergleichbar waren. Auch der durchschnittliche standardisierte Wert zur letzten Messung lag mit 8,3 (SD = 0,9, Median = 8,5) im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

Insgesamt waren anhand der PDMS-2 unter der Behandlung mit AA Verbesserungen der motorischen Funktionen der Kinder, insbesondere hinsichtlich Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten), zu verzeichnen. Dabei erreichten einige Patienten im Behandlungsverlauf sogar das Niveau gesunder gleichaltriger Kinder.

BOT-2

Tabelle 4-199: Ergebnisse des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle Patienten

Patient	Zeitpunkt	Schnelligkeit/Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Altersäquivalent (Jahre:Monate)	Skalierter Wert	Altersäquivalent (Jahre:Monate)	Standardisierter Wert	Prozentrang
01-01	Woche 264	5	< 4	10	4:6 - 4:7	32	4
	Woche 288	6	< 4	6	4:2 - 4:3	31	3
	Woche 312	5	< 4	6	4:4 - 4:5	30	2
	Woche 336	7	4:8 - 4:9	7	4:10 - 4:11	33	5
	Woche 360	5	4:0 - 4:1	7	5:0 - 5:1	31	3
	Woche 384	5	4:6 - 4:7	9	5:10 - 5:11	31	3
04-01	Woche 240	7	4:4 - 4:5	8	4:6-4:7	35	7
	Woche 264	7	5:4 - 5:5	7	4:8 - 4:9	14	34
	Woche 288	7	4:8 - 4:9	8	4:10 - 4:11	35	7
	Woche 312	7	5:0 - 5:1	7	5:2 - 5:3	31	3
	Woche 336	8	6:0 - 6:2	6	6:9 - 6:11	32	–
	Woche 360	7	5:4 - 5:5	9	6:6 - 6:8	34	6
04-02	Woche 240	7	< 4	10	4:2 - 4:3	35	7
	Woche 264	7	< 4	8	4:2 - 4:3	32	4
	Woche 288	10	4:8 - 4:9	9	4:6 - 4:7	37	10
	Woche 312	10	5:4 - 5:5	9	4:10 - 4:11	36	8
	Woche 336	13	6:3 - 6:5	10	5:6 - 5:7	23	16
05-01	Woche 288	8	4:2 - 4:3	10	4:1 - 4:11	36	8
	Woche 312	8	4:8 - 4:9	11	5:2 - 5:3	36	8
	Woche 336	10	5:4 - 5:5	12	5:10 - 5:11	39	14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Schnelligkeit/Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Altersäquivalent (Jahre:Monate)	Skalierter Wert	Altersäquivalent (Jahre:Monate)	Standardisierter Wert	Prozentrang
	Woche 360	12	6:6 – 6:8	13	6:9 – 6:11	42	21
	Woche 384	14	7:0 - 7:2	11	6:0 - 6:2	42	21
06-01	Woche 240 (außerplanmäßig)	2	< 4	4	4:2 - 4:3	25	1
	Woche 240	3	< 4	3	4:0 - 4:1	25	1
	Woche 264	3	< 4	11	6:0 - 6:2	33	5
	Woche 288	2	< 4	8	5:6 - 5:7	27	1
	Woche 312	3	< 4	7	5:2 - 5:3	27	1
	Woche 336	3	< 4	8	5:6 - 5:7	28	1
	Woche 360	3	< 4	6	5:0 - 5:1	27	1
09-02	Woche 336	5	< 4	13	6:0 - 6:2	38	12
10-01	Woche 312	5	–	11	–	34	6
10-02	Woche 288	12	6:0 - 6:4	9	6:0 - 6:4	40	16
	Woche 312	16	6:0 - 6:4	19	6:0 - 6:4	55	69
Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (\pm 5) Punkte. Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 50 (\pm 10) Punkte.							

Die BOT–2 Messung wurde bei Patienten durchgeführt, die mindestens 72 Monate (6 Jahre) alt und in der Lage waren, den Test durchzuführen. Wenn Patienten im Studienverlauf das Alter von 72 Monaten überschritten, wurde von der Messung der motorischen Fähigkeiten mittels PDMS–2 auf die Erhebung des BOT–2 übergegangen. Aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Kinder wurde dabei eine große Spannweite an Punktwerten erzielt, die allesamt einem Altersäquivalent von unter 4 Jahren entsprechen (Gleichgewicht: 0–18 Punkte, Schnelligkeit/Geschicklichkeit: 0–11 Punkte, Kraft: 0–4 Punkte). Deshalb zeigt sich eine funktionelle Verbesserung anhand der Punktwerte nicht notwendigerweise auch in einer Verbesserung der Altersäquivalente.

Zur Baseline wurde bei keinem der Patienten die BOT–2-Erhebung durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Studie wurde der BOT–2 bei 8 Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 4-199). Bei 6 dieser Patienten wurden im Studienverlauf mehrfache Erhebungen durchgeführt. Bei all diesen Patienten waren bereits vor dem Übergang in die BOT–2-Messung eindeutige Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten in den PDMS–2 zu beobachten. Allein der Fakt, dass diese Patienten zur Erhebung des BOT–2 übergehen konnten, weist auf eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter der Behandlung mit AA hin.

Bei 5 dieser 6 Patienten lag der skalierte Wert des BOT–2-Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit zum Zeitpunkt der ersten Erhebung mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 5 Punkte unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger von 15 Punkten. Im Verlauf der AA-Behandlung blieben die skalierten Werte bei 3 Patienten (01–01, 04–01 und 06–01) stabil, während sich bei 2 Patienten (04–02 und 05–01) Verbesserungen bis in den Normbereich beobachten ließen (angezeigt durch einen skalierten Wert in Woche 336 bzw. Woche 384 von 13 bzw. 14).

Bei 3 Patienten wurde auch im Subtest Kraft zum Zeitpunkt der ersten Erhebung eine Beeinträchtigung von mehr als einer Standardabweichung, d.h. von mehr als 5 Punkten unterhalb des Normwertes von 15 Punkten beobachtet. Auch hier waren im Studienverlauf Stabilisierungen und Verbesserungen zu verzeichnen.

Im Hinblick auf den Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit waren zum Zeitpunkt der ersten BOT–2-Messung bei 5 Patienten Beeinträchtigungen von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes zu beobachten. Dabei zeigte sich anhand der Prozentränge bei 3 Patienten (01–01, 04–01 und 06–01) unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung der Fähigkeiten. Bei 2 Patienten (04–02 und 05–01) wurden anhand der Prozentränge während der AA-Behandlung Verbesserungen der grobmotorischen Fähigkeiten um bis zu 13 Prozentränge beobachtet.

Somit waren anhand des BOT–2 unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war bei einigen Patienten sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen.

ENB-010-10

Die Auswahl des eingesetzten Instruments wurde vom Alter, den Fähigkeiten und dem körperlichen Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Beobachtung abhängig gemacht. In der überwiegenden Anzahl der Fälle wurde der BSID-III eingesetzt, um Patienten bis zum Alter von 42 Monaten zu evaluieren, die PDMS-2 für Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten und der BOT-2 ab einem Alter von 72 Monaten. Der Einfluss der Erkrankung auf die Funktionen der Patienten war deutlich: Zu Beginn der Studie wurden bei 59/69 Patienten (85,5 %) signifikante Verzögerungen bezüglich der grobmotorischen Fähigkeiten beobachtet, was anhand von Punktwerten mehr als eine Standardabweichung unterhalb des normalen Mittelwerts der motorischen Tests definiert wurde. Eine Übersicht über die angewendeten Tests bei den einzelnen Patienten ist in Tabelle 4-200 zu finden.

Tabelle 4-200: Alter der Patienten und Angabe über die Erhebung von BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 – ENB-010-10 (FA-Set)

Patientennummer	Alter zur Baseline in Wochen (Monate)	BSID-III	PDMS-2	BOT-2
010-01-01	17,0 (3,9)	x	x	–
010-01-02	5,1 (1,2)	x	–	–
010-01-03	287,4 (66,1)	–	x	x
010-01-04	255,3 (58,7)	–	x	x
010-01-05	237,0 (54,5)	–	x	x
010-01-06	185,7 (42,7)	–	x	x
010-01-07	0,1 (0,0)	x	–	–
010-01-08	20,3 (4,7)	x	–	–
010-01-09	23,3 (5,4)	x	–	–
010-01-10	147,9 (34,0)	x	x	–
010-01-11	248,1 (57)	–	x	–
010-13-01	20,9 (4,8)	x	x	–
010-13-02	304,0 (69,9)	–	x	x
010-13-03	193,0 (44,4)	x	x	x
010-13-04	9,0 (2,1)	x	–	–
010-13-05	21,1 (4,9)	x	–	–
010-13-06	188,9 (43,4)	–	x	–
010-13-07	1,7 (0,4)	x	–	–
010-16-01	15,3 (3,5)	x	–	–
010-16-02	168,1 (38,7)	x	x	x
010-16-03	6,6 (1,5)	x	–	–
010-16-04	21,1 (4,9)	x	x	–
010-16-05	64,3 (14,8)	x	x	–
010-16-06	309,9 (71,4)	–	x	x
010-16-07	247,1 (56,9)	–	x	x

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patientennummer	Alter zur Baseline in Wochen (Monate)	BSID-III	PDMS-2	BOT-2
010-16-08	170,0 (39,1)	x	x	–
010-16-09	201,1 (46,3)	–	x	–
010-16-10	288,3 (66,3)	–	x	x
010-16-11	167,3 (38,5)	x	x	–
010-16-12	8,0 (1,8)	x	–	–
010-16-14	2,1 (0,5)	x	–	–
010-18-01	46,0 (10,6)	x	x	–
010-18-02	5,3 (1,2)	x	–	–
010-18-03	89,0 (20,5)	x	–	–
010-18-04	22,7 (5,2)	x	–	–
010-18-05	46,6 (10,7)	x	–	–
010-18-06	16,3 (3,8)	x	–	–
010-18-07	16,3 (3,8)	x	–	–
010-19-01	38,9 (9,0)	x	–	–
010-19-02	69,4 (16,0)	x	x	–
010-19-03	11,4 (2,6)	x	–	–
010-19-05	17,7 (4,1)	x	–	–
010-20-01	20,4 (4,7)	x	–	–
010-21-01	269,9 (62,8)	–	x	x
010-22-01	144,9 (33,4)	x	–	–
010-23-01	262,7 (61,1)	–	x	–
010-24-01	17,4 (4,0)	x	–	–
010-25-01	20,9 (4,8)	x	–	–
010-26-01	264,9 (61,0)	–	x	x
010-26-02	3,0 (0,7)	x	–	–
010-27-01	4,1 (0,9)	x	–	–
010-28-01	312,1 (71,8)	–	x	x
010-28-02	113,4 (26,1)	x	x	–
010-28-04	69,1 (15,9)	x	–	–
010-28-05	7,7 (1,8)	x	–	–
010-29-01	265,6 (61,1)	–	x	x
010-30-01	171,6 (39,5)	x	x	–
010-31-01	310,7 (71,5)	–	x	x
010-32-01	94,1 (21,6)	x	–	–
010-33-01	220,4 (50,7)	x	x	x
010-34-01	5,9 (1,4)	x	–	–
010-38-01	136,7 (31,5)	x	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patientennummer	Alter zur Baseline in Wochen (Monate)	BSID-III	PDMS-2	BOT-2
010-38-02	285,0 (65,6)	–	x	x
010-38-03	4,4 (1,0)	x	–	–
010-38-04	90,3 (20,8)	x	–	–
010-38-05	214,4 (49,3)	–	x	–
010-38-06	7,7 (1,8)	x	–	–
010-38-07	68,4 (15,7)	x	–	–
010-39-01	216,9 (49,9)	–	x	–

Bei Patienten ohne genaues Geburtsdatum wurde der 15. des Monats als Kalkulationsgrundlage genutzt.

Welcher Test genutzt wurde, hing vom Alter, von den Fähigkeiten und vom aktuellen physischen Status zum Zeitpunkt der Messung ab. Es wurde bei keinem der Patienten die Erhebung des BOT-2 zum Zeitpunkt Baseline durchgeführt, sondern es kamen BSID-III und PDMS-2 zum Einsatz.

BSID-III

Tabelle 4-201: Skalierte (standardisierte) Werte und Altersäquivalente sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Kognitive Skala					
Baseline	n	43	–	45	–
	Mittelwert (SD)	6,2 (3,88)	–	11,081 (13,8140)	–
	Median	5,0	–	4,330	–
	Min; Max	1; 18	–	0,53; 42,00	–
Woche 3	n	1	1	1	1
	Mittelwert (SD)	1,0 (NA)	0,0 (NA)	0,530 (NA)	0,000 (NA)
	Median	1,0	0,0	0,530	0,000
	Min; Max	1; 1	0; 0	0,53; 0,53	0,00; 0,00
Woche 12	n	40	38	41	39
	Mittelwert (SD)	6,8 (4,29)	0,5 (2,68)	11,430 (12,0359)	2,364 (1,9923)
	Median	7,0	0,0	6,000	2,130
	Min; Max	1; 19	–8; 6	0,53; 42,00	–2,00; 6,00
Woche 24	n	38	35	38	35
	Mittelwert (SD)	6,8 (3,77)	1,3 (3,17)	12,319 (10,0557)	4,793 (2,7586)
	Median	7,0	0,0	8,500	4,130
	Min; Max	1; 12	–6; 11	0,53; 42,00	0,00; 12,00
Woche 36	n	33	31	34	32

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	7,2 (3,64)	1,2 (3,31)	13,754 (9,7317)	6,993 (3,3802)
	Median	7,0	1,0	11,000	6,835
	Min; Max	1; 16	-7; 9	2,66; 42,00	0,00; 14,00
Woche 48	n	29	26	31	28
	Mittelwert (SD)	6,7 (3,47)	1,2 (2,70)	13,795 (7,7035)	9,195 (3,5793)
	Median	7,0	2,0	13,000	9,405
	Min; Max	1; 12	-4; 6	2,66; 35,00	0,00; 15,00
Woche 60	n	26	24	28	26
	Mittelwert (SD)	7,2 (3,82)	1,7 (3,61)	16,702 (8,8843)	12,012 (5,0756)
	Median	8,0	2,5	16,000	12,570
	Min; Max	1; 15	-7; 10	2,66; 42,00	0,00; 22,00
Woche 72	n	25	23	26	24
	Mittelwert (SD)	7,2 (3,86)	1,4 (3,93)	18,487 (9,2545)	13,952 (5,9513)
	Median	7,0	2,0	17,000	15,000
	Min; Max	1; 14	-6; 9	2,66; 42,00	0,00; 22,00
Woche 96	n	19	18	21	20
	Mittelwert (SD)	7,3 (3,86)	1,6 (3,45)	23,000 (11,5527)	17,885 (8,1856)
	Median	9,0	1,0	25,000	18,235
	Min; Max	1; 12	-5; 7	2,66; 42,00	0,00; 29,00
Woche 120	n	12	11	14	13
	Mittelwert (SD)	6,6 (3,58)	2,7 (3,77)	22,666 (10,2220)	19,043 (9,8206)
	Median	8,0	3,0	26,000	22,000
	Min; Max	1; 10	-5; 7	3,33; 37,00	0,67; 31,00
Woche 144	n	8	7	9	8
	Mittelwert (SD)	6,0 (3,74)	1,6 (2,44)	24,333 (10,5594)	21,194 (10,7809)
	Median	7,0	2,0	26,000	23,735
	Min; Max	1; 12	-2; 6	6,00; 42,00	5,47; 36,00
Woche 168	n	2	1	5	4
	Mittelwert (SD)	7,0 (5,66)	8,0 (NA)	26,400 (10,6911)	26,403 (11,3093)
	Median	7,0	8,0	27,000	24,835
	Min; Max	3; 11	8; 8	15,00; 42,00	14,47; 41,47
Woche 192	n	–	–	3	2
	Mittelwert (SD)	–	–	24,333 (16,2583)	25,470 (22,6274)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	–	–	21,000	25,470
	Min; Max	–	–	10,00; 42,00	9,47; 41,47
Woche 216	n	–	–	2	1
	Mittelwert (SD)	–	–	15,000 (5,6569)	10,470 (NA)
	Median	–	–	15,000	10,470
	Min; Max	–	–	11,00; 19,00	10,47; 10,47
Woche 240	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	20,000 (NA)	–
	Median	–	–	20,000	–
	Min; Max	–	–	20,00; 20,00	–
Woche 264	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	23,000 (NA)	–
	Median	–	–	23,000	–
	Min; Max	–	–	23,00; 23,00	–
Woche 288	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	25,000 (NA)	–
	Median	–	–	25,000	–
	Min; Max	–	–	25,00; 25,00	–
Letzte Messung	n	42	39	43	40
	Mittelwert (SD)	7,5 (4,41)	1,7 (3,20)	23,764 (13,1719)	15,118 (10,7403)
	Median	8,0	1,0	26,000	14,170
	Min; Max	1; 19	–4; 8	0,53; 42,00	0,00; 41,47
Motorische Skala – Feinmotorik					
Baseline	n	43	–	45	–
	Mittelwert (SD)	6,7 (3,43)	–	11,192 (13,8737)	–
	Median	7,0	–	4,330	–
	Min; Max	1; 14	–	0,53; 42,00	–
Woche 3	n	1	1	1	1
	Mittelwert (SD)	2,0 (NA)	–2,0 (NA)	0,530 (NA)	0,000 (NA)
	Median	2,0	–2,0	0,530	0,000
	Min; Max	2; 2	–2; –2	0,53; 0,53	0,00; 0,00
Woche 12	n	40	38	41	39
	Mittelwert (SD)	7,1 (3,67)	0,3 (2,71)	11,638 (12,0027)	2,437 (2,3482)
	Median	7,5	0,0	6,000	2,800

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Min; Max	1; 17	-4; 9	0,53; 42,00	-3,00; 11,00
Woche 24	n	38	35	38	35
	Mittelwert (SD)	6,5 (3,98)	0,4 (3,19)	12,071 (10,5974)	4,416 (2,7755)
	Median	7,0	0,0	8,000	4,000
	Min; Max	1; 14	-6; 7	0,53; 42,00	0,00; 12,00
Woche 36	n	33	31	34	32
	Mittelwert (SD)	8,0 (4,09)	1,2 (3,17)	14,794 (11,1019)	7,914 (4,0277)
	Median	9,0	1,0	10,000	6,970
	Min; Max	1; 19	-6; 6	2,00; 42,00	1,00; 18,00
Woche 48	n	29	26	31	28
	Mittelwert (SD)	7,3 (4,07)	1,0 (3,14)	14,323 (8,9196)	9,450 (4,1871)
	Median	8,0	0,5	12,000	9,470
	Min; Max	1; 16	-6; 7	3,00; 37,00	1,00; 16,34
Woche 60	n	26	24	28	26
	Mittelwert (SD)	7,1 (3,25)	1,0 (3,29)	16,250 (8,3067)	11,338 (4,5936)
	Median	8,0	0,5	16,000	11,735
	Min; Max	1; 12	-6; 7	4,00; 35,00	1,00; 17,47
Woche 72	n	25	23	26	24
	Mittelwert (SD)	7,1 (3,50)	0,5 (3,19)	18,102 (9,6368)	13,166 (5,4684)
	Median	7,0	0,0	16,500	14,470
	Min; Max	1; 14	-6; 7	4,00; 40,00	1,00; 22,00
Woche 96	n	19	18	20	19
	Mittelwert (SD)	6,8 (3,72)	0,5 (3,03)	22,800 (11,0100)	16,960 (6,4607)
	Median	8,0	0,0	23,000	18,340
	Min; Max	1; 15	-6; 6	4,00; 42,00	1,00; 26,00
Woche 120	n	12	11	14	13
	Mittelwert (SD)	6,8 (3,41)	1,9 (3,73)	23,309 (11,0252)	19,366 (10,1602)
	Median	8,0	1,0	27,000	23,340
	Min; Max	1; 12	-4; 9	4,33; 42,00	1,33; 36,00
Woche 144	n	8	7	9	8
	Mittelwert (SD)	5,0 (3,21)	-0,3 (2,81)	23,778 (10,2320)	20,553 (8,9674)
	Median	4,5	-1,0	22,000	19,070
	Min; Max	1; 10	-4; 5	8,00; 40,00	7,00; 33,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Woche 168	n	2	1	5	4
	Mittelwert (SD)	6,5 (3,54)	2,0 (NA)	28,400 (10,3586)	27,988 (10,9664)
	Median	6,5	2,0	28,000	30,070
	Min; Max	4; 9	2; 2	15,00; 40,00	14,47; 37,34
Woche 192	n	–	–	3	2
	Mittelwert (SD)	–	–	21,333 (15,5027)	20,970 (21,9203)
	Median	–	–	21,000	20,970
	Min; Max	–	–	6,00; 37,00	5,47; 36,47
Woche 216	n	–	–	2	1
	Mittelwert (SD)	–	–	18,500 (9,1924)	11,470 (NA)
	Median	–	–	18,500	11,470
	Min; Max	–	–	12,00; 25,00	11,47; 11,47
Woche 240	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	23,000 (NA)	–
	Median	–	–	23,000	–
	Min; Max	–	–	23,00; 23,00	–
Woche 264	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	22,000 (NA)	–
	Median	–	–	22,000	–
	Min; Max	–	–	22,00; 22,00	–
Woche 288	n	–	–	1	–
	Mittelwert (SD)	–	–	25,000 (NA)	–
	Median	–	–	25,000	–
	Min; Max	–	–	25,00; 25,00	–
Letzte Messung	n	42	39	43	40
	Mittelwert (SD)	7,2 (3,70)	0,7 (3,17)	23,989 (13,3682)	15,243 (10,5345)
	Median	8,0	0,0	25,000	16,235
	Min; Max	1; 15	–6; 9	0,53; 42,00	0,00; 37,34
Motorische Skala – Grobmotorik					
Baseline	n	43	–	45	–
	Mittelwert (SD)	3,0 (2,49)	–	4,519 (5,9680)	–
	Median	1,0	–	0,530	–
	Min; Max	1; 8	–	0,53; 18,00	–
Woche 3	n	1	1	1	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	1,0 (NA)	-2,0 (NA)	0,530 (NA)	0,000 (NA)
	Median	1,0	-2,0	0,530	0,000
	Min; Max	1; 1	-2; -2	0,53; 0,53	0,00; 0,00
Woche 12	n	39	38	40	39
	Mittelwert (SD)	2,4 (2,38)	-0,7 (1,74)	5,433 (5,9663)	1,718 (1,7036)
	Median	1,0	0,0	3,330	2,000
	Min; Max	1; 9	-5; 3	0,53; 23,00	-0,99; 5,00
Woche 24	n	38	35	38	35
	Mittelwert (SD)	2,5 (2,33)	-0,5 (2,33)	6,877 (6,8661)	3,575 (2,5506)
	Median	1,0	0,0	5,330	3,670
	Min; Max	1; 9	-6; 4	0,53; 27,00	0,00; 9,00
Woche 36	n	33	31	34	32
	Mittelwert (SD)	3,4 (3,10)	-0,0 (3,06)	8,752 (7,6061)	5,678 (3,7935)
	Median	1,0	0,0	7,000	5,970
	Min; Max	1; 9	-6; 6	0,53; 35,00	0,00; 17,00
Woche 48	n	29	26	31	28
	Mittelwert (SD)	3,1 (2,89)	-0,4 (2,94)	8,812 (6,4762)	6,606 (3,6335)
	Median	1,0	0,0	8,000	7,470
	Min; Max	1; 9	-6; 5	0,53; 26,00	0,00; 13,00
Woche 60	n	26	24	28	26
	Mittelwert (SD)	3,3 (2,85)	-0,0 (2,90)	10,447 (7,2378)	8,272 (4,1327)
	Median	2,0	0,0	9,500	8,570
	Min; Max	1; 10	-6; 5	0,53; 37,00	0,00; 19,00
Woche 72	n	25	23	26	24
	Mittelwert (SD)	3,9 (3,06)	0,5 (3,48)	12,622 (8,2060)	10,524 (5,2853)
	Median	3,0	1,0	11,000	10,235
	Min; Max	1; 10	-6; 6	0,53; 37,00	0,00; 19,00
Woche 96	n	19	18	21	20
	Mittelwert (SD)	3,9 (3,14)	1,4 (3,74)	15,612 (10,3377)	12,776 (7,1792)
	Median	3,0	1,0	14,000	12,970
	Min; Max	1; 10	-6; 8	0,53; 37,00	0,00; 27,00
Woche 120	n	12	11	14	13
	Mittelwert (SD)	3,9 (2,39)	2,0 (3,85)	15,395 (8,2890)	14,342 (8,0388)
	Median	3,5	2,0	16,000	14,470
	Min; Max	1; 8	-6; 7	0,53; 31,00	0,00; 27,00
Woche 144	n	8	7	9	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	3,3 (3,11)	0,7 (3,68)	16,296 (9,0954)	15,211 (9,4341)
	Median	2,0	0,0	16,000	14,005
	Min; Max	1; 9	-6; 6	4,66; 31,00	4,13; 30,47
Woche 168	n	2	1	5	4
	Mittelwert (SD)	3,5 (3,54)	0,0 (NA)	19,732 (9,5781)	19,853 (10,5503)
	Median	3,5	0,0	24,000	24,470
	Min; Max	1; 6	0; 0	4,66; 28,00	4,13; 26,34
Woche 192	n	-	-	3	2
	Mittelwert (SD)	-	-	20,110 (16,3633)	20,135 (23,1012)
	Median	-	-	19,000	20,135
	Min; Max	-	-	4,33; 37,00	3,80; 36,47
Woche 216	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	20,000 (NA)	-
	Median	-	-	20,000	-
	Min; Max	-	-	20,00; 20,00	-
Woche 240	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	19,000 (NA)	-
	Median	-	-	19,000	-
	Min; Max	-	-	19,00; 19,00	-
Woche 264	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	23,000 (NA)	-
	Median	-	-	23,000	-
	Min; Max	-	-	23,00; 23,00	-
Woche 288	n	-	-	1	-
	Mittelwert (SD)	-	-	23,000 (NA)	-
	Median	-	-	23,000	-
	Min; Max	-	-	23,00; 23,00	-
Letzte Messung	n	42	39	43	40
	Mittelwert (SD)	3,9 (3,23)	1,1 (3,46)	16,099 (11,0809)	12,832 (9,4146)
	Median	3,0	0,0	15,000	11,735
	Min; Max	1; 10	-6; 8	0,53; 37,00	0,00; 36,47
Sozio-emotionale Entwicklung					
Baseline	n	9	-	-	-
	Mittelwert (SD)	9,2 (3,96)	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	10,0	–	–	–
	Min; Max	2; 16	–	–	–
Woche 12	n	9	8	–	–
	Mittelwert (SD)	10,8 (3,15)	2,1 (4,09)	–	–
	Median	11,0	1,5	–	–
	Min; Max	6; 16	–3; 9	–	–
Woche 24	n	9	7	–	–
	Mittelwert (SD)	10,2 (5,19)	2,9 (7,31)	–	–
	Median	8,0	2,0	–	–
	Min; Max	4; 18	–6; 15	–	–
Woche 36	n	9	8	–	–
	Mittelwert (SD)	10,2 (3,67)	2,5 (5,18)	–	–
	Median	10,0	3,0	–	–
	Min; Max	5; 16	–8; 10	–	–
Woche 48	n	7	5	–	–
	Mittelwert (SD)	9,1 (5,67)	1,6 (5,27)	–	–
	Median	8,0	4,0	–	–
	Min; Max	2; 17	–5; 7	–	–
Woche 60	n	6	5	–	–
	Mittelwert (SD)	9,2 (4,07)	0,8 (3,11)	–	–
	Median	8,0	0,0	–	–
	Min; Max	4; 14	–3; 4	–	–
Woche 72	n	8	6	–	–
	Mittelwert (SD)	8,8 (4,13)	0,7 (2,73)	–	–
	Median	10,0	0,5	–	–
	Min; Max	1; 15	–3; 5	–	–
Woche 96	n	7	6	–	–
	Mittelwert (SD)	9,1 (2,91)	0,2 (4,07)	–	–
	Median	9,0	1,0	–	–
	Min; Max	6; 15	–7; 5	–	–
Woche 120	n	4	3	–	–
	Mittelwert (SD)	6,3 (0,96)	–2,3 (3,21)	–	–
	Median	6,5	–1,0	–	–
	Min; Max	5; 7	–6; 0	–	–
Woche 144	n	4	3	–	–
	Mittelwert (SD)	9,0 (2,16)	1,0 (2,65)	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	9,5	2,0	–	–
	Min; Max	6; 11	–2; 3	–	–
Woche 168	n	2	1	–	–
	Mittelwert (SD)	7,5 (2,12)	2,0 (NA)	–	–
	Median	7,5	2,0	–	–
	Min; Max	6; 9	2; 2	–	–
Letzte Messung	n	11	8	–	–
	Mittelwert (SD)	9,0 (3,66)	2,4 (3,81)	–	–
	Median	10,0	2,0	–	–
	Min; Max	1; 15	–2; 10	–	–
Alltagsfertigkeiten (Gesamtwert)					
Baseline	n	9	–	–	–
	Mittelwert (SD)	62,7 (19,47)	–	–	–
	Median	57,0	–	–	–
	Min; Max	38; 96	–	–	–
Woche 12	n	10	8	–	–
	Mittelwert (SD)	65,2 (10,37)	9,0 (15,33)	–	–
	Median	63,0	3,0	–	–
	Min; Max	51; 82	–10; 39	–	–
Woche 24	n	9	7	–	–
	Mittelwert (SD)	54,9 (13,66)	–3,3 (20,61)	–	–
	Median	52,0	–8,0	–	–
	Min; Max	31; 70	–26; 30	–	–
Woche 36	n	8	7	–	–
	Mittelwert (SD)	65,8 (20,45)	10,7 (22,29)	–	–
	Median	68,0	0,0	–	–
	Min; Max	35; 99	–10; 52	–	–
Woche 48	n	7	5	–	–
	Mittelwert (SD)	61,6 (21,47)	9,2 (23,07)	–	–
	Median	59,0	2,0	–	–
	Min; Max	26; 96	–11; 49	–	–
Woche 60	n	6	5	–	–
	Mittelwert (SD)	65,7 (13,40)	4,0 (19,09)	–	–
	Median	67,0	–2,0	–	–
	Min; Max	48; 83	–11; 36	–	–
Woche 72	n	7	6	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Skalierte Werte		Altersäquivalente (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	58,3 (23,36)	2,5 (22,22)	–	–
	Median	45,0	–8,0	–	–
	Min; Max	35; 85	–17; 38	–	–
Woche 96	n	7	6	–	–
	Mittelwert (SD)	68,3 (27,89)	15,2 (23,11)	–	–
	Median	75,0	19,0	–	–
	Min; Max	35; 103	–17; 50	–	–
Woche 120	n	4	3	–	–
	Mittelwert (SD)	56,0 (17,07)	10,7 (13,05)	–	–
	Median	57,5	12,0	–	–
	Min; Max	34; 75	–3; 23	–	–
Woche 144	n	4	3	–	–
	Mittelwert (SD)	69,5 (30,29)	29,3 (24,79)	–	–
	Median	70,5	25,0	–	–
	Min; Max	32; 105	7; 56	–	–
Woche 168	n	2	1	–	–
	Mittelwert (SD)	61,0 (21,21)	27,0 (NA)	–	–
	Median	61,0	27,0	–	–
	Min; Max	46; 76	27; 27	–	–
Letzte Messung	n	10	8	–	–
	Mittelwert (SD)	70,7 (22,60)	20,9 (17,49)	–	–
	Median	72,0	22,5	–	–
	Min; Max	26; 103	–10; 50	–	–

Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.
Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte.

Der BSID-III wurde bei 49 Patienten durchgeführt, wobei für 43 Patienten 2 oder mehr Messungen für mindestens eine Skala vorlagen. In Tabelle 4-201 sind die skalierten Werte und die Altersäquivalente sowie deren Veränderung zur Baseline im Verlauf der Behandlung mit AA dargestellt.

Zur Baseline lagen die mittleren skalierten Werte der feinmotorischen ($M = 6,7$, $SD = 3,4$, Median = 7,0), grobmotorischen ($M = 3,0$, $SD = 2,5$, Median = 1,0) und der kognitiven Skala ($M = 6,2$, $SD = 3,9$, Median = 5,0) mindestens eine Standardabweichung, d.h. mindestens 3 Punkte unterhalb des Mittelwertes der Normstichprobe von 10 Punkten. Somit zeigten die Patienten zur Baseline deutliche Beeinträchtigungen der motorischen und kognitiven Funktionen. Dabei ist zu beachten, dass die bei den kognitiven Funktionen gemessenen Beeinträchtigungen wahrscheinlich auch auf Verzögerungen der motorischen Entwicklung

zurückzuführen sind, da viele der kognitiven Aufgaben eine motorische Komponente haben (z.B. etwas aufheben, ein verstecktes Objekt finden).

Der mittlere skalierte Wert der kognitiven Skala betrug zur Baseline 6,2 (SD = 3,9, Median = 5,0). Das Altersäquivalent lag im Mittel bei 11,1 (SD = 13,8, Median = 4,3) Monaten, wobei das Durchschnittsalter der Patienten zur Baseline bei 28,4 Monaten lag. Im Verlauf der Behandlung mit AA waren leichte Verbesserungen der skalierten Werte zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der skalierte Werte im Durchschnitt im Vergleich zur Baseline um 1,7 (SD = 3,2, Median = 1,0) Punkte gestiegen und erreichte einen mittleren, im Normbereich liegenden Wert von 7,5 (SD = 4,4, Median = 8,0). Auch hinsichtlich der Altersäquivalente zeigten sich deutliche Verbesserungen (siehe Abbildung 4-27). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung erreichten die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 23,8 (SD = 13,2, Median = 26,0) Monaten. Dabei waren die Werte im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 15,1 (SD = 10,7, Median = 14,2) Monate gestiegen.

Der durchschnittliche skalierte Wert der feinmotorischen Skala betrug zur Baseline 6,7 (SD = 3,4, Median = 7,0). Auch hier waren im Behandlungsverlauf leichte Verbesserungen um durchschnittlich bis zu 1,9 (SD = 3,7, Median = 1,0) Punkte (Woche 120) zu beobachten. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung erreichten die Patienten im Durchschnitt einen skalierten Wert von 7,2 (SD = 3,7, Median = 8,0) und damit das Niveau gesunder Gleichaltriger. Auch hier waren im Hinblick auf die Altersäquivalente deutliche Verbesserungen zu beobachten (siehe Abbildung 4-27). So hatte sich das Altersäquivalent der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 15,2 (SD = 10,5, Median = 16,2) Monate verbessert und erreichte einen Mittelwert von 24,0 (SD = 13,4, Median = 25,0) Monaten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bezüglich der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten. Zur Baseline erreichten die Patienten im Durchschnitt einen skalierten Wert von 3,0 (SD = 2,5, Median = 1,0). Das mittlere Altersäquivalent betrug 4,5 (SD = 6,0, Median = 0,5) Monate. Da das Durchschnittsalter der Patienten zur Baseline bei 28,4 Monaten lag, spiegelt dieses mittlere Altersäquivalent eine schwere Beeinträchtigung der grobmotorischen Funktionen wider. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der skalierte Wert im Mittel um 1,1 (SD = 3,5, Median = 0,0) Punkte gestiegen, was für eine leichte Verbesserung der Grobmotorik spricht. Hinsichtlich der Altersäquivalente zeigten sich erneut deutlichere Verbesserungen (siehe Abbildung 4-27). So betrug das Altersäquivalent zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Mittel 16,1 (SD = 11,1, Median = 15,0) Monate und war relativ zur Baseline durchschnittlich um 12,8 (SD = 9,4, Median = 11,7) Monate gestiegen.

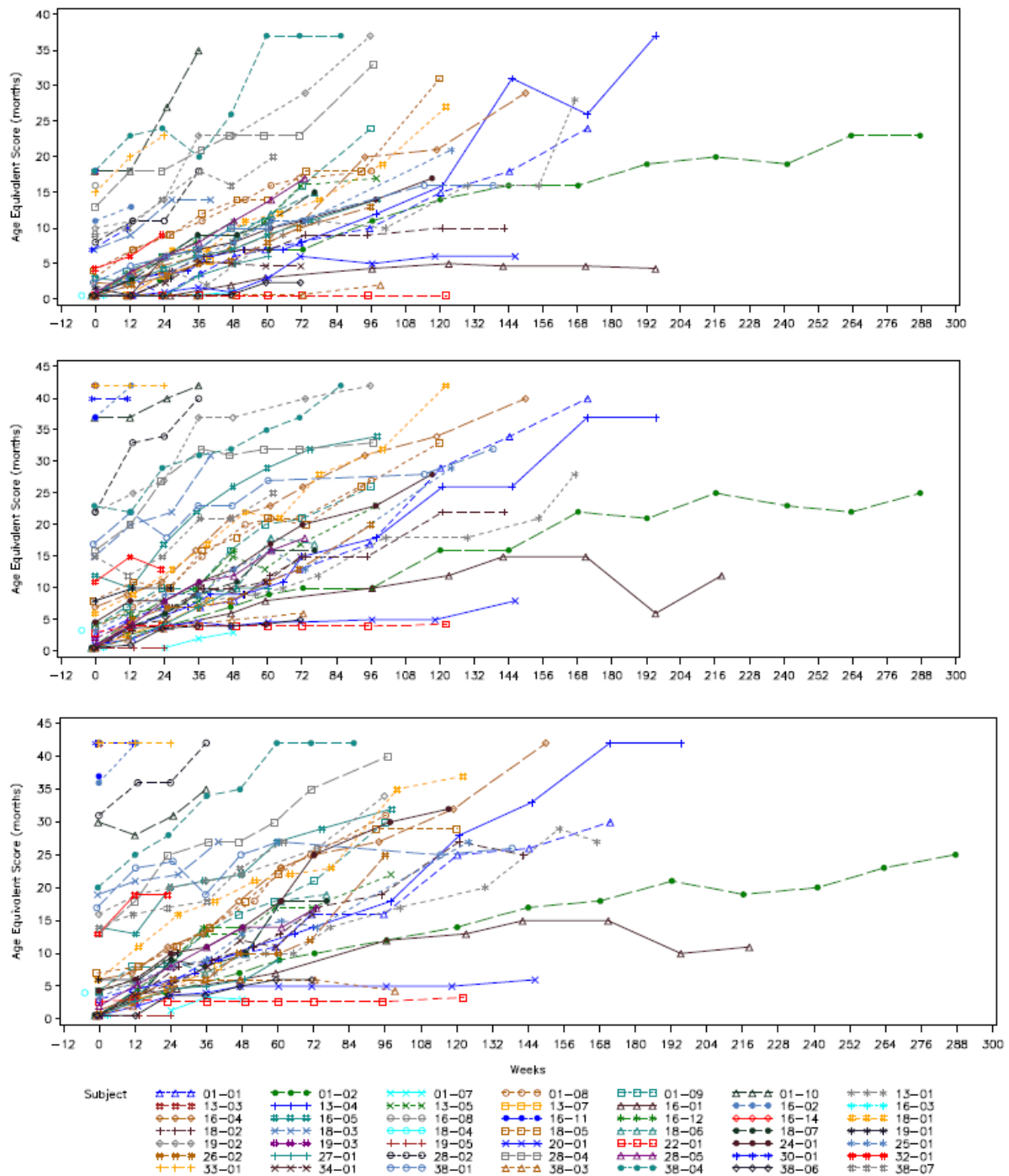


Abbildung 4-27: Altersäquivalente der grobmotorischen (oben), feinmotorischen (Mitte) und kognitiven (unten) Skala pro Patient im Behandlungsverlauf (FA-Set).

Die Skala zur sozio-emotionalen Entwicklung wurde zur Baseline bei 9 Patienten erhoben. Der Mittelwert der skalierten Werte lag zur Baseline bei 9,2 (SD = 4,0, Median = 10,0) und zeigte damit keine Beeinträchtigung der sozio-emotionalen Entwicklung der Patienten an. Die durchschnittliche Leistung der Patienten blieb im Verlauf der AA-Behandlung weitestgehend stabil. So erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung einen mittleren skalierten Wert von 9,0 (SD = 3,7, Median = 10,0).

Auch die Skala zu Alltagsfertigkeiten wurde zur Baseline bei 9 Patienten erhoben. Der Mittelwert der skalierten Werte (gesamt) lag zur Baseline bei 62,7 (SD = 19,5, Median = 57,0). Damit zeigten die Patienten vor Beginn der Behandlung mit AA deutliche Beeinträchtigungen der Alltagsfertigkeiten. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der skalierte Wert im Mittel um 20,9 (SD = 17,5, Median = 22,5) Punkte gestiegen und erreichte einen durchschnittlichen Wert von 70,7 (SD = 22,6, Median = 72,0).

Tabelle 4-202: Gesamtskalenwerte sowie Veränderung zu Baseline im BSID-III im Zeitverlauf (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
Baseline	n	43	–	43	–	9	–	9	–
	Mittelwert (SD)	80,8 (19,39)	–	69,2 (14,34)	–	96,1 (19,81)	–	84,4 (15,73)	–
	Median	75,0	–	73,0	–	100,0	–	83,0	–
	Min; Max	55; 140	–	46; 94	–	60; 130	–	64; 118	–
Woche 3	n	1	1	1	1	–	–	–	–
	Mittelwert (SD)	55,0 (NA)	0,0 (NA)	49,0 (NA)	–12,0 (NA)	–	–	–	–
	Median	55,0	0,0	49,0	–12,0	–	–	–	–
	Min; Max	55; 55	0; 0	49; 49	–12; –12	–	–	–	–
Woche 12	n	40	38	39	38	9	8	10	8
	Mittelwert (SD)	83,9 (21,44)	2,6 (13,39)	68,9 (14,79)	–1,2 (10,77)	103,9 (15,77)	10,6 (20,43)	90,3 (10,08)	9,5 (17,66)
	Median	85,0	0,0	67,0	0,0	105,0	7,5	87,0	2,5
	Min; Max	55; 145	–40; 30	46; 107	–21; 25	80; 130	–15; 45	77; 107	–14; 43
Woche 24	n	38	35	38	35	9	7	9	7
	Mittelwert (SD)	83,9 (18,75)	6,6 (15,75)	67,0 (17,13)	–0,3 (12,38)	101,1 (25,95)	14,3 (36,56)	79,3 (13,36)	–3,4 (22,20)
	Median	85,0	0,0	65,5	0,0	90,0	10,0	76,0	–8,0
	Min; Max	55; 110	–30; 55	46; 107	–27; 27	70; 140	–30; 75	57; 96	–26; 32
Woche 36	n	33	31	39	38	9	8	8	7
	Mittelwert (SD)	86,2 (18,20)	6,0 (16,55)	33	31	101,1 (18,33)	12,5 (25,91)	81,0 (12,76)	0,3 (21,61)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Median	85,0	5,0	71,4 (23,18)	0,4 (21,00)	100,0	15,0	77,5	-4,0
	Min; Max	55; 130	-35; 45	70,0	3,0	75; 130	-40; 50	61; 99	-29; 32
Woche 48	n	29	26	1; 124	-78; 33	7	5	7	5
	Mittelwert (SD)	83,6 (17,37)	6,2 (13,51)	29	26	93,1 (31,69)	4,4 (31,09)	70,6 (14,90)	-11,8 (22,40)
	Median	85,0	10,0	71,6 (18,52)	2,3 (16,20)	90,0	20,0	66,0	-15,0
	Min; Max	55; 110	-20; 30	70,0	0,0	52; 135	-33; 35	50; 97	-38; 24
Woche 60	n	26	24	26	24	6	5	6	5
	Mittelwert (SD)	86,0 (19,08)	8,5 (18,03)	71,2 (16,10)	2,8 (14,64)	95,8 (20,35)	4,0 (15,57)	73,2 (10,53)	-15,6 (19,17)
	Median	90,0	12,5	70,0	3,0	90,0	0,0	73,5	-21,0
	Min; Max	55; 125	-35; 50	46; 97	-27; 30	70; 120	-15; 20	61; 87	-38; 14
Woche 72	n	25	23	25	23	8	6	7	6
	Mittelwert (SD)	86,0 (19,31)	7,2 (19,65)	72,9 (17,78)	3,0 (16,42)	93,8 (20,66)	3,3 (13,66)	69,7 (16,59)	-14,0 (18,34)
	Median	85,0	10,0	73,0	6,0	100,0	2,5	59,0	-21,5
	Min; Max	55; 120	-30; 45	46; 110	-27; 36	55; 125	-15; 25	54; 89	-33; 16
Woche 96	n	19	18	19	18	7	6	7	6
	Mittelwert (SD)	86,3 (19,28)	7,8 (17,25)	72,4 (19,43)	5,7 (17,64)	95,7 (14,56)	0,8 (20,35)	76,9 (19,79)	-5,2 (18,25)
	Median	95,0	5,0	73,0	4,5	95,0	5,0	81,0	-8,0
	Min; Max	55; 110	-25; 35	46; 115	-27; 42	80; 125	-35; 25	54; 101	-26; 25
Woche 120	n	12	11	12	11	4	3	4	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Kognitive Skala		Motorische Skala		Sozio-emotionale Funktion		Alltagsfertigkeiten	
		Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zu Baseline
	Mittelwert (SD)	82,9 (17,90)	13,6 (18,85)	72,3 (16,24)	11,7 (18,27)	81,3 (4,79)	-11,7 (16,07)	66,5 (11,15)	-8,0 (11,00)
	Median	90,0	15,0	76,0	12,0	82,5	-5,0	65,5	-8,0
	Min; Max	55; 100	-25; 35	46; 97	-15; 45	75; 85	-30; 0	54; 81	-19; 3
Woche 144	n	8	7	8	7	4	3	4	3
	Mittelwert (SD)	80,0 (18,71)	7,9 (12,20)	64,8 (16,95)	1,3 (14,16)	95,0 (10,80)	5,0 (13,23)	77,0 (20,70)	6,3 (20,03)
	Median	85,0	10,0	58,0	3,0	97,5	10,0	76,5	5,0
	Min; Max	55; 110	-10; 30	46; 91	-21; 21	80; 105	-10; 15	53; 102	-13; 27
Woche 168	n	2	1	2	1	2	1	2	1
	Mittelwert (SD)	85,0 (28,28)	40,0 (NA)	70,0 (21,21)	6,0 (NA)	87,5 (10,61)	10,0 (NA)	71,0 (15,56)	7,0 (NA)
	Median	85,0	40,0	70,0	6,0	87,5	10,0	71,0	7,0
	Min; Max	65; 105	40; 40	55; 85	6; 6	80; 95	10; 10	60; 82	7; 7
Letzte Messung	n	42	39	42	39	11	8	10	8
	Mittelwert (SD)	87,6 (22,04)	8,5 (15,98)	73,3 (18,87)	5,3 (16,67)	95,0 (18,30)	11,9 (19,07)	80,1 (16,73)	3,5 (17,66)
	Median	90,0	5,0	76,0	3,0	100,0	10,0	82,5	2,0
	Min; Max	55; 145	-20; 40	46; 115	-27; 45	55; 125	-10; 50	50; 101	-17; 32
Der Mittelwert (SD) der Gesamtskalenwerte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 100 (± 15) Punkte.									

Tabelle 4-202 zeigt die Gesamtskalenwerte des BSID-III sowie deren Veränderung relativ zur Baseline im Verlauf der AA-Behandlung. Der durchschnittliche Gesamtskalenwert der kognitiven Skala lag zur Baseline bei 80,8 (SD = 19,4, Median = 75,0) und damit mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 15 Punkte unter dem Normwert gesunder Gleichaltriger von 100 Punkten. Auch hier waren im Verlauf der Behandlung mit AA leichte Verbesserungen zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung war der Gesamtskalenwert im Durchschnitt im Vergleich zur Baseline um 8,5 (SD = 16,0, Median = 5) Punkte gestiegen und erreichte einen mittleren Wert von 87,6 (SD = 22,0, Median = 90,0). Damit wiesen die Patienten kognitive Fähigkeiten im Normbereich auf.

Der Gesamtskalenwert der motorischen Skala betrug zur Baseline im Mittel 69,2 (SD = 14,3, Median = 73,0) und lag damit etwa zwei Standardabweichungen, d.h. etwa 30 Punkte unter dem Normwert gesunder Gleichaltriger von 100 Punkten. Im Behandlungsverlauf waren im Vergleich zur Baseline Anstiege des Gesamtskalenwertes um durchschnittlich bis zu 11,7 (SD = 18,3, Median = 12,0) Punkte (Woche 120) zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt betrug der durchschnittliche Gesamtskalenwert der motorischen Skala 73,3 (SD = 18,9, Median = 76,0) Punkte. Damit waren auch im Hinblick auf die motorischen Fähigkeiten unter der Behandlung mit AA leichte Verbesserungen zu verzeichnen.

Bereits zur Baseline erreichten die Patienten einen mittleren Gesamtskalenwert der sozio-emotionalen Entwicklung von 96,1 (SD = 19,8, Median = 100,0) und zeigten damit auch anhand des Gesamtskalenwertes keine Beeinträchtigung der der sozio-emotionalen Entwicklung. Auch die Gesamtskalenwerte der sozio-emotionalen Entwicklung blieben im Behandlungsverlauf weitestgehend stabil. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der Gesamtskalenwert im Mittel 95,0 (SD = 18,3, Median = 100,0).

Die Gesamtskalenwerte der Alltagsfertigkeiten waren im Studienverlauf variabel. Zur Baseline erreichten die Patienten im Durchschnitt einen Wert von 84,4 (SD = 15,7, Median = 83,0). Im Behandlungsverlauf waren im Mittel sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Werte, bei variablen Patientenzahlen, zu beobachten. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung betrug der Gesamtskalenwert im Mittel 80,1 (SD = 16,7, Median = 2,0).

Insgesamt zeigten die Patienten der Studie ENB-010-10 vor der Behandlung mit AA anhand der skalierten und der Gesamtskalenwerte im BSID-III vor allem Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten und der Alltagsfertigkeiten. Im Verlauf der AA-Behandlung zeigten sich insbesondere Verbesserungen der Fein- und Grobmotorik der Patienten, vor allem anhand der von den Patienten erreichten Altersäquivalente der fein- und der grobmotorischen BSID-III-Skala. Damit waren unter der Behandlung mit AA positive Entwicklungen der motorischen Fähigkeiten der Patienten zu beobachten.

PDMS-2

Tabelle 4-203: Deskriptive Ergebnisse des stationären Subtests der PDMS–2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline ^a	n	18	–	19	–
	Mittelwert (SD)	5,9 (2,62)	–	36,8 (15,74)	–
	Median	6,0	–	38,0	–
	Min; Max	1; 11	–	11; 64	–
Woche 12	n	19	16	22	19
	Mittelwert (SD)	6,8 (2,32)	0,6 (1,36)	44,5 (12,32)	8,2 (8,49)
	Median	7,0	0,5	43,0	7,0
	Min; Max	1; 10	–2; 3	18; 67	–5; 28
Woche 24	n	19	15	21	17
	Mittelwert (SD)	7,1 (2,31)	0,8 (1,37)	44,5 (14,35)	11,4 (7,32)
	Median	7,0	1,0	43,0	12,0
	Min; Max	1; 10	–1; 3	18; 64	–3; 24
Woche 36	n	15	11	16	12
	Mittelwert (SD)	7,9 (3,25)	0,5 (1,51)	51,6 (12,63)	12,8 (9,15)
	Median	8,0	0,0	47,0	13,0
	Min; Max	1; 16	–1; 4	35; 71	1; 27
Woche 48	n	15	9	17	11
	Mittelwert (SD)	8,3 (2,19)	0,9 (2,26)	48,6 (12,21)	16,3 (10,17)
	Median	8,0	1,0	50,0	18,0
	Min; Max	5; 14	–2; 5	28; 71	0; 32
Woche 60	n	12	5	12	6
	Mittelwert (SD)	9,1 (2,39)	2,4 (1,67)	51,3 (8,69)	21,3 (8,38)
	Median	9,0	2,0	51,0	23,5
	Min; Max	6; 13	1; 5	38; 70	10; 30
Woche 72	n	11	5	12	6
	Mittelwert (SD)	8,8 (1,66)	2,2 (1,10)	53,8 (9,28)	22,0 (7,38)
	Median	9,0	2,0	53,0	23,0
	Min; Max	7; 12	1; 4	38; 71	11; 30
Woche 96	n	9	4	9	4
	Mittelwert (SD)	9,7 (2,00)	2,5 (1,00)	60,7 (8,82)	30,0 (2,45)
	Median	10,0	3,0	58,0	30,5
	Min; Max	7; 12	1; 3	48; 70	27; 32

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 120	n	5	1	6	1
	Mittelwert (SD)	8,8 (1,30)	2,0 (NA)	45,0 (26,66)	29,0 (NA)
	Median	9,0	2,0	49,0	29,0
	Min; Max	7; 10	2; 2	0; 70	29; 29
Woche 144	n	4	0	4	0
	Mittelwert (SD)	9,0 (2,16)	–	48,3 (17,63)	–
	Median	9,5	–	47,0	–
	Min; Max	6; 11	–	28; 71	–
Woche 168	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	8,5 (4,95)	–	40,5 (10,61)	–
	Median	8,5	–	40,5	–
	Min; Max	5; 12	–	33; 48	–
Woche 192	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	4,0 (1,41)	–	19,0 (12,73)	–
	Median	4,0	–	19,0	–
	Min; Max	3; 5	–	10; 28	–
Woche 216	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	6,0 (NA)	–	37,0 (NA)	–
	Median	6,0	–	37,0	–
	Min; Max	6; 6	–	37; 37	–
Woche 240	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	7,0 (NA)	–	41,0 (NA)	–
	Median	7,0	–	41,0	–
	Min; Max	7; 7	–	41; 41	–
Woche 264	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	7,0 (NA)	–	50,0 (NA)	–
	Median	7,0	–	50,0	–
	Min; Max	7; 7	–	50; 50	–
Woche 288	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	7,0 (NA)	–	48,0 (NA)	–
	Median	7,0	–	48,0	–
	Min; Max	7; 7	–	48; 48	–
Letzte Messung	n	30	16	34	19
	Mittelwert (SD)	8,3 (2,94)	1,4 (1,71)	53,2 (16,40)	19,8 (9,60)
	Median	8,5	1,5	55,0	22,0
	Min; Max	1; 13	–2; 4	0; 71	0; 32

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte. a: Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.					

Tabelle 4-203 zeigt die deskriptiven Ergebnisse des stationären Subtests. Zur Baseline erreichten die Patienten im stationären Subtest im Mittel einen standardisierten Wert von 5,9 (SD = 2,6, Median = 6,0) und zeigten damit Defizite im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Im Verlauf der Behandlung mit AA waren Verbesserungen der standardisierten Werte zu beobachten. So erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Durchschnitt einen standardisierten Wert von 8,3 (SD = 2,9, Median = 8,5). Damit zeigten die Patienten motorische Fähigkeiten im Normbereich.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch anhand der Altersäquivalente. Zur Baseline lag das mittlere Altersäquivalent der Patienten bei 36,8 (SD = 15,7, Median = 38,0) Monaten. Bereits nach 12 Wochen (ca. 3 Monate) Behandlung mit AA erreichten die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 44,5 (SD = 12,3, Median = 43,0) Monaten und das Altersäquivalent war durchschnittlich um 8,2 (SD = 8,5, Median = 7,0) Monate gestiegen. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung lag das Altersäquivalent im Durchschnitt bei 53,2 (SD = 16,4, Median = 55,0) Monaten.

Tabelle 4-204: Deskriptive Ergebnisse des Subtests Fortbewegung der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline ^a	n	18	–	20	–
	Mittelwert (SD)	4,2 (1,79)	–	27,8 (13,74)	–
	Median	4,0	–	24,5	–
	Min; Max	1; 8	–	1; 61	–
Woche 12	n	19	16	23	20
	Mittelwert (SD)	5,3 (2,02)	1,2 (1,11)	33,4 (14,52)	6,5 (4,81)
	Median	5,0	1,0	34,0	4,5
	Min; Max	1; 8	0; 4	1; 65	0; 19
Woche 24	n	19	15	22	18
	Mittelwert (SD)	5,8 (2,79)	1,9 (1,19)	35,9 (16,78)	12,3 (6,26)
	Median	6,0	2,0	37,5	13,5
	Min; Max	1; 11	0; 4	1; 67	0; 21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 36	n	15	11	17	13
	Mittelwert (SD)	6,9 (3,27)	2,6 (1,80)	40,9 (19,71)	17,5 (8,64)
	Median	7,0	2,0	44,0	19,0
	Min; Max	1; 12	0; 5	2; 71	1; 30
Woche 48	n	15	9	18	12
	Mittelwert (SD)	7,0 (2,95)	2,8 (1,64)	37,8 (18,48)	16,4 (7,87)
	Median	6,0	2,0	36,0	16,0
	Min; Max	3; 13	1; 6	1; 71	0; 29
Woche 60	n	11	5	13	7
	Mittelwert (SD)	7,0 (2,45)	3,2 (1,30)	37,2 (15,39)	19,3 (10,66)
	Median	7,0	3,0	45,0	20,0
	Min; Max	3; 10	2; 5	1; 52	0; 31
Woche 72	n	11	5	13	7
	Mittelwert (SD)	7,0 (2,14)	3,4 (1,14)	42,5 (17,61)	25,6 (13,06)
	Median	7,0	3,0	45,0	31,0
	Min; Max	4; 10	2; 5	2; 71	1; 40
Woche 96	n	9	4	10	5
	Mittelwert (SD)	8,0 (1,58)	4,8 (1,26)	47,9 (18,63)	31,0 (17,20)
	Median	8,0	5,0	52,5	37,0
	Min; Max	6; 10	3; 6	3; 67	2; 46
Woche 120	n	5	1	6	2
	Mittelwert (SD)	7,4 (2,97)	7,0 (NA)	39,0 (24,78)	24,0 (31,11)
	Median	7,0	7,0	39,5	24,0
	Min; Max	4; 12	7; 7	3; 71	2; 46
Woche 144	n	4	0	4	0
	Mittelwert (SD)	7,3 (3,20)	–	41,8 (20,02)	–
	Median	6,0	–	35,0	–
	Min; Max	5; 12	–	26; 71	–
Woche 168	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	8,0 (4,24)	–	37,5 (12,02)	–
	Median	8,0	–	37,5	–
	Min; Max	5; 11	–	29; 46	–
Woche 192	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	2,5 (2,12)	–	16,5 (12,02)	–
	Median	2,5	–	16,5	–
	Min; Max	1; 4	–	8; 25	–

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 216	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	4,0 (NA)	–	26,0 (NA)	–
	Median	4,0	–	26,0	–
	Min; Max	4; 4	–	26; 26	–
Woche 240	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	4,0 (NA)	–	27,0 (NA)	–
	Median	4,0	–	27,0	–
	Min; Max	4; 4	–	27; 27	–
Woche 264	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	5,0 (NA)	–	37,0 (NA)	–
	Median	5,0	–	37,0	–
	Min; Max	5; 5	–	37; 37	–
Woche 288	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	4,0 (NA)	–	29,0 (NA)	–
	Median	4,0	–	29,0	–
	Min; Max	4; 4	–	29; 29	–
Letzte Messung	n	30	16	34	20
	Mittelwert (SD)	7,0 (3,27)	3,1 (2,19)	45,1 (18,31)	20,7 (13,46)
	Median	6,5	2,5	46,0	19,0
	Min; Max	1; 13	0; 7	3; 71	2; 46

Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte.
a: Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.

Tabelle 4-204 zeigt die deskriptiven Ergebnisse des Subtests Fortbewegung. Im Subtest Fortbewegung erreichten die Patienten zur Baseline im Mittel einen standardisierten Wert von 4,2 (SD = 1,8, Median = 4,0), was ebenfalls eine deutliche Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten widerspiegelt. Auch hier waren im Verlauf der Behandlung mit AA Verbesserungen der standardisierten Werte zu beobachten. So erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Durchschnitt einen standardisierten Wert von 7,0 (SD = 3,3, Median = 6,5) und zeigten somit motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

Anhand der Altersäquivalente wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Zur Baseline lag das durchschnittliche Altersäquivalent der Patienten bei 27,8 (SD = 13,7, Median = 24,5) Monaten. Bereits nach 12 Wochen (ca. 3 Monate) Behandlung mit AA erreichten die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 33,4 (SD = 14,5, Median = 34,0) Monaten. Damit war das Altersäquivalent innerhalb von 3 Monaten im Mittel um 6,5 (SD = 4,8, Median = 4,5) Monate gestiegen. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung lag das Altersäquivalent im

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Durchschnitt bei 45,1 (SD = 18,3, Median = 46,0) Monaten.

Tabelle 4-205: Deskriptive Ergebnisse des Subtests Objektmanipulation der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline ^a	n	18	–	19	–
	Mittelwert (SD)	6,0 (2,85)	–	39,8 (15,78)	–
	Median	6,0	–	37,0	–
	Min; Max	1; 12	–	13; 71	–
Woche 12	n	19	16	22	19
	Mittelwert (SD)	6,7 (2,00)	0,9 (1,67)	45,8 (13,59)	6,7 (6,82)
	Median	6,0	0,0	40,0	4,0
	Min; Max	1; 10	–1; 5	28; 71	0; 27
Woche 24	n	19	15	21	17
	Mittelwert (SD)	6,7 (2,54)	0,9 (1,62)	44,0 (15,03)	10,1 (9,08)
	Median	6,0	1,0	41,0	11,0
	Min; Max	1; 10	–2; 5	12; 71	–7; 26
Woche 36	n	15	11	16	12
	Mittelwert (SD)	7,5 (2,97)	0,7 (1,85)	47,8 (13,98)	10,3 (11,36)
	Median	7,0	0,0	45,0	8,0
	Min; Max	1; 12	–3; 4	25; 71	–6; 30
Woche 48	n	15	9	17	11
	Mittelwert (SD)	8,3 (2,06)	1,0 (1,50)	46,3 (11,87)	13,9 (8,63)
	Median	8,0	1,0	43,0	11,0
	Min; Max	6; 12	–1; 4	26; 71	2; 30
Woche 60	n	12	5	12	6
	Mittelwert (SD)	8,3 (2,14)	1,0 (1,87)	47,8 (9,45)	16,2 (12,54)
	Median	7,5	1,0	45,0	12,5
	Min; Max	6; 13	–2; 3	37; 71	3; 37
Woche 72	n	11	5	12	6
	Mittelwert (SD)	8,4 (1,75)	1,2 (2,49)	51,9 (12,07)	17,2 (12,58)
	Median	8,0	1,0	47,0	14,0
	Min; Max	7; 12	–1; 5	41; 71	6; 39
Woche 96	n	9	4	9	4
	Mittelwert (SD)	9,0 (2,24)	1,0 (1,41)	54,3 (11,32)	15,8 (5,19)
	Median	8,0	1,5	52,0	18,0
	Min; Max	7; 13	–1; 2	39; 71	8; 19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 120	n	5	1	6	1
	Mittelwert (SD)	8,6 (2,41)	2,0 (NA)	41,3 (26,85)	30,0 (NA)
	Median	8,0	2,0	42,0	30,0
	Min; Max	6; 12	2; 2	0; 71	30; 30
Woche 144	n	4	0	4	0
	Mittelwert (SD)	8,5 (3,00)	–	46,3 (19,00)	–
	Median	8,0	–	43,5	–
	Min; Max	6; 12	–	27; 71	–
Woche 168	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	7,5 (2,12)	–	39,0 (2,83)	–
	Median	7,5	–	39,0	–
	Min; Max	6; 9	–	37; 41	–
Woche 192	n	2	0	2	0
	Mittelwert (SD)	3,5 (3,54)	–	23,5 (14,85)	–
	Median	3,5	–	23,5	–
	Min; Max	1; 6	–	13; 34	–
Woche 216	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	5,0 (NA)	–	30,0 (NA)	–
	Median	5,0	–	30,0	–
	Min; Max	5; 5	–	30; 30	–
Woche 240	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	6,0 (NA)	–	34,0 (NA)	–
	Median	6,0	–	34,0	–
	Min; Max	6; 6	–	34; 34	–
Woche 264	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	6,0 (NA)	–	38,0 (NA)	–
	Median	6,0	–	38,0	–
	Min; Max	6; 6	–	38; 38	–
Woche 288	n	1	0	1	0
	Mittelwert (SD)	7,0 (NA)	–	47,0 (NA)	–
	Median	7,0	–	47,0	–
	Min; Max	7; 7	–	47; 47	–
Letzte Messung	n	30	16	34	19
	Mittelwert (SD)	7,8 (2,73)	2,0 (1,41)	50,5 (16,79)	15,4 (9,98)
	Median	7,5	2,0	50,0	17,0
	Min; Max	1; 12	0; 5	0; 71	0; 37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Altersäquivalent (Monate)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (± 3) Punkte. a: Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.					

Tabelle 4-205 zeigt die deskriptiven Ergebnisse des Subtests Objektmanipulation. Der mittlere standardisierte Wert im Subtest Objektmanipulation lag zur Baseline bei 6,0 (SD = 2,9, Median = 6,0). Somit waren auch in diesem Bereich vor Beginn der Behandlung mit AA Defizite bei den Patienten zu beobachten. Auch hier waren im Verlauf der Behandlung mit AA Verbesserungen der standardisierten Werte zu beobachten. So erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Durchschnitt einen standardisierten Wert von 7,8 (SD = 2,7, Median = 7,5) und zeigten damit motorische Fähigkeiten auf dem Niveau gesunder gleichaltriger Kinder.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch anhand der Altersäquivalente. Zur Baseline lag das mittlere Altersäquivalent der Patienten bei 39,8 (SD = 15,8, Median = 37,0) Monaten. Bereits nach 12 Wochen (ca. 3 Monate) Behandlung mit AA erreichten die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 45,8 (SD = 13,6, Median = 40,0) Monaten und das Altersäquivalent war durchschnittlich um 6,7 (SD = 6,8, Median = 4,0) Monate gestiegen. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung lag das Altersäquivalent im Durchschnitt bei 50,5 (SD = 16,8, Median = 50,0) Monaten.

Tabelle 4-206: Deskriptive Ergebnisse des grobmotorischen Quotienten der PDMS-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – FA-Set

Zeitpunkt	Statistik	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline ^a	n	18	–
	Mittelwert (SD)	70,0 (13,92)	–
	Median	73,0	–
	Min; Max	41; 89	–
Woche 12	n	19	16
	Mittelwert (SD)	75,8 (12,49)	6,0 (5,90)
	Median	79,0	4,5
	Min; Max	41; 94	-2; 16
Woche 24	n	19	15
	Mittelwert (SD)	78,7 (14,78)	8,9 (7,90)
	Median	81,0	9,0
	Min; Max	41; 100	0; 31
Woche 36	n	15	11
	Mittelwert (SD)	83,3 (18,69)	8,5 (7,53)
	Median	81,0	9,0
	Min; Max	41; 117	0; 22

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 48	n	15	9
	Mittelwert (SD)	86,6 (12,51)	10,3 (6,36)
	Median	85,0	9,0
	Min; Max	70; 111	4; 22
Woche 60	n	11	5
	Mittelwert (SD)	87,8 (14,13)	14,0 (8,51)
	Median	85,0	15,0
	Min; Max	72; 109	4; 26
Woche 72	n	11	5
	Mittelwert (SD)	87,5 (10,12)	14,6 (8,02)
	Median	85,0	13,0
	Min; Max	74; 104	8; 28
Woche 96	n	9	4
	Mittelwert (SD)	92,8 (8,06)	17,5 (5,51)
	Median	91,0	18,0
	Min; Max	79; 104	11; 23
Woche 120	n	5	1
	Mittelwert (SD)	88,8 (13,10)	23,0 (NA)
	Median	85,0	23,0
	Min; Max	72; 104	23; 23
Woche 144	n	4	0
	Mittelwert (SD)	88,8 (16,42)	–
	Median	86,0	–
	Min; Max	72; 111	–
Woche 168	n	2	0
	Mittelwert (SD)	87,0 (24,04)	–
	Median	87,0	–
	Min; Max	70; 104	–
Woche 192	n	2	0
	Mittelwert (SD)	56,5 (16,26)	–
	Median	56,5	–
	Min; Max	45; 68	–
Woche 216	n	1	0
	Mittelwert (SD)	68,0 (NA)	–
	Median	68,0	–
	Min; Max	68; 68	–
Woche 240	n	1	0
	Mittelwert (SD)	72,0 (NA)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
	Median	72,0	–
	Min; Max	72; 72	–
Woche 264	n	1	0
	Mittelwert (SD)	74,0 (NA)	–
	Median	74,0	–
	Min; Max	74; 74	–
Woche 288	n	1	0
	Mittelwert (SD)	74,0 (NA)	–
	Median	74,0	–
	Min; Max	74; 74	–
Letzte Messung	n	30	16
	Mittelwert (SD)	85,6 (17,43)	15,3 (7,86)
	Median	87,0	13,5
	Min; Max	41; 111	0; 31
a: Baseline war definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA.			

Die unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen spiegelten sich auch im grobmotorischen Quotienten wider, denn auch hier war im Verlauf der AA-Behandlung ein Anstieg der mittleren Werte zu verzeichnen. So war der grobmotorische Quotient bis zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Mittel um 15,3 (SD = 7,9, Median = 13,5) Punkte gestiegen.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit AA Verbesserungen der motorischen Funktionen anhand der PDMS-2 zu verzeichnen. Dabei zeigten die Patienten bei allen drei durchgeführten Subtests (stationär, Fortbewegung, Objektmanipulation) zur letzten Post-Baseline-Messung motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

BOT-2

Tabelle 4-207: Ergebnisse des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-010-10) – alle Patienten

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
01-03	Woche 48	9	5	3	< 4	13	4,83	34	6
	Woche 60	8	4,83	4	< 4	10	5,17	33	5
	Woche 72	7	4,33	4	< 4	15	6,75	36	8
	Woche 96	7	4,67	4	< 4	16	7,75	37	10
	Woche 120	7	4,5	5	4,17	14	7,5	36	8
	Woche 144	5	4,33	6	4,67	18	10	42	21
	Woche 168	8	5,33	7	5,17	15	8,25	40	16
	Woche 192	9	5,67	8	6	14	8,75	40	16
	Woche 216	8	5,5	8	6	15	9,5	41	18
	Woche 240	8	5,67	6	5	14	9	39	14
01-04	Woche 60	20	14	16	6,5	15	6	50	50
	Woche 72	10	5,33	17	7	20	8,25	57	76
	Woche 96	15	6,25	16	7,25	18	7,25	53	62
	Woche 120	11	5,5	21	10	21	9,5	64	92
	Woche 144	14	6,25	23	15,5	21	11,5	66	95
	Woche 168	11	6	20	10,33	22	14,5	66	95
	Woche 192	13	6,25	22	≥ 19	21	14,5	67	96
	Woche 216	16	14	22	≥ 19	19	13	65	93
	Woche 240	17	15,5	21	≥ 19	21	15,5	66	95

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
	Woche 264	14	7,25	21	≥ 19	18	13	59	82
01-05	Woche 96	10	4,83	7	4,17	6	4	33	5
	Woche 120	8	4	7	4,33	7	4,17	34	6
	Woche 144	13	6,5	12	6,25	8	5	40	16
	Woche 168	11	5,83	11	6,25	9	5,67	40	16
	Woche 192	8	5,33	7	5	14	7,5	40	16
	Woche 216	12	6,5	11	7	12	7,5	42	21
	Woche 240	11	6,5	11	7,5	10	6,75	40	16
	Woche 264	11	6,5	11	7,75	11	7,5	41	18
01-06	Woche 144	10	5,33	20	8	23	10,75	66	95
	Woche 168	16	7,25	24	12,5	25	≥ 19	73	99
	Woche 192	13	6	24	15,5	24	≥ 19	71	98
	Woche 216	14	6,25	23	15,5	25	≥ 19	71	98
	Woche 240	16	14	23	≥ 19	24	≥ 19	47	98
	Woche 264	23	≥ 19	24	≥ 19	24	≥ 19	72	99
13-02	Woche 48	17	7,25	5	< 4	16	6,75	40	16
	Woche 60	14	6,5	6	4,17	21	10,5	45	31
	Woche 72	13	6,5	7	4,5	20	10	45	31
	Woche 96	12	6,25	7	4,83	19	10	44	27
	Woche 120	14	6,5	13	6	24	12	58	79
	Woche 144	17	10,75	12	7,75	19	11,83	50	50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
	Woche 168	17	10,75	15	9	19	11,5	54	66
	Woche 192	18	16,5	14	9	19	12	53	62
	Woche 216	18	16,5	13	8,5	18	10	50	50
	Woche 240	14	8,25	14	9,5	19	12,5	53	62
	Woche 264	18	16,5	4	4	10	7,5	14	4
13-03	Unbekannt	10	5,67	4	4	8	5,5	29	2
	Woche 120	8	4,33	9	4,67	14	5,83	40	16
	Woche 144	17	7,25	7	4,5	11	5,17	35	7
	Woche 168	10	5,17	9	5	10	6,75	36	8
	Woche 192	8	5	5	4,17	10	5,83	34	6
	Woche 216	14	6,25	5	4,33	9	5,5	33	5
	Woche 240	13	6,25	7	5,17	12	6,75	37	10
16-02	Woche 144	7	< 4	7	4	14	5,5	39	14
	Woche 168	7	4,33	7	4,33	12	5,5	36	8
	Woche 192	–	–	–	–	6	4,5	–	–
	Woche 216	15	7,25	8	5,17	15	7,5	40	16
16-06	Woche 36	17	7,25	9	4,83	14	6,25	42	21
	Woche 48	17	7,25	10	5,17	16	6,75	44	27
	Woche 60	16	7,25	13	6,25	19	8,5	52	58
	Woche 72	13	6,25	15	7,25	12	6,25	45	31
	Woche 96	18	10,75	15	7,75	17	8,75	51	54

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
	Woche 120	19	16,5	20	13	21	12	64	92
	Woche 144	14	7,25	21	14,5	21	12,5	66	95
16-07	Woche 72	13	5,5	13	5,83	18	7	50	50
	Woche 96	16	7,25	18	8	17	7,5	54	66
	Woche 120	13	6	23	12,5	21	10	66	95
16-10	Woche 24	7	< 4	11	4,83	15	6,25	45	31
	Woche 36	9	4,17	19	7,25	19	7,75	61	86
	Woche 48	15	6,25	18	7	21	9	62	89
	Woche 60	9	4,67	18	7,5	25	12	66	95
	Woche 72	4	< 4	5	< 4	7	4,67	31	3
	Woche 96	4	< 4	4	< 4	6	4,67	29	2
	Woche 120	8	4,83	5	4	7	5,5	31	3
21-01	Woche 72	4	< 4	5	< 4	7	4,67	31	3
	Woche 96	4	< 4	4	< 4	6	4,67	29	2
	Woche 120	8	4,83	5	4	7	5,5	31	3
26-01	Woche 48	12	5	10	4,67	17	6,75	45	31
	Woche 60	14	5,5	8	4,33	17	6,75	43	24
	Woche 72	10	4,83	10	4,83	13	6	42	21
	Woche 96	16	7	9	4,83	15	6,5	42	21
	Woche 120	17	8,25	9	5	17	7,75	26	27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
28-01	Woche 24	17	7,25	7	4,5	12	5,5	36	8
	Woche 36	21	15,5	8	4,83	12	6	38	12
	Woche 48	23	≥ 19	9	5	12	5,83	38	12
	Woche 60	22	19	8	5	11	5,83	36	8
	Woche 72	24	19	11	5,83	11	6	40	16
	Woche 96	24	19	14	7	12	6,25	4/4	27
29-01	Woche 48	13	5,33	8	4,5	15	6	40	16
	Woche 60	13	5,5	9	4,67	11	–	37	10
	Woche 72	9	5	9	5,17	15	6,25	41	18
	Woche 96	14	6	15	6,75	13	6	46	35
	Woche 120	12	5,67	12	6	16	7,5	28	38
31-01	Woche 24	18	5,5	10	< 4	22	7,25	–	–
	Woche 36	12	5,5	9	4,83	19	8,75	47	38
	Woche 48	12	5,5	12	5,5	18	8	30	46
	Woche 60	19	10,75	12	5,5	20	9,25	–	–
	Woche 72	10	5,33	9	5,17	18	8,75	46	35
	Woche 96	18	10,75	6	4,5	15	7,5	40	16
	Woche 120	15	8,25	6	4,83	12	6,75	36	8
	Woche 144	15	8,25	9	5,67	12	7,5	40	16
33-01	Woche 96	12	4,83	6	4	12	5,83	40	16
	Woche 120	10	5,5	6	4,33	10	5,33	36	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	Zeitpunkt	Gleichgewicht		Schnelligkeit/ Geschicklichkeit		Kraft		Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit	
		Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Skalierter Wert	Alters- äquivalent	Standardisierter Wert	Prozentrang
38-02	Woche 60	3	< 4	3	< 4	3	< 4	25	–
	Woche 72	3	< 4	3	< 4	4	4,17	26	1
	Woche 96	1	< 4	3	< 4	3	4	25	1
	Woche 120	4	< 4	4	4	8	5,5	29	2

Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (± 5) Punkte. Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 50 (± 10) Punkte.

Bei 17 Patienten wurden im Verlauf der Studie BOT-2-Messungen durchgeführt (siehe Tabelle 4-207). Vor dem Übergang zur BOT-2-Messung hatten alle 17 Patienten bereits Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten anhand der BSID-III bzw. PDMS-2 gezeigt.

Zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung wiesen 5 der 17 Patienten im Subtest Gleichgewicht einen skalierten Wert von unter 10 Punkten auf und lagen damit mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 5 Punkte unterhalb des Normwertes gesunder gleichaltriger Kinder von 15 Punkten. Im Verlauf der Studie war bei 3 dieser Patienten (01-03, 16-10 und 38-02) eine weitestgehende Stabilisierung der skalierten Werte zu beobachten. Bei den verbleibenden 2 Patienten (16-02 und 21-01) wurde unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der skalierten Werte beobachtet, bis hin zu einer Normalisierung bei Patient 16-02 (angezeigt durch einen skalierten Wert von 15 in Woche 216).

Im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit zeigten 11 der 17 Patienten zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung eine Beeinträchtigung anhand der skalierten Werte von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes. Unter der Behandlung mit AA war bei 6 dieser Patienten (01-03, 13-03, 16-02, 21-01, 33-01 und 38-02) eine weitestgehende Stabilisierung der skalierten Werte zu beobachten. Bei 5 Patienten (01-05, 13-02, 16-06, 28-01 und 29-01) zeigte sich sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder.

Bei 4 Patienten zeigten sich zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung im Subtest Kraft Beeinträchtigungen anhand der skalierten Werte von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes. Bei Patient 21-01 wurde im Studienverlauf eine Stabilisierung der Werte beobachtet, während bei den verbleibenden 3 Patienten (01-05, 13-03 und 38-02) Verbesserungen der Werte zu verzeichnen waren. Dabei zeigten die Patienten 01-05 und 13-03 jeweils eine Verbesserung der Fähigkeiten bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder.

Im Hinblick auf den Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit waren zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung bei 7 Patienten Beeinträchtigungen von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes zu beobachten. Dabei zeigte sich anhand der Prozenträge bei 3 Patienten (16-02, 21-01 und 38-02) unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung der Fähigkeiten. Bei 4 Patienten (01-03, 01-05, 13-03 und 28-01) wurden anhand der Prozenträge während der AA-Behandlung Verbesserungen der grobmotorischen Fähigkeiten um bis zu 19 Prozenträge beobachtet.

Somit waren anhand des BOT-2 unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war bei einigen Patienten sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen. Verschlechterungen der motorischen Fähigkeiten wurden dagegen nur vereinzelt beobachtet. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Patienten bereits eine motorische Verbesserung beim BSID-III und PDMS-2 gezeigt hatten, so dass hier die Stabilisierung nach einer stattgehabten Verbesserung erfolgt.

ENB-006-09/ENB-008-10**Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWT)**

Tabelle 4-208: Ergebnisse des 6MWT und Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) - FA-Set

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
Zurückgelegte Gehstrecke (m)			
Baseline (ENB-006-09)	n	13	–
	Mittelwert (SD)	345,00 (90,515)	–
	Median	350,00	–
	Min; Max	190,0; 491,0	–
Woche 12 (ENB-006-09)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	448,82 (90,566)	83,82 (43,051)
	Median	452,00	76,00
	Min; Max	296,0; 610,0	29,0; 180,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 24 (ENB-006-09)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	490,36 (98,118)	125,36 (65,896)
	Median	482,00	124,00
	Min; Max	281,0; 660,0	42,0; 230,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 36 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	484,91 (91,284)	119,91 (61,310)
	Median	506,00	126,00
	Min; Max	264,0; 560,0	41,0; 200,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 48 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	516,36 (84,376)	151,36 (56,694)
	Median	524,00	161,00
	Min; Max	300,0; 641,0	69,0; 220,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 60 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	506,18 (68,151)	141,18 (97,476)
	Median	508,00	152,00
	Min; Max	361,0; 646,0	–95,0; 240,0
	p-Wert	–	0,0007
Woche 72 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	536,00 (78,085)	171,00 (57,138)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
	Median	530,00	151,00
	Min; Max	340,0; 605,0	104,0; 279,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 96 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	524,64 (44,252)	159,64 (62,394)
	Median	516,00	180,00
	Min; Max	438,0; 593,0	49,0; 239,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 120 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	560,70 (44,858)	189,20 (72,944)
	Median	560,50	189,00
	Min; Max	478,0; 623,0	64,0; 327,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 144 (ENB-008-10)	n	7	7
	Mittelwert (SD)	579,86 (53,536)	233,29 (58,622)
	Median	592,00	214,00
	Min; Max	510,0; 644,0	138,0; 309,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 168 (ENB-008-10)	n	8	8
	Mittelwert (SD)	543,38 (51,456)	194,25 (75,449)
	Median	531,50	213,50
	Min; Max	480,0; 610,0	44,0; 283,0
	p-Wert	–	0,0002
Woche 192 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	580,70 (37,724)	210,00 (90,560)
	Median	588,00	203,00
	Min; Max	517,0; 630,0	61,0; 342,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 216 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	562,18 (63,326)	197,18 (82,761)
	Median	572,00	183,00
	Min; Max	472,0; 683,0	99,0; 323,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 240 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	572,64 (61,666)	207,64 (82,209)

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
	Median	568,00	221,00
	Min; Max	467,0; 683,0	112,0; 323,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 264 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	596,18 (70,359)	231,18 (93,674)
	Median	583,00	280,00
	Min; Max	495,0; 724,0	39,0; 337,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 288 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	578,09 (80,140)	213,09 (107,490)
	Median	578,00	239,00
	Min; Max	460,0; 720,0	4,0; 350,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 312 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	597,30 (59,242)	217,50 (92,714)
	Median	598,00	238,50
	Min; Max	506,0; 735,0	83,0; 375,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 336 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	602,91 (65,860)	237,91 (112,735)
	Median	588,00	259,00
	Min; Max	483,0; 711,0	27,0; 403,0
	p-Wert	–	< 0,0001
Gehstrecke in Prozent der normalen vorhergesagten Gehstrecke			
Baseline (ENB-006-09)	n	13	–
	Mittelwert (SD)	59,06 (14,956)	–
	Median	60,98	–
	Min; Max	29,1; 81,6	–
Woche 12 (ENB-006-09)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	75,50 (13,692)	13,52 (6,924)
	Median	76,02	11,22
	Min; Max	55,1; 93,2	4,5; 26,9
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 24 (ENB-006-09)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	81,36 (13,157)	19,38 (10,506)
	Median	85,02	17,66

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
	Min; Max	51,7; 100,2	5,4; 34,0
	p-Wert	–	0,0001
Woche 36 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	80,02 (15,154)	18,04 (10,400)
	Median	83,83	17,58
	Min; Max	48,2; 100,0	5,1; 32,3
	p-Wert	–	0,0002
Woche 48 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	84,18 (12,421)	22,20 (9,120)
	Median	87,93	23,35
	Min; Max	54,2; 98,8	8,1; 33,9
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 60 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	81,90 (12,530)	20,23 (16,405)
	Median	82,12	24,64
	Min; Max	52,6; 96,7	–15,3; 40,8
	p-Wert	–	0,0036
Woche 72 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	85,82 (10,746)	23,84 (9,096)
	Median	86,76	20,18
	Min; Max	60,0; 104,0	11,5; 38,8
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 96 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	82,78 (6,197)	20,80 (10,520)
	Median	83,00	22,68
	Min; Max	72,7; 91,6	4,8; 35,2
	p-Wert	–	< 0,0001
Woche 120 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	87,42 (7,734)	24,30 (12,697)
	Median	89,54	23,81
	Min; Max	74,3; 96,6	6,4; 51,9
	p-Wert	–	0,0002
Woche 144 (ENB-008-10)	n	7	7
	Mittelwert (SD)	88,55 (4,491)	30,60 (10,795)
	Median	86,77	26,03
	Min; Max	82,3; 95,6	14,0; 45,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
	p-Wert	–	0,0003
Woche 168 (ENB-008-10)	n	8	8
	Mittelwert (SD)	84,94 (9,724)	23,86 (11,949)
	Median	83,12	25,42
	Min; Max	70,7; 98,9	2,9; 42,3
	p-Wert	–	0,0008
Woche 192 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	87,83 (6,998)	25,28 (15,144)
	Median	90,90	23,02
	Min; Max	72,7; 95,5	4,9; 51,1
	p-Wert	–	0,0005
Woche 216 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	84,32 (9,419)	22,35 (13,505)
	Median	84,56	20,38
	Min; Max	72,9; 105,9	4,9; 38,3
	p-Wert	–	0,0003
Woche 240 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	85,22 (8,935)	23,24 (13,674)
	Median	83,25	25,85
	Min; Max	70,2; 104,3	3,6; 42,9
	p-Wert	–	0,0002
Woche 264 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	88,11 (10,255)	26,14 (14,284)
	Median	89,11	33,13
	Min; Max	69,5; 105,0	1,6; 40,8
	p-Wert	–	0,0001
Woche 288 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	84,96 (11,566)	22,98 (16,538)
	Median	84,88	28,30
	Min; Max	64,8; 106,2	–3,1; 39,8
	p-Wert	–	0,0010
Woche 312 (ENB-008-10)	n	10	10
	Mittelwert (SD)	86,78 (8,915)	22,68 (13,949)
	Median	85,57	24,59
	Min; Max	75,8; 108,5	–3,8; 40,9

Studienwoche	Statistik	Asfotase Alfa kombiniert (N = 13)	
		Rohwerte	Veränderung zu Baseline
	p-Wert	–	0,0006
Woche 336 (ENB-008-10)	n	11	11
	Mittelwert (SD)	87,95 (9,735)	25,98 (17,373)
	Median	85,15	26,71
	Min; Max	69,0; 103,5	1,1; 56,1
	p-Wert	–	0,0006
<p>Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten AA-Dosis in Studie ENB-006-09. p-Werte basieren auf dem t-Test der Veränderung zur Baseline gegen 0. Jeder Messzeitpunkt im Laufe der Studie ENB-008-10 wird relativ zum Beginn der AA-Behandlung in Studie ENB-006-09 dargestellt. Woche 36 ist somit Woche 12 in Studie ENB-008-10. Die MCID der in 6 Minuten zurückgelegten Strecke beträgt 31 m.</p>			

Tabelle 4-208 zeigt die Messrohwerte sowie die Veränderung zur Baseline im 6MWT. Zur Baseline konnten die Patienten im Mittel (SD) 345,0 m (90,5 m) im 6MWT zurücklegen. Dies entsprach durchschnittlich (SD) 59,1 % (15,0 %) der Strecke, die gesunde Kinder gleichen Alters und Geschlechts mit einer ähnlichen Körpergröße im Durchschnitt zurücklegen.

Zu allen Messzeitpunkten waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen sowohl der zurückgelegten Gehstrecke als auch des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke zu beobachten. So zeigte sich bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke um durchschnittlich 83,8 m (SD = 43,1 m, Median = 76,0 m, Min = 29,0 m, Max = 180,0 m, $p < 0,0001$). Diese Verbesserung war zudem mehr als doppelt so groß wie die MCID von 31 m und spiegelt somit eine deutliche klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit der Patienten wider. Der prozentuale Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke verbesserte sich im Mittel signifikant um 13,5 % (SD = 6,9 %, Median = 11,2 %, Min = 4,5 %, Max = 26,9 %, $p < 0,0001$).

Die Gehfähigkeit der Patienten blieb im Laufe der Behandlung mit AA konstant verbessert. Nach 336 Wochen Behandlung mit AA war die Gehstrecke der Patienten im Durchschnitt (SD) 237,9 m (112,7 m) länger als zur Baseline (Median = 259,0 m, Min = 27,0 m, Max = 403,0 m, $p < 0,0001$). Diese klinisch relevante Verbesserung entsprach einem mittleren Anstieg des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke von 26,0 % (SD = 17,4 %, Median = 26,7 %, Min = 1,1 %, Max = 56,1 %, $p = 0,0006$). Damit lag der mittlere prozentuale Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke nach 336 Wochen AA-Behandlung bei 88,0 % (SD = 9,7 %, Median = 85,2 %).

Tabelle 4-209: Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke im 6MWT zur Baseline und in Woche 336 pro Patient (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set

Patient	Baseline (%)	Woche 336 (%)
01-01	81,63	84,47
01-04	67,61	103,51
01-05	50,52	85,78
01-07	67,86	68,99
02-01	65,03	89,87
02-02	40,76	96,89
01-02	29,10	–
01-03	60,98	85,15
01-06	45,22	84,95
01-08	56,25	82,95
01-09	79,65	83,44
02-03	66,25	101,51
02-04	56,87	–

Bei allen Patienten war der prozentuale Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke zur Baseline kleiner als 84 % (siehe Tabelle 4-209). Dieser Wert wird typischerweise als die untere Normgrenze definiert. 8/11 Patienten (72,7 %) übertrafen diese Grenze am Ende der Behandlung mit AA. Im Durchschnitt wurde diese Grenze ab Woche 120 der AA-Behandlung übertroffen (Mittelwert = 87,4 %, SD = 7,7 %, Median = 89,5 %, Min = 74,3 %, Max = 96,6 %) und die Gehfähigkeit blieb im weiteren Verlauf der Behandlung konstant über der unteren Normgrenze von 84 %.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit AA durchgehend signifikante Verbesserungen der Gehfähigkeit der Patienten im Vergleich zur Baseline zu beobachten, auch im Vergleich mit gesunden gleichaltrigen Kindern gleichen Geschlechts mit ähnlicher Körpergröße. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA lagen diese Verbesserungen deutlich über der für Kinder mit HPP definierten MCID und waren somit eindeutig klinisch relevant. Nach 24 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten das Niveau gesunder Gleichaltriger.

Muskelkraft (HHD)*Hüfte*

Tabelle 4-210: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der linken Hüfte im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	11	–	12	–	11	–
Mittelwert (SD)	31,07 (16,028)	–	34,20 (17,150)	–	39,91 (17,264)	–
Median	26,4	–	34,40	–	33,80	–
Min; Max	8,5; 54,7	–	12,9; 58,5	–	16,1; 67,1	–
Woche 12						
n	10	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	40,86 (18,891)	7,53 (11,171)	46,24 (21,283)	10,10 (7,648)	52,68 (21,658)	11,90 (11,188)
Median	37,2	9,75	51,10	13,50	50,60	15,80
Min; Max	14,7; 72,9	–14,1; 27,7	20,3; 76,7	–3,2; 19,5	17,1; 88,6	–6,5; 27,9
p-Wert	–	0,0619	–	0,0014	–	0,0083
Woche 24						
n	10	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	47,60 (22,214)	14,27 (14,720)	52,95 (23,253)	16,81 (10,980)	60,58 (24,172)	20,56 (11,598)
Median	40,45	15,55	49,60	12,70	56,30	20,75
Min; Max	20,4; 86,6	–16,4; 32,3	20,5; 90,7	3,4; 32,2	22,1; 97,3	–1,5; 34,8
p-Wert	–	0,0135	–	0,0005	–	0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 48						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	52,15 (37,213)	22,38 (26,025)	59,33 (24,203)	23,19 (15,002)	67,63 (27,115)	29,34 (14,981)
Median	39,6	16,1	49,50	27,00	66,70	30,80
Min; Max	15,9; 124,5	-4,2; 69,9	32,3; 101,1	-8,6; 42,6	27,6; 109,1	3,1; 50,8
p-Wert	–	0,0236	–	0,0004	–	0,0002
Woche 60						
n	1	1	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	76,30 (NA)	21,60 (NA)	94,00 (NA)	36,80 (NA)	115,80 (NA)	52,30 (NA)
Median	76,3	21,6	94,00	36,80	115,80	52,30
Min; Max	76,3; 76,3	21,6; 21,6	94,0; 94,0	36,8; 36,8	115,8; 115,8	52,3; 52,3
p-Wert	–	NA	–	NA	–	NA
Woche 72						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	58,17 (32,389)	28,92 (19,856)	55,82 (24,685)	19,68 (13,751)	73,29 (28,460)	34,04 (19,674)
Median	48,4	32,7	54,60	12,30	75,20	37,40
Min; Max	17,4; 114,1	3,3; 59,4	23,7; 93,1	3,5; 41,9	31,0; 114,7	2,4; 58,9
p-Wert	–	0,0013	–	0,0008	–	0,0004
Woche 96						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	57,76 (37,733)	27,59 (26,150)	57,72 (24,645)	21,58 (16,222)	71,11 (25,259)	30,97 (15,346)
Median	34	26,85	51,90	20,50	67,00	32,65

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	18,6; 124,8	-1,5; 70,1	30,0; 100,4	1,6; 46,4	37,3; 113,1	-0,5; 52,6
p-Wert	–	0,0087	–	0,0013	–	0,0001
Woche 120						
n	10	9	10	10	10	9
Mittelwert (SD)	49,72 (28,738)	18,12 (23,249)	58,66 (23,243)	23,75 (18,081)	75,43 (31,703)	33,00 (25,514)
Median	40,9	13,2	54,45	24,10	77,80	31,30
Min; Max	16,6; 99,9	-4,5; 64,9	19,4; 91,1	-9,0; 50,7	31,6; 121,9	-6,2; 74,9
p-Wert	–	0,0475	–	0,0025	–	0,0047
Woche 144						
n	7	6	7	7	7	6
Mittelwert (SD)	59,43 (31,131)	32,15 (29,898)	67,41 (15,971)	34,21 (17,516)	85,03 (29,796)	52,90 (26,781)
Median	56	20,8	68,90	35,40	86,90	52,95
Min; Max	27,7; 103,6	7,6; 84,1	48,3; 90,6	-0,1; 53,5	43,5; 123,4	19,9; 99,7
p-Wert	–	0,0463	–	0,0021	–	0,0047
Woche 168						
n	8	7	8	8	8	7
Mittelwert (SD)	53,68 (32,355)	18,94 (22,793)	65,10 (35,150)	25,96 (29,601)	86,08 (27,203)	41,40 (19,954)
Median	41,5	14,7	56,30	17,45	91,10	36,20
Min; Max	15,9; 105,6	-5,3; 51,0	27,6; 116,1	-1,6; 75,7	47,8; 122,2	10,0; 66,1
p-Wert	–	0,0702	–	0,0422	–	0,0015
Woche 192						
n	8	7	8	8	8	7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	60,45 (34,050)	32,23 (28,375)	63,30 (20,526)	29,15 (20,095)	96,06 (32,913)	59,84 (31,363)
Median	50,3	21,7	66,95	25,55	93,55	52,00
Min; Max	28,6; 133,8	8,5; 79,2	32,7; 94,8	4,3; 62,9	45,2; 143,3	21,6; 119,6
p-Wert	–	0,0239	–	0,0046	–	0,0023
Woche 216						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	58,12 (35,266)	26,39 (32,550)	70,65 (30,053)	34,52 (27,661)	107,81 (35,449)	67,81 (36,870)
Median	46	9,15	70,30	21,90	84,90	57,10
Min; Max	26,8; 134,9	0,8; 91,1	35,5; 133,5	7,1; 93,1	78,1; 172,2	16,4; 143,3
p-Wert	–	0,0305	–	0,0020	–	0,0003
Woche 240						
n	10	9	10	10	10	9
Mittelwert (SD)	58,71 (34,056)	30,81 (31,967)	67,54 (29,549)	33,51 (28,488)	100,76 (31,568)	65,40 (33,218)
Median	40,25	15	59,15	25,80	99,60	69,60
Min; Max	26,8; 117,9	–18,4; 79,8	34,8; 115,5	–6,4; 83,7	59,0; 152,1	17,5; 128,4
p-Wert	–	0,0202	–	0,0048	–	0,0004
Woche 264						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	60,71 (36,274)	29,91 (33,908)	63,85 (23,169)	27,71 (16,987)	111,15 (42,321)	72,35 (50,569)
Median	60,8	19,85	62,80	21,60	108,20	59,30
Min; Max	17,6; 141,7	–17,2; 87,1	38,0; 102,0	4,6; 55,8	75,9; 219,9	13,5; 196,2
p-Wert	–	0,0211	–	0,0003	–	0,0014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 288						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	57,96 (19,051)	25,70 (18,087)	69,27 (26,102)	33,14 (20,681)	113,49 (50,733)	72,70 (55,314)
Median	62,9	28,75	68,10	32,00	102,10	58,75
Min; Max	23,5; 95,3	-6,7; 50,8	26,9; 116,0	-1,5; 75,6	66,6; 210,8	5,5; 187,1
p-Wert	–	0,0015	–	0,0003	–	0,0025
Woche 312						
n	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	52,23 (19,009)	19,44 (16,895)	62,98 (25,585)	21,90 (18,234)	98,40 (27,323)	56,06 (26,913)
Median	56,3	18,05	69,45	24,60	95,30	65,20
Min; Max	21,1; 78,5	0,0; 52,1	22,6; 89,7	-5,8; 43,5	70,6; 140,6	9,8; 81,9
p-Wert	–	0,0140	–	0,0115	–	0,0006
Woche 336						
n	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	54,94 (19,097)	22,15 (17,958)	63,26 (23,434)	22,19 (16,115)	98,31 (20,341)	55,98 (28,149)
Median	55,05	21,65	70,05	26,40	98,00	48,95
Min; Max	21,1; 80,6	0,0; 54,2	25,6; 85,9	-2,8; 39,7	73,7; 128,5	19,0; 104,9
p-Wert	–	0,0101	–	0,0059	–	0,0008
Letzte Messung						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	59,03 (20,510)	26,87 (18,855)	66,26 (26,608)	30,13 (22,307)	118,55 (48,085)	78,26 (53,942)
Median	55,9	24,1	66,80	29,00	104,80	61,75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – linke Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	21,1; 95,3	0,0; 54,2	25,6; 116,0	-2,8; 75,6	73,7; 210,8	19,0; 187,1
p-Wert	–	0,0015	–	0,0012	–	0,0013

Baseline ist definiert als der letzte gemessene Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in Studie ENB-006-09.

Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 wird relativ zum Beginn der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.

Der p-Wert basiert auf einem t-Test, der den Mittelwert gegen 0 testet.

Tabelle 4-210 zeigt den beobachteten prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Muskelkraft der linken Hüfte sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf.

Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel (SD) 31,1 % (16,0 %) der vorhergesagten normalen Extension und zeigten damit deutliche Beeinträchtigungen der Extension der linken Hüfte. Auch im Hinblick auf die Flexion der linken Hüfte zeigten die Patienten mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Flexion von 34,2 % (17,2 %) zur Baseline Beeinträchtigungen. Mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Abduktion von 39,9 % (17,3 %) waren bei den Patienten ebenfalls Beeinträchtigungen zu beobachten.

Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Flexion und der Abduktion der linken Hüfte zu beobachten ($p = 0,0014$ und $p = 0,0083$). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine weitere Verbesserung der Muskelkraft der linken Hüfte, sodass die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Mittel (SD) eine Extension von 59,0 % (20,5 %) des vorhergesagten normalen Wertes erreichten. Damit hatte sich die Extension im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 26,9 % verbessert (SD = 18,9 %, Median = 24,1 %, Min = 0,0 %, Max = 54,2 %, $p = 0,0015$). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung hatte sich die Flexion der linken Hüfte im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 30,1 % verbessert (SD = 22,3 %, Median = 29,0 %, Min = -2,8 %, Max = 75,6 %, $p = 0,0012$), sodass die Patienten im Mittel (SD) eine Flexion von 66,3 % (26,6 %) des vorhergesagten normalen Wertes erreichten. Im Hinblick auf die Abduktion erreichten die Patienten zur letzten Messung 118,6 % (48,1 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Damit hatte sich die Abduktion im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 78,3 % verbessert (SD = 53,9 %, Median = 61,8 %, Min = 19,0 %, Max = 187,1 %, $p = 0,0013$).

Tabelle 4-211: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der rechten Hüfte im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	11	–	12	–	11	–
Mittelwert (SD)	31,55 (15,344)	–	35,95 (18,506)	–	43,15 (17,989)	–
Median	31,6	–	36,40	–	47,60	–
Min; Max	9,4; 52,7	–	10,1; 65,6	–	15,3; 72,0	–
Woche 12						
n	10	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	44,43 (21,170)	10,67 (13,355)	47,20 (20,383)	8,90 (6,050)	53,57 (25,299)	9,04 (12,546)
Median	41,15	8,7	53,50	10,20	45,20	7,75
Min; Max	16,2; 79,6	–13,4; 28,9	21,3; 75,8	–2,1; 17,3	20,6; 97,6	–10,4; 27,7
p-Wert	–	0,0324	–	0,0006	–	0,0487
Woche 24						
n	10	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	50,62 (24,230)	16,86 (18,643)	52,53 (21,986)	14,23 (9,923)	62,71 (27,764)	20,01 (15,660)
Median	39,5	17,95	49,60	12,90	60,20	14,30
Min; Max	23,5; 91,8	–21,6; 44,8	23,8; 88,6	1,7; 29,1	20,6; 104,1	–2,6; 52,4
p-Wert	–	0,0188	–	0,0008	–	0,0029
Woche 36						
n	11	10	–	–	–	–
Mittelwert (SD)	48,40 (25,269)	17,94 (12,995)	–	–	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	39,70	13,85	–	–	–	–
Min; Max	15,4; 93,2	6,5; 42,0	–	–	–	–
p-Wert	–	0,0018	–	–	–	–
Woche 48						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	55,19 (35,957)	25,26 (23,753)	60,75 (26,300)	22,45 (16,785)	73,15 (34,940)	31,47 (21,931)
Median	38,2	21,65	52,40	19,10	65,80	28,95
Min; Max	16,9; 116,8	0,3; 64,1	34,8; 114,4	–10,8; 48,8	30,5; 125,8	6,4; 67,2
p-Wert	–	0,0083	–	0,0013	–	0,0014
Woche 60						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	54,99 (27,536)	24,25 (16,704)	58,36 (23,447)	20,06 (13,682)	75,57 (33,435)	32,00 (25,918)
Median	49,7	33,1	55,00	23,60	76,70	41,90
Min; Max	19,0; 95,1	0,2; 42,4	23,7; 98,5	–4,4; 37,7	31,4; 117,0	–3,6; 65,0
p-Wert	–	0,0013	–	0,0007	–	0,0036
Woche 72						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	59,94 (37,993)	30,55 (25,004)	60,45 (28,933)	22,15 (17,755)	80,55 (36,650)	38,44 (27,096)
Median	44	26,3	57,00	15,50	80,90	34,25
Min; Max	16,2; 123,0	2,9; 71,8	23,3; 103,4	–1,9; 52,6	33,3; 130,7	–2,8; 80,8
p-Wert	–	0,0038	–	0,0020	–	0,0015
Woche 96						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	61,24 (37,876)	31,04 (27,587)	58,27 (20,369)	19,97 (13,068)	74,01 (29,376)	30,98 (19,514)
Median	44,1	30,25	56,70	15,40	73,10	28,40
Min; Max	18,1; 123,8	-0,7; 72,6	36,9; 100,0	3,7; 40,1	37,5; 122,3	1,4; 56,4
p-Wert	–	0,0061	–	0,0005	–	0,0007
Woche 120						
n	10	9	10	10	10	9
Mittelwert (SD)	49,22 (22,166)	16,27 (17,748)	61,88 (26,331)	24,92 (20,561)	73,25 (27,099)	27,00 (23,966)
Median	48,4	9,3	63,75	21,60	72,70	21,90
Min; Max	21,7; 88,8	-3,9; 51,4	17,1; 104,8	-11,0; 60,1	39,5; 126,4	1,6; 65,5
p-Wert	–	0,0251	–	0,0040	–	0,0096
Woche 144						
n	7	6	7	7	7	6
Mittelwert (SD)	64,80 (32,986)	37,67 (29,754)	70,91 (22,387)	35,36 (20,700)	79,80 (28,469)	38,65 (29,391)
Median	63,6	27	74,10	35,20	83,00	35,75
Min; Max	34,7; 122,3	7,7; 78,8	46,4; 104,8	-2,2; 60,1	45,7; 118,7	4,0; 91,7
p-Wert	–	0,0268	–	0,0040	–	0,0234
Woche 168						
n	8	7	8	8	8	7
Mittelwert (SD)	63,36 (36,167)	28,89 (27,477)	68,71 (31,290)	27,13 (23,983)	78,24 (25,121)	31,01 (16,211)
Median	57,7	19,6	65,80	17,55	77,90	28,10
Min; Max	28,9; 127,0	4,0; 74,3	37,3; 115,5	4,9; 70,8	48,4; 112,7	6,3; 54,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	0,0319	–	0,0151	–	0,0023
Woche 192						
n	8	7	8	8	8	7
Mittelwert (SD)	62,30 (25,247)	33,26 (23,676)	67,31 (23,750)	31,63 (23,821)	97,30 (37,636)	53,39 (37,283)
Median	52,3	28,6	69,15	24,70	83,15	31,70
Min; Max	38,2; 100,8	9,2; 78,6	36,7; 99,0	8,6; 81,7	54,9; 163,7	13,2; 107,9
p-Wert	–	0,0099	–	0,0071	–	0,0091
Woche 216						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	66,55 (30,738)	33,27 (30,128)	66,24 (25,029)	27,94 (22,587)	107,75 (39,225)	63,17 (44,825)
Median	57,1	23,7	58,40	18,80	94,20	60,65
Min; Max	33,2; 123,9	6,9; 100,8	33,5; 108,9	1,7; 69,5	53,4; 173,6	–17,1; 134,4
p-Wert	–	0,0068	–	0,0021	–	0,0016
Woche 240						
n	10	9	10	10	10	9
Mittelwert (SD)	65,57 (33,444)	37,54 (30,093)	73,04 (34,554)	37,47 (31,868)	96,55 (34,589)	54,69 (40,043)
Median	56,25	24,5	61,00	28,20	90,90	55,10
Min; Max	31,4; 121,2	9,4; 89,0	34,3; 125,5	1,0; 85,8	56,5; 165,8	–5,9; 138,8
p-Wert	–	0,0057	–	0,0048	–	0,0035
Woche 264						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	66,42 (34,067)	35,56 (30,659)	63,49 (24,518)	25,19 (20,836)	111,05 (42,223)	67,33 (48,429)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Median	65,7	26,35	53,30	22,40	100,10	60,35
Min; Max	28,7; 143,6	1,3; 90,9	33,7; 114,0	-9,2; 66,1	69,4; 214,0	-2,6; 187,0
p-Wert	–	0,0052	–	0,0025	–	0,0017
Woche 288						
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	64,34 (24,984)	31,79 (19,353)	75,06 (35,169)	36,76 (29,318)	112,28 (47,660)	66,37 (50,961)
Median	58,4	31,8	70,40	31,90	108,80	56,40
Min; Max	26,1; 118,1	0,5; 65,4	24,6; 156,5	-3,5; 111,8	56,5; 206,8	7,4; 164,6
p-Wert	–	0,0006	–	0,0020	–	0,0026
Woche 312						
n	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	62,68 (25,086)	28,76 (17,874)	62,70 (25,539)	19,75 (19,035)	99,01 (13,767)	53,60 (20,716)
Median	65,35	35,85	65,35	18,90	99,90	53,65
Min; Max	21,3; 96,0	-4,3; 44,8	22,4; 91,4	-5,7; 43,2	81,5; 123,0	9,5; 78,7
p-Wert	–	0,0026	–	0,0219	–	0,0002
Woche 336						
n	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	60,75 (20,272)	26,84 (16,847)	66,53 (26,155)	23,58 (14,707)	103,84 (23,404)	58,43 (30,477)
Median	63,5	27,45	72,30	29,50	101,10	52,15
Min; Max	26,4; 87,0	0,8; 50,5	26,4; 102,8	-1,7; 40,2	71,5; 147,4	25,3; 124,2
p-Wert	–	0,0028	–	0,0027	–	0,0010
Letzte Messung						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – rechte Hüfte	Extension		Flexion		Abduktion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	11	10	11	11	11	10
Mittelwert (SD)	64,97 (24,593)	32,49 (19,655)	73,50 (35,607)	35,20 (29,792)	121,93 (43,135)	76,98 (47,880)
Median	62,9	35,35	70,90	30,50	109,50	58,45
Min; Max	26,4; 118,1	0,8; 65,4	26,4; 156,5	-1,7; 111,8	71,5; 206,8	25,3; 164,6
p-Wert	–	0,0005	–	0,0029	–	0,0007

Baseline ist definiert als der letzte gemessene Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in Studie ENB-006-09.

Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 wird relativ zum Beginn der Behandlung in ENB-006-09 berechnet; d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.

Der p-Wert basiert auf einem t-Test; der den Mittelwert gegen 0 testet.

Tabelle 4-211 zeigt den beobachteten prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Muskelkraft der rechten Hüfte sowie die Veränderung zur Baseline im Studienverlauf.

Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel (SD) 31,6 % (15,3 %) der vorhergesagten normalen Extension und zeigten damit auch deutliche Beeinträchtigungen der Extension der rechten Hüfte. Auch im Hinblick auf die Flexion der rechten Hüfte zeigten die Patienten mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Flexion von 36,0 % (18,5 %) zur Baseline Beeinträchtigungen. Mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Abduktion von 43,2 % (18,0 %) waren bei den Patienten zur Baseline auch hier Beeinträchtigungen zu beobachten.

Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA zeigten sich signifikante Verbesserungen der Muskelkraft der rechten Hüfte (Extension: $p = 0,0324$, Flexion: $p = 0,0006$, Abduktion: $p = 0,0487$). Im weiteren Verlauf waren weitere signifikante Verbesserungen der Muskelkraft der rechten Hüfte im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung erreichten die Patienten im Mittel (SD) eine Extension von 65,0 % (24,6 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Damit hatte sich die Extension im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 32,5 % verbessert (SD = 19,7 %, Median = 35,4 %, Min = 0,8 %, Max = 65,4 %, $p = 0,0005$). Die Flexion der rechten Hüfte hatte sich im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 35,2 % verbessert (SD = 29,8 %, Median = 30,5 %, Min = -1,7 %, Max = 111,8 %, $p = 0,0029$), sodass die Patienten im Mittel (SD) eine Flexion von 73,5 % (35,6 %) des vorhergesagten normalen Wertes erreichten. Im Hinblick auf die Abduktion der rechten Hüften erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Mittel (SD) 121,9 % (43,1 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Damit hatte sich die Abduktion im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 77,0 % verbessert (SD = 47,9 %, Median = 58,5 %, Min = 25,3 %, Max = 164,6 %, $p = 0,0007$).

Hände

Tabelle 4-212: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte (Griff) der Hände im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)

Prozent vorhergesagt – Hände (Griffkraft)	Linke Hand		Rechte Hand	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	13	–	13	–
Mittelwert (SD)	58,61 (23,427)	–	62,58 (35,473)	–
Median	51,8	–	60,2	–
Min; Max	22,7; 98,2	–	20,8; 149,2	–
Woche 12				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	73,85 (30,252)	12,60 (19,704)	76,21 (29,179)	9,49 (23,334)
Median	77,60	9,8	80,9	14,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Hände (Griffkraft)	Linke Hand		Rechte Hand	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	22,7; 115,9	-16,4; 50,4	20,8; 149,2	-47,4; 37,0
p-Wert	–	0,0599	–	0,2071
Woche 24				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	75,95 (21,595)	14,70 (15,699)	76,16 (23,974)	9,45 (26,147)
Median	76,2	16,3	78,7	20,8
Min; Max	49,0; 109,6	-8,8; 35,3	41,6; 114,2	-52,0; 32,4
p-Wert	–	0,0111	–	0,2585
Woche 36				
n	–	–	11	11
Mittelwert (SD)	–	–	81,65 (37,107)	14,94 (20,213)
Median	–	–	90,7	13,5
Min; Max	–	–	22,9; 129,6	-19,6; 45,4
p-Wert	–	–	–	0,0342
Woche 48				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	80,45 (30,967)	19,19 (22,654)	79,95 (29,424)	13,24 (32,520)
Median	81,1	22,7	78,7	25,7
Min; Max	26,5; 117,9	-16,3; 57,0	30,2; 123,3	-53,7; 63,1
p-Wert	–	0,0185	–	0,2068
Woche 60				
n	1	1	11	11
Mittelwert (SD)	90,70 (NA)	-7,50 (NA)	79,88 (25,841)	13,16 (34,857)
Median	90,7	-7,5	75,9	16,4
Min; Max	90,7; 90,7	-7,5; -7,5	40,3; 118,1	-69,6; 51,2
p-Wert	–	NA	–	0,2389
Woche 72				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	80,58 (30,728)	19,33 (27,425)	84,66 (26,851)	17,95 (34,253)
Median	85,7	14,5	84,4	20,6
Min; Max	38,3; 136,1	-12,8; 70,6	47,0; 127,6	-49,7; 59,6
p-Wert	–	0,0415	–	0,1129
Woche 96				
n	11	11	10	10
Mittelwert (SD)	74,14 (29,636)	12,88 (20,886)	78,80 (31,784)	15,94 (27,124)
Median	79,1	10,7	84,2	22,2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Hände (Griffkraft)	Linke Hand		Rechte Hand	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	22,7; 117,2	-15,3; 52,1	33,3; 133,1	-38,3; 45,6
p-Wert	–	0,068	–	0,0961
Woche 120				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	92,21 (42,890)	32,01 (24,315)	85,41 (36,009)	18,40 (30,406)
Median	100,45	33,4	81,75	20,05
Min; Max	35,3; 151,2	5,3; 85,7	36,4; 134,4	-31,7; 67,5
p-Wert	–	0,0024	–	0,0879
Woche 144				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	87,43 (31,905)	29,89 (7,909)	84,63 (27,339)	26,26 (29,635)
Median	100,8	33,1	76,8	29,7
Min; Max	38,9; 121,0	16,2; 36,4	45,8; 121,0	-31,7; 60,8
p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0575
Woche 168				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	76,76 (37,586)	12,11 (23,955)	81,11 (45,256)	11,03 (33,517)
Median	90,4	10,5	83	8,35
Min; Max	17,8; 116,6	-33,3; 38,5	20,1; 136,1	-47,7; 60,8
p-Wert	–	0,1958	–	0,3831
Woche 192				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	77,46 (22,035)	16,63 (18,332)	80,16 (25,876)	12,79 (32,320)
Median	76,4	15,7	77,6	12,25
Min; Max	46,6; 103,0	-19,2; 43,9	43,7; 121,0	-31,5; 59,2
p-Wert	–	0,0185	–	0,2423
Woche 216				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	79,93 (28,455)	18,67 (20,241)	79,45 (23,985)	12,73 (32,287)
Median	90,7	20,1	88,9	20,9
Min; Max	42,9; 116,6	-8,1; 51,1	39,5; 111,0	-52,7; 53,3
p-Wert	–	0,0121	–	0,2203
Woche 240				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	74,35 (24,570)	13,09 (19,568)	72,09 (24,133)	5,37 (27,394)
Median	73,4	18,4	72,1	5,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Hände (Griffkraft)	Linke Hand		Rechte Hand	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	42,9; 116,6	-23,0; 35,5	39,5; 112,9	-40,6; 51,3
p-Wert	–	0,0508	–	0,53
Woche 264				
n	11	11	10	10
Mittelwert (SD)	84,91 (25,635)	23,65 (20,468)	74,98 (23,986)	16,51 (24,441)
Median	89,5	20,2	68,5	9,15
Min; Max	42,9; 134,9	-0,1; 69,4	48,9; 124,8	-14,6; 64,6
p-Wert	–	0,0033	–	0,0614
Woche 288				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	78,51 (33,815)	17,25 (32,054)	76,46 (26,803)	9,75 (37,662)
Median	72,8	24,3	71,4	17,8
Min; Max	31,9; 126,9	-52,7; 57,1	37,3; 112,9	-68,0; 52,7
p-Wert	–	0,1045	–	0,4109
Woche 312				
n	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	78,02 (24,091)	12,91 (24,615)	78,22 (17,683)	7,22 (30,790)
Median	78,8	11,55	74,15	8,8
Min; Max	41,3; 112,4	-28,4; 48,4	52,9; 104,0	-45,2; 43,4
p-Wert	–	0,1316	–	0,4773
Woche 336				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	69,69 (25,095)	8,44 (32,392)	71,70 (20,423)	4,98 (40,260)
Median	65,2	9,7	78,2	18,9
Min; Max	40,7; 114,4	-56,5; 48,9	42,5; 105,4	-98,0; 45,2
p-Wert	–	0,4079	–	0,6902
Baseline ist definiert als der letzte gemessene Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in Studie ENB-006-09.				
Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 wird relativ zum Beginn der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.				
Der p-Wert basiert auf einem t-Test, der den Mittelwert gegen 0 testet.				

Tabelle 4-212 zeigt den beobachteten prozentualen Anteil des vorhergesagten normalen Griffs der Hände und dessen Veränderung zur Baseline im Studienverlauf.

Zur Baseline erreichten die Patienten der kombinierten Behandlungsgruppe im Mittel (SD) 58,6 % (23,4 %) des vorhergesagten normalen Griffs und zeigten damit Beeinträchtigungen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Auch im Hinblick auf den Griff der rechten Hand zeigten

die Patienten mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil des vorhergesagten normalen Wertes von 62,6 % (35,5 %) zur Baseline Beeinträchtigungen.

Im weiteren Behandlungsverlauf waren signifikante Verbesserungen der Muskelkraft der Hände zu beobachten. So war beispielsweise nach 24 Wochen AA-Behandlung eine signifikante Verbesserung der Griffkraft der linken Hand um durchschnittlich 14,7 % zu verzeichnen (SD = 15,7 %, Median = 16,3 %, Min = -8,8 %, Max = 35,3 %, p = 0,0111) und nach 36 Wochen AA-Behandlung hatte sich der Griff der rechten Hand relativ zur Baseline um durchschnittlich 14,9 % signifikant verbessert (SD = 20,2 %, Median = 13,5 %, Min = -19,6 %, Max = 45,4 %, p = 0,0342). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung in Woche 336 erreichten die Patienten im Mittel (SD) eine Griffkraft der linken Hand von 69,7 % (25,1 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Die durchschnittliche Griffkraft (SD) der rechten Hand betrug 71,7 % (20,4 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse erreichten diese unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline jedoch nicht die statistische Signifikanz.

Knie

Tabelle 4-213: Ergebnisse der HHD-Messung: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Knie im Zeitverlauf (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten (N = 13)

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline								
n	12	–	12	–	12	–	12	–
Mittelwert (SD)	40,83 (19,621)	–	46,08 (19,605)	–	43,13 (21,451)	–	46,80 (17,196)	–
Median	32,5	–	42,95	–	37,55	–	48,15	–
Min; Max	20,4; 84,7	–	21,8; 80,4	–	20,4; 92,4	–	26,4; 81,5	–
Woche 12								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	51,94 (22,414)	9,95 (6,735)	57,92 (21,415)	11,05 (8,642)	58,80 (21,738)	14,23 (8,960)	60,17 (22,489)	12,30 (11,807)
Median	56,2	9,4	60,80	8,60	57,00	16,60	58,20	14,10
Min; Max	20,0; 99,4	–0,4; 19,5	24,8; 89,0	2,3; 31,0	29,2; 109,4	–1,6; 29,4	21,2; 92,7	–9,3; 31,6
p-Wert	–	0,0006	–	0,0017	–	0,0004	–	0,0062
Woche 24								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	67,36 (29,230)	25,37 (16,644)	67,81 (23,193)	20,94 (9,576)	71,05 (30,705)	26,48 (16,109)	71,05 (23,428)	23,18 (11,272)
Median	68,9	21,8	68,30	21,10	72,1	21,5	62,70	21,00
Min; Max	32,2; 129,5	7,0; 50,2	34,8; 106,3	6,9; 35,7	32,7; 138,8	7,3; 47,5	42,3; 108,3	7,0; 47,4
p-Wert	–	0,0005	–	< 0,0001	–	0,0003	–	< 0,0001
Woche 36								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	–	–	–	–	11	11	–	–
Mittelwert (SD)	–	–	–	–	75,69 (32,892)	31,12 (22,723)	–	–
Median	–	–	–	–	66,90	26,7	–	–
Min; Max	–	–	–	–	37,6; 127,8	–10,1; 80,7	–	–
p-Wert	–	–	–	–	–	0,0011	–	–
Woche 48								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	75,13 (32,274)	33,14 (20,613)	72,94 (25,677)	26,06 (14,509)	82,26 (33,463)	37,69 (23,593)	77,24 (25,543)	29,36 (17,752)
Median	56,4	29,6	69,10	20,70	73,7	42,3	76,50	24,50
Min; Max	34,7; 138,0	1,6; 70,3	37,7; 113,8	2,8; 52,2	43,2; 141,6	–1,4; 68,9	42,9; 114,8	5,4; 55,8
p-Wert	–	0,0003	–	0,0001	–	0,0003	–	0,0003
Woche 60								
n	1	1	1	1	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	106,10 (NA)	53,30 (NA)	112,30 (NA)	36,50 (NA)	82,35 (27,280)	37,77 (18,282)	80,71 (25,061)	32,84 (18,796)
Median	106,1	53,3	112,30	36,50	83,6	37,8	85,50	27,80
Min; Max	106,1; 106,1	53,3; 53,3	112,3; 112,3	36,5; 36,5	48,2; 134,0	8,9; 64,8	45,8; 113,7	9,7; 62,3
p-Wert	–	NA	–	NA	–	< 0,0001	–	0,0002
Woche 72								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	87,67 (34,887)	45,68 (22,721)	84,88 (28,935)	38,01 (16,143)	93,51 (38,097)	48,94 (24,134)	88,23 (32,614)	40,35 (24,857)
Median	86,3	45,6	83,10	39,30	87,3	47,2	95,60	32,90

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	36,1; 152,1	7,6; 77,5	36,8; 123,8	8,9; 62,7	40,7; 154,8	7,5; 78,7	48,1; 150,3	-0,6; 82,6
p-Wert	–	< 0,0001	–	< 0,0001	–	< 0,0001	–	0,0003
Woche 96								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	81,77 (37,758)	39,78 (26,707)	76,02 (28,271)	29,15 (19,182)	84,03 (34,915)	39,45 (22,103)	77,37 (28,028)	29,50 (23,406)
Median	71	28,4	71,10	25,20	81	36,6	68,30	23,80
Min; Max	32,1; 151,3	8,4; 81,9	35,4; 120,4	1,7; 68,4	43,7; 153,6	3,0; 70,5	40,7; 123,4	1,6; 75,0
p-Wert	–	0,0006	–	0,0005	–	0,0001	–	0,0019
Woche 120								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	88,55 (30,399)	45,05 (29,243)	84,12 (26,025)	35,91 (23,478)	93,88 (32,586)	47,71 (28,007)	91,97 (30,415)	44,07 (28,294)
Median	89,1	41	78,85	38,00	95	43,95	94,95	42,80
Min; Max	51,0; 132,7	-3,4; 95,7	44,8; 128,0	-3,8; 73,1	50,8; 135,5	-4,2; 83,7	41,3; 142,1	-7,4; 92,3
p-Wert	–	0,0009	–	0,0009	–	0,0004	–	0,0008
Woche 144								
n	7	7	7	7	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	101,39 (35,175)	66,4 (23,291)	92,07 (24,727)	52,33 (13,925)	109,93 (47,134)	72,34 (35,738)	100,60 (31,198)	58,30 (24,697)
Median	87,9	61,1	100,50	47,10	89,3	66,6	102,00	53,90
Min; Max	52,6; 142,8	32,2; 98,7	55,5; 117,7	33,7; 73,2	47,2; 176,0	26,8; 131,6	64,6; 150,8	30,3; 101,0
p-Wert	–	0,0003	–	< 0,0001	–	0,0017	–	0,0008
Woche 168								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	115,84 (53,908)	71,63 (48,192)	93,91 (37,904)	42,79 (26,258)	116,95 (50,795)	70,44 (39,0249)	91,25 (37,270)	39,40 (35,347)
Median	120,9	66,2	89,90	35,75	124,3	76,15	82,95	30,30
Min; Max	55,8; 195,2	1,1; 158,2	49,8; 148,6	8,1; 93,7	53,4; 175,2	9,9; 123,0	52,5; 166,1	3,8; 116,3
p-Wert	–	0,004	–	0,0025	–	0,0014	–	0,0161
Woche 192								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	111,08 (55,214)	67,70 (46,195)	93,59 (33,186)	49,55 (23,811)	116,96 (52,612)	71,20 (47,272)	101,64 (33,220)	54,58 (35,162)
Median	105,45	62,9	93,65	48,75	111,9	67,75	97,85	50,30
Min; Max	34,8; 197,2	–19,9; 124,4	48,9; 145,9	11,7; 84,5	48,4; 200,4	–6,6; 148,9	61,6; 146,1	12,9; 118,4
p-Wert	–	0,0043	–	0,0006	–	0,0037	–	0,0032
Woche 216								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	106,01 (46,696)	64,02 (40,845)	98,15 (26,717)	51,28 (19,290)	104,55 (63,171)	59,97 (56,947)	103,68 (40,095)	55,81 (36,034)
Median	119,6	60,9	102,30	48,50	119	44,6	101,20	41,50
Min; Max	45,6; 173,1	–5,9; 136,1	61,0; 132,9	24,6; 99,1	0,0; 199,1	–20,4; 154,7	52,2; 173,8	21,7; 125,0
p-Wert	–	0,0004	–	< 0,0001	–	0,0058	–	0,0004
Woche 240								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mittelwert (SD)	113,30 (57,323)	72,39 (50,818)	103,08 (31,732)	59,10 (27,117)	122,09 (63,686)	78,43 (57,706)	103,07 (28,379)	57,18 (29,758)
Median	117,75	73,5	107,40	63,25	129,25	78,5	96,35	47,20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Min; Max	31,8; 199,1	-22,9; 147,0	56,1; 139,1	26,5; 107,4	38,5; 224,9	-16,5; 160,1	68,5; 152,5	15,9; 124,8
p-Wert	–	0,0015	–	< 0,0001	–	0,002	–	0,0002
Woche 264								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	110,19 (54,985)	68,20 (46,631)	98,75 (27,602)	51,88 (18,896)	113,18 (59,238)	68,61 (49,665)	108,66 (30,477)	60,79 (25,911)
Median	125,9	65,7	91,10	50,60	119,6	74,4	101,70	58,50
Min; Max	34,3; 200,8	-1,3; 148,7	60,4; 142,8	15,1; 81,4	42,1; 221,7	-12,9; 170,2	65,9; 148,0	17,2; 94,5
p-Wert	–	0,0007	–	< 0,0001	–	0,001	–	< 0,0001
Woche 288								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	110,53 (56,426)	68,54 (49,166)	106,28 (40,375)	59,41 (32,872)	116,78 (57,709)	72,21 (50,389)	101,24 (37,148)	53,36 (35,898)
Median	120,2	77,1	103,90	64,80	119,7	83,2	100,00	53,90
Min; Max	25,3; 199,7	-29,4; 141,5	42,1; 164,5	-6,5; 106,2	28,0; 194,4	-27,0; 150,0	32,2; 159,2	-16,5; 102,8
p-Wert	–	0,0009	–	0,0001	–	0,0008	–	0,0006
Woche 312								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	115,18 (55,809)	69,85 (57,165)	100,05 (38,081)	49,41 (32,427)	120,20 (52,013)	71,74 (51,127)	102,18 (38,272)	50,68 (31,854)
Median	129	89,65	114,35	51,90	134,7	88,75	117,70	61,35
Min; Max	30,6; 176,8	-24,1; 128,9	35,1; 135,3	-13,5; 101,8	42,2; 181,0	-12,8; 127,3	36,8; 151,0	-11,9; 83,3
p-Wert	–	0,0106	–	0,0035	–	0,0054	–	0,0028
Woche 336								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Prozent vorhergesagt – Knie	Linkes Knie				Rechtes Knie			
	Extension		Flexion		Extension		Flexion	
	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	115,19 (53,920)	69,86 (50,809)	95,58 (35,774)	44,94 (34,563)	118,61 (56,722)	70,15 (51,502)	100,35 (38,096)	48,85 (31,052)
Median	134,35	84,9	96,80	54,55	143	77,55	109,80	53,40
Min; Max	20,0; 180,0	-34,7; 121,8	30,2; 140,9	-18,4; 94,3	25,7; 176,9	-29,3; 123,3	28,5; 155,8	-20,2; 88,1
p-Wert	–	0,0060	–	0,0079	–	0,0063	–	0,0030
Letzte Messung								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	108,18 (53,753)	66,19 (47,285)	99,26 (36,501)	52,39 (33,497)	112,48 (54,147)	67,91 (46,998)	104,84 (37,278)	56,96 (31,776)
Median	121,6	75,5	103,90	56,50	139,1	61,9	110,60	55,30
Min; Max	20,0; 180,0	-34,7; 121,8	30,2; 156,0	-18,4; 94,6	25,7; 176,9	-29,3; 123,3	28,5; 159,2	-20,2; 102,8
p-Wert	–	0,0009	–	0,0004	–	0,0007	–	0,0001
<p>Baseline ist definiert als der letzte gemessene Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in Studie ENB-006-09.</p> <p>Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 wird relativ zum Beginn der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen werden addiert. Woche 36 ist somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Der p-Wert basiert auf einem t-Test, der den Mittelwert gegen 0 testet.</p>								

Die beobachteten prozentuale Anteile der vorhergesagten normalen Muskelkraft der Knie sind in Tabelle 4-213 dargestellt.

Mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Extension den linken bzw. rechten Knies von 40,8 % (19,6 %) bzw. 43,1 % (21,5 %) waren bei den Patienten zur Baseline Beeinträchtigungen der Extension beider Knie zu beobachten. Auch hier waren im Vergleich zur Baseline bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen der Extension beider Knie zu verzeichnen (linkes Knie: $p = 0,0006$, rechtes Knie: $p = 0,0004$). Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung erreichten die Patienten im Mittel (SD) eine Extension der linken Knies von 108,2 % (53,8 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Damit hatte sich die Extension im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 66,2 % verbessert (SD = 47,3 %, Median = 75,5 %, Min = -34,7 %, Max = 121,8 %, $p = 0,0009$). Die Extension des rechten Knies betrug zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung im Mittel (SD) 112,5 % (54,1 %) des vorhergesagten normalen Wertes. Damit hatte sich die Extension des rechten Knies im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 67,9 % verbessert (SD = 47,0 %, Median = 61,9 %, Min = -29,3 %, Max = 123,3 %, $p = 0,0007$).

Auch im Hinblick auf die Flexion des linken bzw. rechten Knies zeigten die Patienten mit einem mittleren (SD) prozentualen Anteil der vorhergesagten normalen Flexion von 46,1 % (19,6 %) bzw. 46,8 % (17,2 %) zur Baseline Beeinträchtigungen. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren diese Werte im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt signifikant um 11,1 % (SD = 8,6 %, Median = 8,6 %, Min = 2,3 %, Max = 31,0 %, $p = 0,0017$) bzw. 12,3 % (SD = 11,8 %, Median = 14,1 %, Min = -9,3 %, Max = 31,6 %, $p = 0,0062$) gestiegen. Auch zu allen weiteren Messzeitpunkten im Studienverlauf zeigten sich relativ zur Baseline signifikante Verbesserungen der Flexion beider Knie. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung hatte sich die Flexion des linken Knies im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 52,4 % verbessert (SD = 33,5 %, Median = 56,5 %, Min = -18,4 %, Max = 94,6 %, $p = 0,0004$), sodass die Patienten im Mittel (SD) eine Flexion von 99,3 % (36,5 %) des vorhergesagten normalen Wertes erreichten. Die Flexion des rechten Knies hatte sich signifikant um durchschnittlich 57,0 % verbessert (SD = 31,8 %, Median = 55,3 %, Min = -20,2 %, Max = 102,8 %, $p = 0,0001$) und die Patienten erreichten im Mittel (SD) eine Flexion von 104,8 % (37,3 %) des vorhergesagten normalen Wertes.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigten die Patienten zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften. Auch bei der Griffkraft der Hände waren Defizite zu beobachten und auch im Hinblick auf die Extension und Flexion der Knie zeigten sich zur Baseline Beeinträchtigungen.

Unter der Behandlung mit AA waren signifikante Verbesserungen der Extension, Flexion und Abduktion beider Hüften um etwa 30 % und mehr auf etwa 60 % und mehr der normalen vorhergesagten Muskelkraft zu verzeichnen. Dabei konnte zum letzten Post-Baseline-Messzeitpunkt sogar eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Abduktion erzielt werden. Auch beim Griff der Hände zeigten sich während der Behandlung mit AA Verbesserungen. Die Extension und Flexion der Knie verbesserten sich im Verlauf der Behandlung mit AA zunehmend, sodass sich zu allen weiteren Messzeitpunkten im Behandlungsverlauf signifikante

Verbesserungen zeigten. Zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung waren die Extension und Flexion der Knie der Patienten mit den Werten gesunder Gleichaltriger vergleichbar. Somit waren unter der Behandlung mit AA anhand der HHD-Messung positive Entwicklungen der Muskelkraft, insbesondere der Hüftbeuger, Hüftstrecker und Hüftabduktoren sowie der Kniebeuger und Kniestrecker zu beobachten.

BOT-2

Tabelle 4-214: Ergebnisse der grobmotorischen Subtests des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten

Zeitpunkt	Statistik	Schnelligkeit/Geschicklichkeit				Kraft			
		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)	n	13	–	13	–	13	–	13	–
	Mittelwert (SD)	3,69 (2,213)	–	4,28 (0,674)	–	5,23 (3,678)	–	4,65 (0,885)	–
	Median	3,00	–	4,00	–	4,00	–	4,38	–
	Min; Max	1,0; 9,0	–	4,0; 5,9	–	1,0; 13,0	–	4,0; 6,6	–
	p-Wert	–	–	–	–	–	–	–	–
Woche 12	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	6,73 (4,125)	2,64 (2,580)	5,05 (1,798)	0,72 (1,198)	9,36 (3,931)	3,36 (2,976)	6,09 (1,367)	1,32 (1,156)
	Median	5,00	2,00	4,38	0,38	9,00	3,00	5,54	1,17
	Min; Max	4,0; 18,0	0,0; 9,0	4,0; 10,1	0,0; 4,2	3,0; 17,0	1,0; 10,0	4,0; 8,6	0,0; 4,0
	p-Wert	–	0,0069	–	0,0729	–	0,0038	–	0,0035
Woche 24	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	7,73 (3,438)	3,64 (1,963)	5,48 (1,722)	1,16 (1,105)	11,09 (4,182)	5,09 (3,113)	6,96 (1,437)	2,19 (1,278)
	Median	8,00	3,00	4,88	0,88	11,00	5,00	6,83	2,08
	Min; Max	4,0; 17,0	1,0; 8,0	4,0; 10,1	0,0; 4,2	4,0; 20,0	1,0; 11,0	4,0; 9,1	0,0; 4,5
	p-Wert	–	0,0001	–	0,0059	–	0,0003	–	0,0002

Zeitpunkt	Statistik	Schnelligkeit/Geschicklichkeit				Kraft			
		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 48	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	7,91 (3,015)	3,82 (1,779)	5,90 (1,613)	1,57 (1,082)	12,00 (5,477)	6,00 (4,050)	7,64 (1,662)	2,87 (1,487)
	Median	8,00	3,00	5,21	1,21	13,00	6,00	7,83	3,13
	Min; Max	5,0; 15,0	2,0; 8,0	4,4; 9,6	0,4; 3,7	3,0; 21,0	1,0; 14,0	4,0; 10,1	0,0; 5,7
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0007	–	0,0006	–	< 0,0001
Woche 72	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	9,91 (3,961)	5,82 (2,926)	7,03 (2,078)	2,70 (1,694)	13,45 (4,906)	7,45 (4,083)	9,24 (2,739)	4,47 (2,790)
	Median	9,00	6,00	6,58	2,33	14,00	7,00	8,83	4,00
	Min; Max	5,0; 17,0	1,0; 11,0	4,4; 12,7	0,4; 6,8	5,0; 21,0	0,0; 13,0	4,2; 14,7	0,2; 10,2
	p-Wert	–	0,0001	–	0,0003	–	0,0001	–	0,0003
Woche 96	n	11	11	11	11	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	9,09 (4,369)	5,00 (3,376)	7,54 (3,983)	3,22 (3,536)	13,10 (4,606)	6,90 (3,446)	9,18 (2,134)	4,38 (1,864)
	Median	9,00	5,00	6,33	2,33	12,50	6,50	9,21	4,90
	Min; Max	4,0; 21,0	0,0; 12,0	4,4; 19,0	0,4; 13,1	5,0; 19,0	2,0; 14,0	4,4; 12,2	0,4; 6,4
	p-Wert	–	0,0006	–	0,0130	–	0,0001	–	< 0,0001
Woche 120	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	10,70 (4,138)	6,60 (3,748)	8,78 (4,218)	4,42 (3,972)	14,40 (5,296)	8,80 (5,412)	10,14 (3,956)	5,55 (4,247)
	Median	11,50	7,50	7,58	3,58	14,00	8,50	9,33	4,90

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Schnelligkeit/Geschicklichkeit				Kraft			
		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
	Min; Max	4,0; 19,0	-2,0; 10,0	4,4; 19,0	-1,3; 13,1	6,0; 22,0	-1,0; 18,0	5,7; 19,0	0,0; 14,5
	p-Wert	-	0,0003	-	0,0065	-	0,0006	-	0,0026
Woche 144	n	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mittelwert (SD)	12,43 (4,860)	8,71 (4,572)	10,88 (5,665)	6,61 (5,246)	16,29 (5,438)	11,57 (5,192)	11,68 (3,713)	7,08 (3,524)
	Median	12,00	8,00	8,58	4,58	15,00	9,00	10,08	5,33
	Min; Max	7,0; 19,0	4,0; 18,0	5,5; 19,0	1,5; 15,0	10,0; 24,0	7,0; 20,0	8,6; 19,0	4,6; 14,5
	p-Wert	-	0,0024	-	0,0158	-	0,0011	-	0,0018
Woche 168	n	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mittelwert (SD)	11,63 (3,420)	7,50 (3,546)	8,29 (1,661)	4,07 (1,795)	15,75 (5,312)	8,63 (4,307)	10,97 (2,071)	6,01 (1,987)
	Median	13,00	9,00	8,33	4,33	18,00	8,50	11,08	5,92
	Min; Max	7,0; 16,0	2,0; 13,0	5,7; 11,1	1,7; 7,1	8,0; 22,0	3,0; 17,0	7,1; 13,2	3,1; 9,2
	p-Wert	-	0,0006	-	0,0004	-	0,0008	-	< 0,0001
Woche 192	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	13,20 (4,517)	9,10 (3,665)	10,80 (3,779)	6,44 (3,504)	14,90 (4,818)	8,70 (4,398)	11,86 (3,264)	7,01 (3,363)
	Median	13,00	9,50	9,83	5,83	15,00	8,50	10,83	6,40
	Min; Max	8,0; 20,0	3,0; 15,0	6,3; 19,0	2,3; 13,1	7,0; 22,0	0,0; 17,0	7,8; 19,0	1,5; 14,5
	p-Wert	-	< 0,0001	-	0,0003	-	0,0001	-	< 0,0001

Zeitpunkt	Statistik	Schnelligkeit/Geschicklichkeit				Kraft			
		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 216	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	13,18 (5,382)	9,09 (4,969)	10,47 (4,609)	6,14 (4,383)	15,73 (4,452)	9,73 (4,714)	12,71 (2,691)	7,94 (2,896)
	Median	13,00	8,00	9,08	5,08	15,00	9,00	11,83	7,58
	Min; Max	5,0; 21,0	2,0; 18,0	4,9; 19,0	0,9; 15,0	9,0; 22,0	2,0; 18,0	9,8; 19,0	3,8; 14,5
	p-Wert	–	0,0001	–	0,0009	–	< 0,0001	–	< 0,0001
Woche 240	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	12,91 (4,323)	8,82 (3,601)	11,01 (4,311)	6,69 (4,137)	15,27 (4,756)	9,27 (4,563)	12,59 (2,881)	7,81 (3,118)
	Median	13,00	8,00	8,58	4,58	15,00	9,00	12,21	7,58
	Min; Max	8,0; 20,0	2,0; 15,0	7,1; 19,0	2,4; 15,0	7,0; 22,0	0,0; 18,0	7,8; 19,0	1,5; 14,5
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0003	–	< 0,0001	–	< 0,0001
Woche 264	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	13,73 (4,125)	9,64 (3,264)	11,62 (3,520)	7,30 (3,320)	15,55 (4,824)	9,55 (5,106)	13,16 (2,840)	8,38 (3,203)
	Median	13,00	9,00	9,58	5,58	16,00	10,00	13,21	8,83
	Min; Max	8,0; 21,0	3,0; 15,0	8,6; 19,0	3,4; 13,1	6,0; 23,0	–1,0; 19,0	7,3; 19,0	1,0; 14,5
	p-Wert	–	< 0,0001	–	< 0,0001	–	0,0001	–	< 0,0001
Woche 288	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	12,18 (4,332)	8,09 (4,230)	11,23 (4,484)	6,91 (4,345)	14,73 (4,585)	8,73 (4,982)	12,69 (3,441)	7,92 (3,736)
	Median	13,00	9,00	10,33	6,33	14,00	10,00	13,21	8,83

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Schnelligkeit/Geschicklichkeit				Kraft			
		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)		Skalierter Wert		Altersäquivalent (Jahre)	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
	Min; Max	7,0; 20,0	1,0; 15,0	5,4; 19,0	1,4; 15,0	6,0; 22,0	-1,0; 18,0	6,8; 19,0	0,5; 14,5
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0004	–	0,0002	–	< 0,0001
Woche 312	n	9	9	9	9	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	13,67 (5,196)	9,22 (4,868)	12,15 (4,590)	7,75 (4,567)	14,30 (5,078)	7,90 (4,175)	13,08 (3,880)	8,23 (4,033)
	Median	12,00	9,00	10,33	6,33	14,50	8,00	12,96	8,42
	Min; Max	6,0; 23,0	0,0; 18,0	6,6; 19,0	0,9; 15,0	6,0; 23,0	1,0; 14,0	7,1; 19,0	2,3; 14,5
	p-Wert	–	0,0005	–	0,0009	–	0,0002	–	0,0001
Woche 336	n	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	14,18 (3,868)	10,09 (3,590)	13,24 (4,176)	8,92 (4,151)	15,09 (4,230)	9,09 (5,049)	14,03 (3,106)	9,26 (3,460)
	Median	14,00	9,00	11,08	7,08	16,00	8,00	13,71	9,21
	Min; Max	9,0; 21,0	3,0; 16,0	8,6; 19,0	3,4; 15,0	7,0; 22,0	0,0; 18,0	8,3; 19,0	2,0; 14,6
	p-Wert	–	< 0,0001	–	< 0,0001	–	0,0001	–	< 0,0001

Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in der Studie ENB-006-09.

p-Werte basieren auf einem t-Test; der den Mittelwert gegen 0 testet.

Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (\pm 5) Punkte.

Tabelle 4-214 zeigt die Ergebnisse der grobmotorischen Subtests des BOT-2 der kombinierten Behandlungsgruppe (alle mit AA behandelten Patienten) im Studienverlauf. Zur Baseline erreichten die Patienten im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit im Mittel einen skalierten Wert von 3,7 (SD = 2,2, Median = 3,0) und lagen damit deutlich unterhalb des Durchschnitts gesunder Gleichaltriger von 15 Punkten. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren die Werte signifikant um durchschnittlich 2,6 Punkte gestiegen (SD = 2,6, Median = 2,0, Min = 0,0, Max = 9,0, $p = 0,0069$). Im weiteren Studienverlauf war anhand der skalierten Werte eine stetige Verbesserung der durchschnittlichen Schnelligkeit/Geschicklichkeit der Patienten im Vergleich zur Baseline zu beobachten. In Woche 120 der AA-Behandlung lag der mittlere (SD) skalierte Wert bei 10,7 (4,1) und damit im Normbereich gesunder Gleichaltriger. Nach 336 Wochen Behandlung mit AA war der skalierte Wert im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit relativ zur Baseline im Mittel signifikant um 10,1 Punkte gestiegen (SD = 3,6, Median = 9,0, Min = 3,0, Max = 16,0, $p < 0,0001$). Damit erreichten die Patienten zum Ende der Studie einen mittleren skalierten Wert von 14,2 (SD = 3,9, Median = 14,0) und zeigten somit grobmotorische Fähigkeiten im Bereich Schnelligkeit/Geschicklichkeit, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen. Ähnliche Ergebnisse brachte die Analyse der Altersäquivalente hervor. Zur Baseline wiesen die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 4,3 (SD = 0,7, Median = 4,0) Jahren auf. Im Verlauf der Behandlung mit AA zeigte sich ein fast kontinuierlicher Anstieg der durchschnittlichen Altersäquivalente mit signifikanten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline. In Woche 24 (ca. 0,5 Jahre) der Behandlung war das Altersäquivalent im Vergleich zur Baseline bereits signifikant um durchschnittlich 1,2 Jahre gestiegen (SD = 1,1, Median = 0,88, Min = 0,0, Max = 4,2, $p = 0,0059$). Nach 336 Wochen (ca. 6,5 Jahre) AA-Behandlung erreichten die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 13,2 (SD = 4,2, Median = 11,1) Jahren. Damit war das Altersäquivalent relativ zur Baseline signifikant um durchschnittlich 8,9 Jahre gestiegen (SD = 4,2, Median = 7,1, Min = 3,4, Max = 15,0, $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten im Bereich Schnelligkeit/Geschicklichkeit unter der Behandlung mit AA überdurchschnittlich schnell weiterentwickeln, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden kann.

Auch im grobmotorischen Subtest Kraft wiesen die Patienten zur Baseline mit einem mittleren skalierten Wert von 5,2 (SD = 3,7, Median = 4,0) im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Defizite auf. Auch hier war bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung des skalierten Wertes um durchschnittlich 3,4 Punkte zu verzeichnen (SD = 3,0, Median = 3,0, Min = -1,0, Max = 10,0, $p = 0,0038$). Nach 24 Wochen erreichten die Patienten im Mittel bereits einen skalierten Wert von 11,1 (SD = 4,2, Median = 11,0). Damit zeigten die Patienten im Bereich Kraft Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger. Im weiteren Behandlungsverlauf waren anhand der skalierten Werte weitere signifikante Verbesserungen der Kraft zu beobachten. Am Ende der Studie nach 336 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich im Durchschnitt einen skalierten Wert von 15,1 (SD = 4,2, Median = 16,0). Damit war der skalierte Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel signifikant um 9,1 Punkte gestiegen (SD = 5,0, Median = 8,0, Min = 0,0, Max = 18,0, $p = 0,0001$) und die Patienten zeigten auch im Bereich Kraft grobmotorische Fähigkeiten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen. Die Analyse der Altersäquivalente bestätigte diese Ergebnisse. Zur Baseline wiesen die Patienten im Mittel ein Altersäquivalent von 4,7 (SD

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

= 0,9, Median = 4,4) Jahren auf. Bereits nach 12 Wochen (ca. 0,25 Jahre) Behandlung mit AA war das Altersäquivalent im Mittel signifikant um 1,3 Jahre gestiegen (SD = 1,2, Median = 1,17, Min = 0,0, Max = 4,0, p = 0,0035). Nach 336 Wochen (ca. 6,5 Jahre) AA-Behandlung erreichten die Patienten im Mittel (SD) ein Altersäquivalent von 14,0 (3,1) Jahren. Damit war das Altersäquivalent relativ zur Baseline signifikant um durchschnittlich 9,3 Jahre gestiegen (SD = 3,5, Median = 9,2, Min = 2,0, Max = 14,6, p < 0,0001). Auch diese Ergebnisse deuten auf eine überdurchschnittlich schnelle Weiterentwicklung der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten unter der Behandlung mit AA hin, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung aufgeholt werden konnte.

Tabelle 4-215: Ergebnisse des grobmotorischen Gesamtwertes (Kraft/Geschicklichkeit) des BOT-2 im Verlauf der Studie (ENB-006-09/ENB-008-10) – FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Prozentrang	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline	n	13	–	13	–
	Mittelwert (SD)	27,38 (5,501)	–	2,69 (2,658)	–
	Median	28,00	–	1,00	–
	Min; Max	20,0; 37,0	–	1,0; 10,0	–
Woche 12	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	35,09 (7,752)	6,45 (5,628)	12,09 (17,438)	9,09 (16,386)
	Median	35,00	6,00	7,00	4,00
	Min; Max	26,0; 52,0	–1,0; 21,0	1,0; 58,0	–1,0; 55,0
	p-Wert	–	0,0035	–	0,0956
Woche 24	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	38,09 (6,670)	9,45 (4,906)	16,00 (17,000)	13,00 (15,849)
	Median	37,00	10,00	10,00	7,00
	Min; Max	28,0; 52,0	3,0; 21,0	1,0; 58,0	0,0; 55,0
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0215
Woche 48	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	38,64 (8,225)	10,00 (5,604)	19,00 (14,778)	16,00 (13,535)
	Median	41,00	11,00	18,00	17,00
	Min; Max	21,0; 48,0	–3,0; 17,0	1,0; 42,0	0,0; 39,0
	p-Wert	–	0,0001	–	0,0029
Woche 72	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	43,18 (9,325)	14,55 (7,660)	30,82 (25,709)	27,82 (24,281)
	Median	42,00	17,00	21,00	18,00
	Min; Max	25,0; 58,0	1,0; 24,0	1,0; 79,0	0,0; 69,0
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0035

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Prozentrang	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 96	n	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	40,30 (7,056)	11,90 (6,402)	21,10 (12,574)	18,10 (11,298)
	Median	41,50	14,50	20,00	18,00
	Min; Max	23,0; 48,0	-1,0; 18,0	1,0; 42,0	0,0; 32,0
	p-Wert	-	0,0002	-	0,0007
Woche 120	n	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	44,80 (9,271)	16,40 (9,204)	35,90 (26,510)	32,90 (26,181)
	Median	45,00	17,50	31,00	29,00
	Min; Max	31,0; 59,0	-3,0; 28,0	3,0; 82,0	-3,0; 79,0
	p-Wert	-	0,0003	-	0,0032
Woche 144	n	7	7	7	7
	Mittelwert (SD)	48,43 (8,772)	21,29 (6,897)	44,43 (27,519)	42,57 (26,956)
	Median	50,00	20,00	50,00	49,00
	Min; Max	38,0; 64,0	14,0; 33,0	12,0; 92,0	11,0; 89,0
	p-Wert	-	0,0002	-	0,0058
Woche 168	n	8	8	8	8
	Mittelwert (SD)	47,13 (9,493)	17,25 (7,888)	43,63 (29,885)	40,13 (28,911)
	Median	51,50	20,50	56,00	53,00
	Min; Max	34,0; 58,0	2,0; 26,0	6,0; 79,0	2,0; 69,0
	p-Wert	-	0,0005	-	0,0057
Woche 192	n	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	48,20 (10,497)	19,50 (8,370)	44,30 (33,042)	41,10 (31,649)
	Median	46,50	19,50	37,50	35,50
	Min; Max	34,0; 65,0	0,0; 31,0	6,0; 93,0	0,0; 86,0
	p-Wert	-	< 0,0001	-	0,0027
Woche 216	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	47,64 (10,472)	19,00 (8,764)	41,18 (32,545)	38,18 (31,426)
	Median	43,00	17,00	24,00	23,00
	Min; Max	36,0; 65,0	2,0; 34,0	8,0; 93,0	2,0; 90,0
	p-Wert	-	< 0,0001	-	0,0024
Woche 240	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	48,00 (10,100)	19,36 (8,992)	43,45 (30,810)	40,45 (29,807)
	Median	46,00	19,00	35,00	34,00
	Min; Max	33,0; 64,0	-1,0; 33,0	5,0; 92,0	-1,0; 89,0
	p-Wert	-	< 0,0001	-	0,0011

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Statistik	Standardisierter Wert		Prozentrang	
		Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Veränderung zur Baseline
Woche 264	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	49,27 (10,248)	20,64 (9,760)	47,91 (30,438)	44,91 (29,841)
	Median	49,00	21,00	46,00	43,00
	Min; Max	33,0; 66,0	-1,0; 35,0	5,0; 95,0	-1,0; 92,0
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0005
Woche 288	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	46,73 (9,727)	18,09 (9,721)	39,36 (29,683)	36,36 (28,745)
	Median	44,00	19,00	27,00	26,00
	Min; Max	31,0; 64,0	-3,0; 30,0	3,0; 92,0	-3,0; 83,0
	p-Wert	–	0,0001	–	0,0018
Woche 312	n	9	9	9	9
	Mittelwert (SD)	49,56 (11,326)	19,67 (10,595)	47,67 (32,023)	44,22 (31,140)
	Median	49,00	18,00	46,00	43,00
	Min; Max	32,0; 68,0	-2,0; 33,0	4,0; 96,0	-2,0; 89,0
	p-Wert	–	0,0005	–	0,0028
Woche 336	n	11	11	11	11
	Mittelwert (SD)	49,18 (8,623)	20,55 (8,513)	48,18 (27,978)	45,18 (27,305)
	Median	51,00	22,00	54,00	51,00
	Min; Max	34,0; 62,0	0,0; 30,0	6,0; 89,0	0,0; 81,0
	p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0003

Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosis AA in der Studie ENB-006-09.
p-Werte resultieren aus einem t-Test gegen 0.
Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 50 (\pm 10) Punkte.

Die Ergebnisse des grobmotorischen Gesamtwertes (Kraft/Geschicklichkeit) der kombinierten Behandlungsgruppe (alle mit AA behandelten Patienten) sind in Tabelle 4-215 dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere grobmotorische Gesamtwert 27,4 (SD = 5,5, Median = 28,0), was einem durchschnittlichen Prozentrang von 2,7 (SD = 2,7, Median = 1,0) entsprach. Damit waren auch anhand des grobmotorischen Gesamtwertes zur Baseline deutliche Defizite der Patienten zu beobachten. Im Einklang mit den Ergebnissen der grobmotorischen Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft zeigten sich im gesamten Verlauf der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen des grobmotorischen Gesamtwertes. Bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung war der grobmotorische Gesamtwert im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 6,5 Punkte gestiegen (SD = 5,6, Median = 6,0, Min = -1,0, Max = 21,0, p = 0,0035). Damit erreichten die Patienten im Mittel einen Prozentrang von 12,1 (SD = 17,4, Median = 7,0). Nach 336 Wochen Behandlung mit AA erreichten die Patienten im Durchschnitt einen grobmotorischen Gesamtwert von 49,2 (SD = 8,6, Median = 51,0) Punkten. Damit war der grobmotorische Gesamtwert im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 20,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Punkte gestiegen (SD = 8,5, Median = 22,0, Min = 0,0, Max = 30,0, $p < 0,0001$) und die Fähigkeiten der Patienten entsprachen im Mittel einem Prozentrang von 48,2 (SD = 28,0, Median = 54,0). Somit waren unter der Behandlung mit AA auch anhand des grobmotorischen Gesamtwertes deutliche Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten zu verzeichnen.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit AA anhand der BOT-2-Messungen signifikante Verbesserungen der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten zu beobachten. Dabei entwickelten sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten im Durchschnitt, ausgehend von deutlichen motorischen Defiziten zu Beginn der AA-Behandlung, unter der Behandlung mit AA überdurchschnittlich schnell weiter und entsprachen nach 336 Wochen Behandlung Niveau gesunder Gleichaltriger.

EmPATHY

6MWT

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Patienten beim 6MWT und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)
Zurückgelegte Gehstrecke (m)			
Baseline	n	14	13
	Mittelwert (SD)	220,43 (223,8)	237,38 (223,40)
	Median (Min; Max)	214,0 (0; 760,0)	267,0 (0; 760,0)
3 Monate	n	13	13
	Mittelwert (SD)	285,62 (172,69)	285,62 (172,79)
	Median (Min; Max)	260,0 (0; 586,0)	260,0 (0; 586,0)
	p-Wert ^a	–	0,1821
6 Monate	n	13	13
	Mittelwert (SD)	319,23 (158,54)	319,23 (158,54)
	Median (Min; Max)	306,0 (0; 572,0)	306,0 (0; 572,0)
	p-Wert ^a	–	0,0712
12 Monate	n	14	13
	Mittelwert (SD)	311,50 (177,12)	335,46 (158,98)
	Median (Min; Max)	300,5 (0; 605,0)	320,0 (0; 605,0)
	p-Wert ^a	–	0,0229
a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.			

In Tabelle 4-216 ist die im 6MWT zurückgelegte Distanz der Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl alle Patienten als auch nur die

Patienten gezeigt, für die für alle Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zu den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Zur Baseline lag die im 6MWT zurückgelegte Distanz aller Patienten im Mittel bei 220,43 m (SD = 223,82 m, Median = 214,0 m). Zu Monat 3 verbesserte sich die zurückgelegte Distanz aller Patienten im Mittel deutlich auf 285,62 m (SD = 172,69 m, Median = 260,0 m) und stieg zu Monat 6 weiter auf 319,23 m (SD = 158,54 m, Median = 306,0 m) an. Damit legten die Patienten nach 3 Monaten mehr als 60 m, nach 6 Monaten etwa 100 m mehr zurück als zu Baseline, also vor Beginn der Therapie mit AA. Diese Verbesserung ist klinisch relevant, da die MCID von 31 m deutlich überschritten wurde, auch wenn die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p=0,0712$ nach 6 Monaten). Nach 12 Monaten Behandlung mit AA betrug die durchschnittliche zurückgelegte Distanz aller Patienten 311,50 m (SD = 177,12 m, Median = 300,5 m). Damit hatte sich die zurückgelegte Distanz im Vergleich zur Baseline um etwa das Dreifache der MCID von 31 m verbessert.

Bei Betrachtung der Patienten, für die für alle Visiten Daten vorlagen, zeigte sich, dass sich zu Monat 12 die zurückgelegte Distanz von Baseline 237,38 m (SD = 223,40 m, Median = 267,0 m) auf 335,46 m (SD = 158,98 m, Median = 320,0 m) verbessert hatte. Auch hier wurde die MCID deutlich überschritten. Diese Verbesserung war zudem statistisch signifikant ($p = 0,0229$).

Somit konnte unter der Behandlung mit AA zu allen Visiten eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit erreicht werden.

Tabelle 4-217: Verwendung von Bewegungshilfen beim 6MWT im Zeitverlauf – EmPATHY (alle Patienten)

EmPATHY Verwendung von Bewegungshilfen beim 6MWT		Nutzung von Bewegungshilfen zum Visitentag		Gesamt, n (%)
		Ja, n (%)	Nein, n (%)	
3 Monate (N = 13)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	6 (46,2 %)	1 (7,7 %)	7 (53,8 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (46,2 %)	6 (46,2 %)
Gesamt, n (%)		6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	13 (100,0 %)
6 Monate (N = 13)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	6 (46,2 %)	1 (7,7 %)	7 (53,8 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (46,2 %)	6 (46,2 %)
Gesamt, n (%)		6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	13 (100,0 %)
12 Monate (N = 14)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	5 (35,7 %)	3 (21,4 %)	8 (57,1 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (46,2 %)	6 (42,9 %)
Gesamt, n (%)		5 (35,7 %)	9 (64,3 %)	14 (100,0 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EmPATHY Verwendung von Bewegungshilfen beim 6MWT	Nutzung von Bewegungshilfen zum Visitentag		Gesamt, n (%)
	Ja, n (%)	Nein, n (%)	
3 Monate (N = 13)			
Die von den Patienten benötigten Bewegungshilfen beinhalteten Krücken, Rollstühle und Rollatoren.			

In Tabelle 4-217 ist die Verwendung von Bewegungshilfen aller Patienten im 6MWT in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt.

Zur Baseline benötigten 8/14 Patienten (57,1 %) eine Bewegungshilfe zur Durchführung des 6MWT. Zu Monat 3 und 6 verwendeten jeweils nur noch 6/13 Patienten (46,2 %) eine Bewegungshilfe und zu Monat 12 nur noch 5/14 Patienten (35,7 %). Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Mobilität der Patienten auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die eine Bewegungshilfe benötigen.

4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit und Geschwindigkeit beim 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)		Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)	
		Benötigte Zeit (s)	Geschwindigkeit (m/s)	Benötigte Zeit (s)	Geschwindigkeit (m/s)
Baseline	n	10	10	10	10
	Mittelwert (SD)	5,11 (1,29)	0,88 (0,23)	5,11 (1,29)	0,88 (0,23)
	Median (Min; Max)	5,38 (3,15; 7,40)	0,79 (0,56; 1,26)	5,38 (3,15; 7,40)	0,79 (0,56; 1,26)
3 Monate	n	11	11	10	10
	Mittelwert (SD)	5,17 (2,37)	0,92 (0,28)	4,57 (1,31)	0,98 (0,22)
	Median (Min; Max)	3,95 (3,45; 11,25)	1,02 (0,37; 1,23)	3,95 (3,45; 7,40)	1,07 (0,59; 1,23)
	p-Wert ^a	–		0,1849	
6 Monate	n	11	10	10	10
	Mittelwert (SD)	4,51 (1,32)	1,04 (0,25)	4,21 (0,90)	1,04 (0,25)
	Median (Min; Max)	4,30 (2,70; 7,55)	0,99 (0,77; 1,52)	4,20 (2,70; 5,40)	0,99 (0,77; 1,52)
	p-Wert ^a	–		0,0745	
12 Monate	n	14	14	10	10
	Mittelwert (SD)	5,72 (4,04)	0,93 (0,39)	4,03 (1,07)	1,10 (0,29)
	Median (Min; Max)	4,80 (2,75; 18,50)	0,86 (0,22; 1,52)	4,00 (2,75; 5,75)	1,05 (0,72; 1,52)
	p-Wert ^a	–		0,0069	

a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.

In Tabelle 4-218 ist die im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest benötigte Zeit und erreichte Geschwindigkeit der Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden die Daten sowohl für alle Patienten als auch nur für die Patienten gezeigt, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung der benötigten Zeit und Geschwindigkeit im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Zur Baseline lag die Gehgeschwindigkeit aller Patienten im Mittel bei 0,88 m/s (SD = 0,23 m/s, Median = 0,79 m/s) und erhöhte sich zu Monat 3 geringfügig auf 0,92 m/s (SD = 0,28 m/s, Median 1,02 m/s). Zu Monat 6 verbesserte sich die Gehgeschwindigkeit weiter auf durchschnittlich 1,04 m/s (SD = 0,25 m/s, Median = 0,99 m/s). Zu Monat 12 betrug die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit aller Patienten 0,93 m/s (SD = 0,39 m/s, Median = 0,86 m/s) und war somit ebenfalls leicht höher als zur Baseline. Die Veränderungen waren nicht statistisch signifikant.

Bei den Patienten mit Daten zu allen Visiten stieg die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit auf 1,10 m/s (SD = 0,29 m/s, Median = 1,05 m/s) zu Monat 12 an und war damit statistisch signifikant höher als zur Baseline ($p = 0,0069$). Somit war für alle Patienten unter der Behandlung mit AA eine Erhöhung der Gehgeschwindigkeit festzustellen. Dies wird im Allgemeinen als Verbesserung von Mobilität und Gangsicherheit interpretiert.

Tabelle 4-219: Verwendung von Bewegungshilfen beim 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest im Zeitverlauf – EmPATHY (Patienten mit Daten zu allen Visiten)

EmPATHY Verwendung von Bewegungshilfen beim 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest		Nutzung von Bewegungshilfen zum Visitentag		Gesamt, n (%)
		Ja, n (%)	Nein, n (%)	
3 Monate (N = 10)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	2 (20,0 %)	2 (20,0 %)	4 (40,0 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (60,0 %)	6 (60,0 %)
Gesamt, n (%)		2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	10 (100,0 %)
6 Monate (N = 10)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	1 (10,0 %)	3 (30,0 %)	4 (40,0 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (60,0 %)	6 (60,0 %)
Gesamt, n (%)		1 (10,0 %)	9 (90,0 %)	10 (100,0 %)
12 Monate (N = 10)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	1 (10,0 %)	3 (30,0 %)	4 (40,0 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	6 (60,0 %)	6 (60,0 %)
Gesamt, n (%)		1 (10,0 %)	9 (90,0 %)	10 (100,0 %)

In Tabelle 4-219 ist die Verwendung von Bewegungshilfen bei Patienten mit Daten zu allen Visiten im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt.

Zur Baseline benötigten 4/10 Patienten (40,0 %) eine Bewegungshilfe zur Durchführung des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest. Zu Monat 3 verwendeten nur noch 2/10 Patienten (20,0 %) eine Bewegungshilfe. Zu Monat 6 und 12 verwendeten jeweils nur noch 1/10 Patienten (10,0 %) eine Bewegungshilfe. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Mobilität der Patienten auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die eine Bewegungshilfe benötigten.

Verwendung von Bewegungshilfen

Tabelle 4-220: Verwendung von Bewegungshilfen im Zeitverlauf – EmPATHY

EmPATHY Verwendung von Bewegungshilfen		Nutzung von Bewegungshilfen zum Visitentag		Gesamt, n (%)
		Ja, n (%)	Nein, n (%)	
3 Monate (N = 12)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	7 (58,3 %)	1 (8,3 %)	8 (66,7 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)
Gesamt, n (%)		7 (58,3 %)	5 (41,7 %)	12 (100,0 %)
3 Monate (N = 12)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	6 (50,0 %)	2 (16,7 %)	8 (66,7 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)
Gesamt, n (%)		6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	12 (100,0 %)
6 Monate (N = 13)				
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Ja, n (%)	5 (38,5 %)	3 (23,1 %)	8 (61,5 %)
	Nein, n (%)	0 (0,0 %)	5 (38,5 %)	5 (38,5 %)
Gesamt, n (%)		5 (38,5 %)	8 (61,5 %)	13 (100,0 %)

In Tabelle 4-220 ist die Verwendung von Bewegungshilfen aller Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt.

Zur Baseline benötigten 8/13 Patienten (61,5 %) eine Bewegungshilfe. Zu Monat 3 verwendeten noch 7/12 Patienten (58,3 %) eine Bewegungshilfe. Zu Monat 6 und 12 verringerte sich die Anzahl an Patienten, die eine Bewegungshilfe verwendeten, weiter auf 6/12 Patienten (50,0 %) bzw. 5/13 Patienten (38,5 %). Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Mobilität der Patienten auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die eine Bewegungshilfe benötigten.

Tabelle 4-221: Verwendung verschiedener Arten von Bewegungshilfen im Zeitverlauf – EmPATHY

EmPATHY Verwendung verschiedener Arten von Bewegungshilfen		Nutzung von Bewegungshilfen zum Visitentag			Gesamt, n (%)
		Krücken, n (%)	Rollator, n (%)	Rollstuhl, n (%)	
3 Monate (N = 7)					
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Krücken, n (%)	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	4 (57,1 %)
	Rollstuhl, n (%)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)
Gesamt, n (%)		4 (57,1 %)	1 (14,3 %)	2 (28,6 %)	7 (100,0 %)
6 Monate (N = 6)					
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Krücken, n (%)	3 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (50,0 %)
	Rollstuhl, n (%)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)
Gesamt, n (%)		4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	6 (100,0 %)
12 Monate (N = 5)					
Nutzung von Bewegungshilfen zur Baseline	Krücken, n (%)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)
	Rollstuhl, n (%)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)
Gesamt, n (%)		2 (40,0 %)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)	5 (100,0 %)

In Tabelle 4-221 ist die Verwendung verschiedener Arten von Bewegungshilfen in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt.

Zur Baseline benötigten 4/7 Patienten (57,1 %) eine Krücke und 3/7 Patienten (42,9 %) einen Rollstuhl. Keiner der Patienten verwendete zur Baseline einen Rollator. Zu Monat 3 verwendeten weiterhin 4/7 Patienten (57,1 %) eine Krücke, jedoch nur noch 2/7 Patienten (28,6 %) einen Rollstuhl. 1/7 Patienten (14,3 %) verwendeten nun einen Rollator. Für die Verwendung von Krücken und Rollatoren veränderte sich die Anzahl an Patienten mit 4/6 Patienten (66,7 %) bzw. 1/6 Patienten (16,7 %) zu Monat 6 nicht. Die Anzahl an Patienten, die einen Rollstuhl verwendeten, verringerte sich hingegen zu Monat 6 auf 1/6 Patienten (16,7 %). Zu Monat 12 benötigten nur noch 2/5 Patienten (40,0 %) Krücken und weiterhin 1/5 Patienten (20,0 %) einen Rollator. Die Anzahl an Patienten, die zu Monat 12 einen Rollstuhl verwendeten, erhöhte sich auf 2/5 Patienten (40,0 %), war damit jedoch weiterhin niedriger als zur Baseline.

Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Mobilität der Patienten auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die eine Krücke oder Rollstuhl benötigten.

Aufstehetest

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit beim Aufstehetest im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 9)
Benötigte Zeit (s)			
Baseline	n	9	9
	Mittelwert (SD)	22,87 (8,98)	22,87 (8,98)
	Median (Min; Max)	22,20 (9,80; 36,95)	22,20 (9,80; 36,95)
3 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	17,49 (5,73)	17,72 (6,11)
	Median (Min; Max)	17,40 (9,30; 29,10)	17,40 (9,30; 29,10)
	p-Wert ^a	–	0,0077
6 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	14,84 (5,38)	15,07 (5,16)
	Median (Min; Max)	13,10 (7,70; 25,25)	13,10 (8,80; 25,25)
	p-Wert ^a	–	0,0077
12 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	15,17 (6,69)	15,92 (6,97)
	Median (Min; Max)	13,00 (7,90; 28,70)	13,00 (8,00; 28,70)
	p-Wert ^a	–	0,0077

a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.

In Tabelle 4-222 ist die benötigte Zeit der Patienten für den Aufstehetest in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl die Daten für alle Patienten als auch nur für die Patienten gezeigt, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung in der für den Aufstehetest benötigten Zeit von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Zur Baseline lag die durchschnittlich benötigte Zeit aller Patienten für den Aufstehetest bei 22,87 s (SD = 8,98 s, Median = 22,20 s) und verbesserte sich zu Monat 3 auf 17,49 s (SD = 5,73 s, Median = 17,40 s). Zu Monat 6 verbesserte sich die benötigte Zeit weiter auf 14,84 s (SD = 5,38 s, Median 13,10 s). Zu Monat 12 betrug die mittlere benötigte Zeit 15,17 s (SD = 6,69 s, Median = 13,00 s). Bei den Patienten mit Daten zu allen Visiten waren die für den Aufstehetest benötigten Zeiten ähnlich wie in der gesamten Patientenpopulation. Bei diesen Patienten verbesserte sich die durchschnittlich benötigte Zeit zu Monat 3 auf 17,72 s (SD = 6,11 s, Median = 17,40 s). Zu Monat 6 verbesserte sich die benötigte Zeit weiter auf 15,07 s (SD = 5,16 s, Median = 13,10 s) und betrug zu Monat 12 15,92 s (SD = 6,97 s, Median = 13,00 s).

Die Veränderung in der für den Aufstehetest benötigten Zeit von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die Daten zu allen Visiten vorlagen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hierbei war die benötigte Zeit für den Aufstehetest nach 6 und 12 Monaten etwa um 40 % reduziert. Diese Veränderungen waren gegenüber Baseline statistisch signifikant ($p = 0,0077$ für alle Visiten). Damit zeigte sich unter der Behandlung mit AA auch anhand einer deutlichen Verkürzung der benötigten Zeit zum Aufstehen um ca. 25 % nach 6 bzw. 12 Monaten eine Verbesserung der Mobilität und der Kraft der unteren Extremitäten.

Timed Up and Go (TUG)

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Patienten für die benötigte Zeit für den TUG-Test im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 13)
Benötigte Zeit (s)			
Baseline	n	9	9
	Mittelwert (SD)	20,11 (12,36)	20,11 (12,36)
	Median (Min; Max)	14,40 (8,70; 45,70)	14,40 (8,70; 45,70)
3 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	16,49 (8,11)	16,16 (8,35)
	Median (Min; Max)	13,55 (8,30; 35,40)	13,55 (8,30; 35,40)
	p-Wert ^a	–	0,0663
6 Monate	n	12	9
	Mittelwert (SD)	15,18 (6,90)	13,68 (5,26)
	Median (Min; Max)	12,30 (8,20; 29,05)	12,15 (8,20; 23,75)
	p-Wert ^a	–	0,0209
12 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	15,05 (6,22)	12,82 (4,14)
	Median (Min; Max)	14,55 (8,40; 26,25)	11,30 (8,40; 19,00)
	p-Wert ^a	–	0,0077
a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.			

In Tabelle 4-223 ist die benötigte Zeit der Patienten in dem TUG-Test in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl die Daten für alle Patienten als auch nur für die Patienten gezeigt, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung in der im TUG-Test benötigten Zeit von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Die von allen Patienten benötigte Zeit im TUG-Test lag zur Baseline im Mittel bei 20,11 s (SD = 12,36 s, Median = 14,40 s). Zu Monat 3 verringerte sich die durchschnittlich benötigte Zeit aller Patienten auf 16,49 s (SD = 8,11 s, Median = 13,55 s). Dabei war die im Mittel zu Monat 3 benötigte Zeit im TUG-Test für die Patienten mit Daten zu allen Visiten mit 16,16 s (SD = 8,35 s, Median = 13,55 s) sehr ähnlich zu der durchschnittlich benötigten Zeit aller Patienten. Zu Monat 6 verbesserte sich die durchschnittlich benötigte Zeit aller Patienten im TUG-Test weiter auf 15,18 s (SD = 6,90 s, Median = 12,30 s) und betrug zu Monat 12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

15,05 s (SD = 6,22 s, Median = 14,55 s). Bei den Patienten mit Daten zu allen Visiten verbesserte sich die im TUG-Test benötigte Zeit zu Monat 6 und Monat 12 mit im Mittel 13,68 s (SD = 5,26 s, Median = 12,15 s) bzw. 12,82 s (SD = 4,14 s, Median = 11,30 s) noch deutlicher als bei allen Patienten. Dabei waren die in den Monaten 6 und 12 durchschnittlich im TUG-Test benötigten Zeiten statistisch signifikant kürzer als zur Baseline ($p = 0,0209$ bzw. $p = 0,077$). Damit konnten die Patienten den TUG-Test im Laufe der Studie EmPATHY deutlich schneller absolvieren, was für eine Verbesserung von Mobilität und Beweglichkeit unter der Behandlung mit AA spricht.

Handdynamometrie (HHD)

Tabelle 4-224: Ergebnisse der HHD-Messung der Griffkraft der dominanten und nicht dominanten Hand der Patienten im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Dominante Hand		Nicht dominante Hand	
		Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 12)	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 12)
Griffkraft (kg)					
Baseline	n	13	12	13	12
	Mittelwert (SD)	20,40 (8,46)	21,16 (8,35)	19,69 (8,74)	20,84 (8,04)
	Median (Min; Max)	22,57 (10,47; 34,73)	22,70 (10,47; 34,73)	20,20 (5,93; 34,50)	22,32 (8,20; 34,50)
3 Monate	n	12	12	12	12
	Mittelwert (SD)	22,28 (10,41)	22,28 (10,41)	21,30 (9,11)	21,30 (9,11)
	Median (Min; Max)	22,77 (10,93; 42,43)	22,77 (10,93; 42,43)	21,18 (8,90; 36,87)	21,18 (8,90; 36,87)
	p-Wert ^a	0,1077	–	0,6379	–
6 Monate	n	13	12	13	12
	Mittelwert (SD)	22,84 (9,18)	22,96 (9,58)	21,62 (8,57)	21,70 (8,95)
	Median (Min; Max)	22,13 (12,80; 41,20)	22,73 (12,80; 41,20)	20,37 (9,30; 37,80)	20,32 (9,30; 37,80)
	p-Wert ^a	0,0309	–	0,2393	–
12 Monate	n	14	12	14	12
	Mittelwert (SD)	22,33 (9,03)	22,80 (9,60)	20,19 (10,19)	21,12 (10,20)
	Median (Min; Max)	22,45 (11,73; 41,57)	22,47 (11,73; 41,57)	20,40 (6,50; 37,73)	20,40 (8,80; 37,73)
	p-Wert ^{a, b}	0,0464	–	0,8613	–
<p>a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet. b: Der p-Wert wurde nur für die 13 Patienten berechnet, für die es auch zur Baseline Daten gab.</p>					

In Tabelle 4-224 ist die mit dem HHD gemessene Griffkraft der dominanten und nicht dominanten Hand der Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl die Daten für alle Patienten als auch nur für die Patienten gezeigt, für die

zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung in der Griffkraft von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zur Baseline und den entsprechenden Visiten Daten gab.

Zur Baseline lag die mittlere Griffkraft der dominanten Hand aller Patienten bei 20,40 kg (SD = 8,46 kg, Median = 22,57 kg). Zu Monat 3 stieg die mittlere Griffkraft der dominanten Hand aller Patienten deutlich auf 22,28 kg (SD = 10,41 kg, Median = 22,77 kg) an und verbesserte sich zu Monat 6 weiter auf 22,84 kg (SD = 9,18 kg, Median = 22,13 kg). Dabei war die zu Monat 6 gemessene mittlere Griffkraft für die Patienten mit Daten zu allen Visiten statistisch signifikant höher als zur Baseline ($p = 0,0309$). Zu Monat 12 betrug die mittlere Griffkraft der dominanten Hand aller Patienten 22,33 kg (SD = 9,03 kg, Median = 22,45 kg). Auch die durchschnittlich zu Monat 12 für alle Patienten gemessene Griffkraft war statistisch signifikant höher als zur Baseline ($p = 0,0464$).

Bei der nicht dominanten Hand lag die mittlere Griffkraft aller Patienten zur Baseline bei 19,69 kg (SD = 8,74 kg, Median = 20,20 kg) und verbesserte sich zu Monat 3 auf 21,30 kg (SD = 9,11 kg, Median = 21,18 kg). Zu Monat 6 stieg die mittlere Griffkraft aller Patienten nochmals leicht auf 21,62 kg (SD = 8,57 kg, Median = 20,37 kg) an und betrug zu Monat 12 20,19 kg (SD = 10,19 kg, Median = 20,40 kg). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Patienten mit Daten zu allen Visiten erzielt. Die Verbesserung der Griffkraft der nicht dominanten Hand im Vergleich zur Baseline war jedoch statistisch nicht signifikant.

Somit verbesserte sich unter der Behandlung mit AA die absolute mittlere Griffkraft der dominanten Hand innerhalb eines Jahres unter der Behandlung mit AA deutlich. Diese Verbesserung der Griffkraft der dominanten Hand war für die Patienten, für die zur Baseline und den Visiten Daten vorlagen, statistisch signifikant. Die Verbesserungen der nicht dominanten Hand waren kleiner und erreichten keine statistische Signifikanz.

Gesamtschau der Ergebnisse

Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine deutliche Verbesserung der Mobilität, der Kraft in oberen und unteren Extremitäten und der Gangsicherheit der Patienten gezeigt werden, was im 6MWT durch eine signifikante und klinisch relevante Steigerung der zurückgelegten Distanz, im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest durch eine signifikante Steigerung der Gehgeschwindigkeit, im TUG-Test durch eine signifikant kürzere Zeit zur Durchführung und bei der Handdynamometrie durch einer Steigerung der Kraft festzustellen war.

Auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die im Laufe der Studie eine Bewegungshilfe benötigten, verdeutlichte sich die Verbesserung der Mobilität der Patienten. Dabei benötigte nach 12 Monaten Behandlung mit AA ein Patient weniger einen Rollstuhl als zur Baseline. Im Aufstehtest und im TUG-Test konnte bei den Patienten unter der Behandlung mit AA eine signifikante Verkürzung der zur Durchführung benötigten Zeit festgestellt werden, was auf eine verbesserte Mobilität der Patienten im Hinblick auf das Aufstehen und Hinsetzen hinweist. Für die Griffkraft der Patienten war mit dem HHD eine signifikante Verbesserung der Kraft für der dominanten Hand festzustellen.

ALX-HPP-502s**Veränderung des Gangbildes (MPOMA-G)**

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Grad der Veränderung des Gangs, im natürlichen Verlauf bei Patienten, deren Symptome zwischen 6 Monaten und 18. Lebensjahr erstmalig aufgetreten waren. Dabei wurde, ausgehend vom ersten, auswertbaren Video (Baseline), im Vergleich zum folgenden Video, gemessen anhand MPOMA-G, einer 12 Punkte-Skala. Der Wert 12 steht für keine Beeinträchtigung und der Grad der Beeinträchtigung nimmt mit sinkendem Punktwert zu. Für Patienten in dieser Studie lag lediglich ein Videopaar zu Evaluationszwecken vor. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse hier nach Baseline und das für jeden Patienten einzig verfügbare Post-Baseline Ergebnis dargestellt („letztes Assessment“). Die mittlere (min, max) Zeitdifferenz zwischen Baseline und dem nachfolgenden Video betrug für 6 Patienten 46,3 (24, 71) Monate. Wie in Tabelle 4-225 aufgeführt, lagen die medianen MPOMA-G-Scores bei 6 (Baseline) und 7,5 (letzte Untersuchung), was für eine eingeschränkte Mobilität zu beiden Zeitpunkten spricht. Die mediane Veränderung zum Ausgangswert lag bei 1,5 (0; 2; $p = 0,0625$).

Tabelle 4-225: MPOMA-G Scores – einbezogene Patienten (N = 6).

Besuch ^a	Statistik	Tatsächlicher Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline	n	6	–
	Mean (SD)	6,33 (2,944)	–
	Median	6,00	–
	Min; Max	3,0; 11,0	–
Letztes Assessment (über alle)	n	6	6
	Mean (SD)	7,67 (2,733)	1,33 (0,816)
	Median	7,50	1,50
	Min; Max	4,0; 11,0	0,0; 2,0
	p-Wert ^b	–	0,0625

^a Baseline ist definiert als frühestes, zugängliches und evaluierbares Video eines jeden Patienten im Alter zwischen 5 und 15 Jahren.

^b p-Wertbasierend auf einem nichtparametrischen Vorzeichenstest zur Beurteilung, ob die Medianveränderung vom Ausgangswert des MPOMA G Scores sich von 0 unterscheidet.

Eine Analyse der MPOMA-G Ergebnisse nach allen verfügbaren Einzelkomponenten unterstützt die Einschätzung, dass die retrospektiv evaluierten Kontrollpatienten in dieser Studie messbare Beeinträchtigungen in der leistungsorientierten Mobilität sowohl bezüglich der Baseline als auch bezüglich des letzten Assessments durchschnittlich 46,3 Monate später zeigten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Patienten (6 von 6, 100 %) zeigten leichte Oberkörperschwankungen oder zeigten im ersten Video verstärkt den Einsatz kompensatorischer Bewegungen des Oberkörpers oder der Arme, um dadurch einen Stabilitätsgewinn zu erhalten. Bei 5 von 6 (83,3 %) Patienten zeigte sich eine Fortbewegung im Steppergang (d.h. Abstand des Fußes zum Boden in der Schwungphase von mehr als 2,5 bis 5 cm). Vier der 6 (66,7 %) Patienten fielen zudem durch reduzierte Schrittlängen und verringerte Kontinuität bei Baseline auf, während sich 3 von 6 (50 %) unterschiedlichsten Hilfsmitteln bedienten, um ihre Stabilität zu erhöhen. Zum Zeitpunkt des letzten Assessments hatten 5 von 6 Patienten (83,3 %) eine leichte Oberkörperschwankung oder nutzten vermehrt kompensatorische Bewegungen des Oberkörpers oder der Arme zur Stabilitätsgewinnung und zeigten Anzeichen eines Steppergangs. Zusätzlich zeigten 3 von 6 (50 %) Patienten eine reduzierte Schrittweite und eine reduzierte Schrittkontinuität und 1 von 6 (16,7 %) nutzte unterschiedlichste Hilfsmittel zur Stabilität des Gangs.

Veränderungen der Gangart (POMA-G)

Ähnlich den MPOMA-G Ergebnissen, drückte der Median POMA-G Score zu Studienbeginn sowie zum Zeitpunkt des letzten Assessments die Beeinträchtigung der leistungsorientierten Mobilität aus. Diese Werte lagen dabei bei 7,0 zu Beginn und 8,5 zum Ende der Begutachtung. Die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung betrug 1,5 ($p = 0,1250$) (Tabelle 4-226).

Tabelle 4-226: POMA-G Scores – Anzahl an begutachteten Patienten (N = 6)

Besuch ^a	Statistik	Tatsächlicher Wert	Veränderung zur Baseline
Baseline	n	6	–
	Mean (SD)	7,33 (2,422)	–
	Median	7,00	–
	Min; Max	5,0; 11,0	–
Letztes Assessment (über alle)	n	6	6
	Mean (SD)	8,67 (1,751)	1,33 (1,211)
	Median	8,50	1,50
	Min; Max	6,0; 11,0	0,0; 3,0
	p-Wert ^b	–	0,1250
^a Baseline ist definiert als frühestes, zugängliches und evaluierbares Video eines jeden Patienten im Alter zwischen 5 und 15 Jahren. ^b p-Wertbasierend auf einem nichtparametrischen Vorzeichentest zur Beurteilung, ob die Medianveränderung vom Ausgangswert des POMA G Scores sich von 0 unterscheidet.			

Im ersten Video wiesen alle Patienten 6 (100 %) leichte Oberkörperschwankungen oder den vermehrten Einsatz kompensatorischer Bewegungen des Oberkörpers oder der Arme, um

dadurch einen Stabilitätsgewinn zu erhalten. Zudem zeigten 5 von 6 (83,3 %) Anzeichen eines Steppergangs (d.h. Abstand des Fußes zum Boden in der Schwungphase von mehr als 2,5 bis 5 cm), 4 von 6 eine reduzierte Schrittkontinuität, 3 von 6 nutzten unterschiedlichste Hilfsmittel, um mehr Stabilität beim Gehen (bzw. Stehen) zu erlangen und 2 von 6 hatten leichte bis mittelgradige Schwierigkeiten beim geradeaus laufen. Wie erwartet, konnten bei keinem der Patienten Probleme bezüglich der Initiierung des Laufens festgestellt werden. Abweichend von den Ergebnissen der MPOMA-G Evaluation ließen sich im Kontext der POMA-G Einschätzung keine reduzierten Schrittlängen bei den begutachteten Patienten codieren. Dies folgt daraus, da bezüglich des POMA-G von einer vollen Schrittweite ausgegangen wird, sobald der Patient einen Schritt vollziehen kann, der direkt hinter der Spitze des Standfußes beginnt, während der MPOMA-G zur vollen Anerkennung eines Schritts eine Schrittlänge benötigt wird, die mindestens eine Schrittlänge zwischen Fußspitze des Standfußes und des sich bewegenden Fußes erfordert.

Obwohl vereinzelte Patienten geringe Verbesserungen zwischen den beiden Analysepunkten zeigten, lagen die POMA-G Ergebnisse bei Baseline und beim letzten Assessment sehr nah beieinander.

Deskriptoren aus der Physiotherapie

Die Analyse der Baseline sowie des letzten Videos auf spezifische Gangartdeskriptoren unter Verwendung einer Sponsor-entwickelten Checkliste enthüllt deutliche Anzeichen einer Beeinträchtigung beim Gehen in der Gruppe der prospektiv analysierten Kontrollpatienten mit juveniler Form der HPP. Beispielsweise ließ sich zur Baseline bei 4 von 6 Patienten (66,7 %) und zum letzten Beobachtungszeitpunkt bei allen Patienten eine Ausprägung von genu valgum feststellen (üblicherweise auch als X-Beine bezeichnet). Zieht man Daten des „Peabody Developmental Motor Scales, 2nd edition (PDMS-2)“ heran, die anzeigen, dass im Alter zwischen 45 und 46 Monaten ein Kind für durchschnittlich 5 Sekunden auf einem Bein stehen kann, muss festgehalten werden, dass alle Patienten (100 %) kürzer als normal üblich auf einem Bein stehen konnten (range: 1,5 bis 5,6 Sekunden), obwohl alle ein Alter von mindestens 60 Monaten zum Zeitpunkt des ersten Videos erreicht hatten.

Zudem hatten alle 6 Patienten Laufstrategien entwickelt, die darauf abzielten die verringerte proximale Stabilität sowie die eigene Schwäche zu kompensieren. Ausgehend von der Einschätzung von mindestens 2/3 der Evaluatoren, war es 4 von 6 Patienten (66,7 %) nicht möglich, zum Zeitpunkt des letzten Assessments während des Laufens kurze Phasen ohne Bodenkontakt zu erreichen, sodass hier davon ausgegangen werden kann, dass nicht von einem erfolgreichen Laufen gesprochen werden kann. Zum Vergleich kann hier angemerkt werden, dass ausgehend vom PDMS-2 das Referenzalter zum Erreichen kurzer Phasen ohne Bodenkontakt beim Laufen bei etwa 1½ Jahren liegt und die Entwicklung eines ausgewachsenen Laufs in der Regel mit 3,4 Jahren erreicht wird. Zuletzt kann angemerkt werden, dass alle Patienten (6 von 6, 100 %) während des Aufstehens von einer sitzenden Position auf dem Boden in eine stehende Position die Unterstützung von einer oder beiden Händen nutzten, ein weiteres Indiz für das Vorhandensein proximaler Instabilität bzw. körperlicher Schwäche.

4.3.2.3.3.6 Verringerung von Schmerzen und Behinderung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-227: Operationalisierung von Verringerung von Schmerzen und Behinderung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ENB-006-09	Die Verringerung von Schmerzen und Behinderung wurde in den Studien mithilfe des <i>Child Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) und des <i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i> (POSNA) <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> (PODCI) gemessen.
ENB-008-10	<p>Der CHAQ sowie das POSNA PODCI wurden zum Zeitpunkt Baseline und zu den geforderten Post-Baseline-Zeitpunkten erhoben. Die Werte des CHAQ-Indizes Behinderung und Schmerzen/Unbehagen sowie die Werte der Scores des POSNA PODCI wurden mithilfe deskriptiver Statistiken dargestellt. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt zusätzlich mittels t-Test gegen 0 getestet.</p> <p><u>CHAQ</u></p> <p>Der CHAQ wurde zur Einschätzung von Behinderung und Schmerzen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren entwickelt. Der Index Behinderung ergibt sich aus 30 Items von 8 Subskalen (An-/Ausziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Hygiene, Gehen, Ausstrecken der Hände, Greifen, allgemeine Aktivitäten). Die Werte reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung bedeuten. Der Index Behinderung ist das arithmetische Mittel der Werte der einzelnen Items jeder der 8 Subskalen. Werte für den kleinsten klinisch relevanten Unterschied (MCID) wurden in der Literatur beschrieben. So wurde in Studien mit Kindern mit rheumatoider Arthritis Verbesserungen des Index Behinderung um mindestens -0,13 Punkte als klinisch relevant eingeschätzt (119). Der Index Schmerzen/Unbehagen liegt im Bereich 0 und 100 und wird anhand einer visuellen Analogskala erhoben. Dabei stehen höhere Werte für stärkere Schmerzen/Unbehagen.</p> <p><u>POSNA PODCI</u></p> <p>Das POSNA PODCI besteht aus einer Reihe von Fragebögen, die zur Messung der funktionellen Gesundheit pädiatrischer Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Bewegungsapparates entwickelt wurde. Das POSNA PODCI evaluiert alltägliche Aktivitäten wie die Fähigkeit, einen Block weit zu gehen, aus dem Bett aufzustehen, sich auf die Toilette zu setzen und wieder aufzustehen oder in den Bus ein- und auszusteigen. Es können 4 funktionelle Scores (Funktion der oberen Extremitäten, Transfer und grundlegende Mobilität, sportliche und physische Funktion, Befinden/Schmerzen), ein globaler Funktionsscore und ein Glücksscore (engl. „Happiness“) berechnet werden. Roh-, Mittel-, standardisierte und normative Werte wurden für jede Skala berechnet. Der globale Funktionsscore ist das arithmetische Mittel der 4 funktionellen Scores. Die standardisierten Werte liegen im Bereich zwischen 0 und 100, wobei 0 den schlechtesten Zustand und 100 den bestmöglichen Zustand widerspiegeln. Normative Werte wurden so berechnet, dass höhere Werte ein höheres Funktionsniveau anzeigen. Alle normativen Werte wurden in Bezug auf die allgemeine, gesunde Bevölkerung mit einem Normmittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 dargestellt.</p> <p>Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie ≤ 10 Jahre alt waren, füllte ein Elternteil/Vormund die pädiatrische Version des POSNA PODCI aus. Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie > 10 Jahre alt waren, füllten selbst die für den Selbstbericht entwickelte Version für Adoleszente aus.</p> <p>Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben (122). Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt (123):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte für den Elternfragebogen, 8,2 Punkte für den Kinderfragebogen;

- Glücksscore: 15,6 Punkte für den Elternfragebogen, 11,2 Punkte für den Kinderfragebogen.

ALX-HPP-502s Zur Erfassung von Schmerzen und Behinderungen in der Studie ALX-HPP-502s wurden die vorhandenen medizinischen Unterlagen der Patienten anhand einer eigens dafür erstellen Checkliste zu Aktivitäten des täglichen Lebens durchgesehen. Dabei handelt es sich um eine strukturierte Checkliste, die gemeinsame Items aus dem POSNA PODCI und dem CHAQ enthält. Die Items wurden basierend auf ihrer Allgemeingültigkeit und der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Arzt das jeweilige Item spontan im Rahmen einer routinemäßigen klinischen Dokumentation nennen würde, ausgewählt. Diese Items lieferten Einblicke in verschiedene Funktionsbereiche, wie Gangbild, Stärke/Kraft, Gleichgewicht und allgemeine Mobilität. Zusätzlich zu den Items in der Checkliste hatten die Prüfer die Möglichkeit, zusätzliche Daten in einem Kommentarfeld zu notieren.

Die Muskelkraft der Patienten wurde außerdem anhand der in den medizinischen Unterlagen zu findenden Ergebnissen des MMT eingeschätzt. Dieser Test wird häufig im Rahmen routinemäßiger physiotherapeutischer Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse des MMT wurden in den Unterlagen der historischen Kontrollpatienten sowohl anhand einer 5-Punkte-Skala als auch anhand einer sogenannten „Narrative Scale“ berichtet. Diese Skalen wurden in eine einheitliche 10-Punkte-Skala überführt (174, 175). Diese beinhaltet folgenden Schlüssel:

	Function of the Muscle	Grade		
		10-point Scale	5-point Scale	Narrative Scale
No Movement	No contractions felt in the muscle	0	0	Zero
	Tendon becomes prominent or feeble contraction felt in the muscle, but no visible movement of the part	T	1	Trace
Test Movement	MOVEMENT IN HORIZONTAL PLANE			
	Moves through partial range of motion	1	2-	Poor-
	Moves through complete range of motion	2	2	Poor
	ANTIGRAVITY POSITION			
Test Position	Moves through partial range of motion	3	2+	
	Gradual release from test position	4	3-	Fair-
	Holds test position (no added pressure)	5	3	Fair
	Holds test position against slight pressure	6	3+	Fair+
	Holds test position against slight to moderate pressure	7	4-	Good-
	Holds test position against moderate pressure	8	4	Good
	Holds test position against moderate to strong pressure	9	4+	Good+
Holds test position against strong pressure	10	5	Normal	

Dieser Schlüssel verwendet objektive Kriterien für die Transformation der Skalen und erlaubt somit eine Standardisierung der Werte für die Datensammlung und -analyse. Die 10-Punkte-MMT-Werte wurden für die folgenden Muskelgruppen der unteren Extremitäten ermittelt: Hüften (Extension, Flexion, Abduktion, Adduktion), Knie (Extension, Flexion) und Knöchel (Plantarflexion, Dorsalflexion).

Alle Daten wurden aus den historischen Krankenakten der Patienten von dem jeweiligen Untersuchungsstandort nach Maßgabe der Protokollvorgaben extrahiert.

ALX-HPP-501 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Patienten-berichtete Daten zu Schmerzen und Behinderung wurden bei Patienten zwischen 2 und 18 Jahren mit dem Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) erhoben.

Der Index Schmerzen/Unbehagen wird mittels einer 15 cm langen visuellen Analogskala von 0-100 erhoben. Ausgehend von dem Startpunkt der Skala (= 0 cm) wird der metrische Abstand der Markierung des Befragten auf der Skala gemessen und mit 0,2 multipliziert, um so einen Wert zwischen 0 und 3 zu bestimmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Schmerzbelastung anzeigen.

Die Fragen des Index Behinderung werden jeweils auf einer Skala von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 3 (Durchführung nicht möglich) eingeschätzt. Für Items, die für ein bestimmtes Alter des Kindes nicht zutrafen, wurde die Kategorie „nicht zutreffend“ hinzugefügt. Somit reichen die Werte für den Index Behinderung des CHAQ von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen. Der Fragebogen wurde von einem Elternteil/Vormund ausgefüllt. Werte für den kleinsten klinisch relevanten Unterschied (MCID)

wurden in der Literatur beschrieben. So wurden in Studien mit Kindern mit rheumatoider Arthritis Veränderungen der Werte um $\geq 0,13$ als klinisch relevant eingeschätzt (119).

Die Ergebnisse des CHAQ wurden für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Patientengruppen wurden jeweils mit einem Wilcoxon-Rangsummentest zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verglichen.

Brief Pain Inventory, Short Form (BPI-SF)

Der BPI-SF wurde von Patienten ausgefüllt, die älter als 18 Jahre waren.

Jedes der insgesamt 9 Items des Fragebogens wurde auf einer Skala von 0 bis 10 beantwortet. Der Skalenwert für die BPI-SF-Skalen Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen wurde jeweils als der Mittelwert der einzelnen Items der jeweiligen Skala (4 bzw. 5 Items) berechnet. Damit reichen die BPI-SF-Skalenwerte von 0 bis 10, wobei ein niedrigerer Wert jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine stärkere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet.

Die Ergebnisse des BPI-SF wurden für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Patientengruppen wurden jeweils mit einem Wilcoxon-Rangsummentest mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verglichen.

Health Assessment Questionnaire, Behinderungsindex (HAQ-DI)

Patienten-berichtete Daten zur Behinderung wurden bei Patienten über 18 Jahren mit dem Health Assessment Questionnaire Behinderungsindex (HAQ-DI) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen, die das Ausmaß der Schwierigkeiten beim Ausüben alltäglicher Aktivitäten aus acht funktionellen Bereichen ermitteln:

- An-/Ausziehen und Körperpflege (4 Items)
- Aufstehen (2 Items)
- Essen (3 Items)
- Gehen (2 Items)
- Hygiene (5 Items)
- Ausstrecken der Hände (4 Items)
- Greifen (5 Items)
- Allgemeine Aktivität (5 Items)

Jede der Fragen wird auf einer Skala von 0 (keine Schwierigkeit) bis 3 (Durchführung nicht möglich) bewertet. Wenn zur Ausführung der jeweiligen Aktivität des täglichen Lebens die Unterstützung einer anderen Person oder die Nutzung eines Gerätes notwendig ist, wird der entsprechende Wert auf 2 hochgestuft, falls er vorher 0 oder 1 betrug.

Der Behinderungsindex wird berechnet, indem für jeden Bereich des täglichen Lebens der maximale Wert aller Items als Wert für den jeweiligen Bereich definiert und anschließend der Mittelwert der acht Bereiche des täglichen Lebens berechnet wird.

Die Ergebnisse des HAQ-DI wurden für behandelte und unbehandelte Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Patientengruppen wurden jeweils mit einem Wilcoxon-Rangsummentest zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verglichen.

EmPATH Lower Extremity Functional Scale (LEFS)

Y

Der LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in einem oder beiden der unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten des Alltags. Jede Aktivität wird mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala bewertet. Anhand der Einzelscores kann ein Gesamtscore ermittelt werden, der von 0-80 reichen kann. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine bessere Funktion. Die MCID ist für die LEFS als eine Verbesserung des Gesamtwertes um ≥ 9 Punkte definiert.

Die Gesamtwerte der LEFS wurden für alle Visiten deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung der Werte der LEFS zur Baseline und zwischen den Visiten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben statistisch getestet. Die Veränderung der Werte der LEFS zur Baseline wurden dabei nur für die Patienten statistisch getestet, für die es

zu den entsprechenden Visiten Daten gab. Die Patienten füllten die LEFS zur Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten aus.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-006-09/ENB-008-10

CHAQ

Tabelle 4-228: Veränderung von Schmerzen und Behinderung im CHAQ bei allen mit AA behandelten Patienten (Full Analysis Set, N = 13)

Parameter CHAQ	Index Behinderung		Index Schmerzen/Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	13	–	13	–
Mittelwert (SD)	0,9615 (0,67966)	–	22,38 (24,005)	–
Median	1,0000	–	20,00	–
Min; Max	0,000; 2,250	–	0,0; 72,0	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,5938 (0,61498)	–0,3438 (0,40636)	7,50 (13,290)	–14,75 (21,261)
Median	0,3750	–0,3750	0,00	–14,00
Min; Max	0,000; 1,875	–1,000; 0,250	0,0; 42,0	–61,0; 23,0
p-Wert	–	0,0137	–	0,0350
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	0,2273 (0,18387)	–0,6364 (0,62112)	3,45 (7,904)	–16,45 (28,211)
Median	0,2500	–0,5000	0,00	–12,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter CHAQ	Index Behinderung		Index Schmerzen/Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,000; 0,500	-1,750; 0,375	0,0; 26,0	-72,0; 26,0
p-Wert	–	0,0068	–	0,0818
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-006-09				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,3021 (0,31288)	-0,6354 (0,59223)	3,17 (7,602)	-19,08 (28,398)
Median	0,2500	-0,5625	0,00	-15,00
Min; Max	0,000; 1,125	-1,750; 0,375	0,0; 26,0	-72,0; 26,0
p-Wert	–	0,0034	–	0,0400
Woche 36 (ENB-008-10)				
n	1	1	12	12
Mittelwert (SD)	1,1250 (NA)	-0,6250 (NA)	3,83 (11,519)	-18,42 (27,927)
Median	1,1250	-0,6250	0,00	-10,00
Min; Max	1,125; 1,125	-0,625; -0,625	0,0; 40,0	-72,0; 20,0
p-Wert	–	NA	–	0,0432
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,4063 (0,60096)	-0,5313 (0,49176)	0,33 (0,888)	-21,92 (25,232)
Median	0,1875	-0,4375	0,00	-19,00
Min; Max	0,000; 2,000	-1,625; 0,125	0,0; 3,0	-72,0; 3,0
p-Wert	–	0,0033	–	0,0119
Woche 60 (ENB-008-10)				
n	0	0	12	12
Mittelwert (SD)	–	–	0,42 (1,443)	-21,83 (25,150)
Median	–	–	0,00	-16,50
Min; Max	–	–	0,0; 5,0	-72,0; 0,0
p-Wert	–	–	–	0,0119
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,33763)	-0,7188 (0,53066)	2,50 (5,214)	-19,75 (26,028)
Median	0,0625	-0,6875	0,00	-16,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0
p-Wert	–	0,0007	–	0,0235
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,3333 (0,55986)	-0,6042 (0,51631)	1,83 (4,324)	-20,42 (25,660)
Median	0,0000	-0,5000	0,00	-19,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter CHAQ	Index Behinderung		Index Schmerzen/Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,000; 1,750	-1,625; 0,250	0,0; 14,0	-72,0; 14,0
p-Wert	–	0,0019	–	0,0187
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	0,2727 (0,61699)	-0,6364 (0,49829)	0,55 (1,508)	-22,09 (26,433)
Median	0,0000	-0,5000	0,00	-15,00
Min; Max	0,000; 2,000	-1,625; 0,000	0,0; 5,0	-72,0; 1,0
p-Wert	–	0,0017	–	0,0197
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,3438 (0,60780)	-0,8438 (0,53348)	4,38 (9,039)	-28,25 (23,014)
Median	0,0000	-0,8750	0,00	-21,00
Min; Max	0,000; 1,500	-1,625; 0,125	0,0; 25,0	-72,0; 0,0
p-Wert	–	0,0029	–	0,0104
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,2031 (0,34678)	-0,6406 (0,52796)	2,88 (4,518)	-10,50 (19,405)
Median	0,0625	-0,6250	0,00	-1,50
Min; Max	0,000; 1,000	-1,250; 0,375	0,0; 10,0	-51,0; 10,0
p-Wert	–	0,0110	–	0,1698
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	0,1477 (0,32986)	-0,7841 (0,54798)	2,36 (5,025)	-21,91 (26,991)
Median	0,0000	-0,8750	0,00	-18,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 13,0	-72,0; 13,0
p-Wert	–	0,0008	–	0,0226
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,1463 (0,31455)	-0,7913 (0,52307)	2,67 (6,169)	-19,58 (27,154)
Median	0,0000	-0,8725	0,00	-14,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 20,0	-72,0; 20,0
p-Wert	–	0,0003	–	0,0296
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,1458 (0,34474)	-0,7917 (0,51493)	7,17 (17,188)	-15,08 (30,288)
Median	0,0000	-0,9375	0,00	-11,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter CHAQ	Index Behinderung		Index Schmerzen/Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 60,0	-72,0; 38,0
p-Wert	–	0,0002	–	0,1125
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,1254 (0,33423)	-0,8121 (0,59247)	1,08 (2,937)	-21,17 (26,198)
Median	0,0000	-0,7475	0,00	-19,00
Min; Max	0,000; 1,130	-1,875; 0,000	0,0; 10,0	-72,0; 10,0
p-Wert	–	0,0006	–	0,0173
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,1667 (0,36281)	-0,7708 (0,51077)	2,00 (5,135)	-20,25 (26,952)
Median	0,0000	-0,8125	0,00	-15,50
Min; Max	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0
p-Wert	–	0,0003	–	0,0246
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	0,1136 (0,26490)	-0,7045 (0,56256)	2,59 (6,931)	-16,14 (25,691)
Median	0,0000	-0,8750	0,00	-15,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,250	0,0; 23,0	-72,0; 23,0
p-Wert	–	0,0020	–	0,0639
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	0,0729 (0,17237)	-0,8646 (0,59223)	2,67 (6,387)	-19,58 (26,926)
Median	0,0000	-0,9375	0,00	-16,50
Min; Max	0,000; 0,500	-1,750; 0,000	0,0; 22,0	-72,0; 22,0
p-Wert	–	0,0004	–	0,0285
Die Werte für den Index Behinderung reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen. Die MCID für den Index Behinderung beträgt -0,13 Punkte.				
Die Werte für den Index Schmerzen/Unbehagen liegen zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte stärkere Schmerzen/Unbehagen anzeigen.				
Der p-Wert basierte auf dem t-test.				

Für den Index Behinderung des CHAQ war unter der Therapie mit AA eine rapide und anhaltende Reduktion der Werte im Vergleich zur Baseline festzustellen (siehe Tabelle 4-228). So waren die Werte bereits nach 24 Wochen Behandlung im Mittel signifikant um -0,6 Punkte gesunken (SD = 0,6, Median = -0,5, Min = -1,8, Max = 0,4, p = 0,0068). Diese Verringerung der von den Patienten berichteten Behinderung blieb während der gesamten Behandlungszeit stabil. In Woche 336 der Behandlung mit AA war im Durchschnitt eine

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

signifikante Reduktion im Index Behinderung von $-0,9$ zu verzeichnen ($SD = 0,6$, Median = $-0,9$, Min = $-1,8$, Max = 0 , $p = 0,0004$). Die über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg beobachteten Verbesserungen des Index Behinderung lagen zudem zu allen Messzeitpunkten deutlich über der MCID von $0,13$ Punkten und zeigen somit hochgradig klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung der Patienten an.

Auch für den Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ war unter der Therapie mit AA zu fast allen Messzeitpunkten eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-228). Bereits nach 12 Wochen Behandlung waren die Werte im Mittel um $-14,75$ gesunken ($SD = 21,3$, Median = $-14,0$, Min = $-61,0$, Max = $23,0$, $p = 0,0350$). Diese signifikante Verbesserung blieb über den gesamten Zeitraum der AA-Behandlung weitestgehend stabil, sodass auch in Woche 336 der Behandlung eine signifikante Reduktion der Werte um durchschnittlich $-19,58$ Punkte ($SD = 26,9$, Median = $-16,5$, Min = $-72,0$, Max = $22,0$, $p = 0,0285$) und somit eine signifikante Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen erreicht wurde.

POSNA PODCI

Tabelle 4-229: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI bei allen mit AA behandelten Patienten (FA-Set, N = 13)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	13	–	13	–
Mittelwert (SD)	25,5 (16,47)	–	50,2 (8,56)	–
Median	27,0	–	51,0	–
Min; Max	–2; 55	–	29; 60	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	39,8 (13,66)	13,5 (13,03)	53,4 (7,66)	3,8 (4,34)
Median	45,0	12,0	57,0	2,5
Min; Max	10; 53	–8; 34	32; 60	0; 14
p-Wert	–	0,0042	–	0,0109
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	46,4 (9,85)	20,2 (18,28)	56,3 (3,60)	6,7 (9,40)
Median	49,0	23,0	57,0	5,0
Min; Max	25; 57	–15; 40	49; 60	–6; 28
p-Wert	–	0,0028	–	0,0319
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	46,9 (10,26)	20,7 (12,19)	54,1 (8,21)	4,5 (11,20)
Median	49,0	22,0	57,0	6,5
Min; Max	20; 57	2; 38	32; 60	-25; 20
p-Wert	–	0,0001	–	0,1916
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	48,4 (9,14)	22,2 (13,60)	56,3 (3,36)	6,7 (9,64)
Median	52,0	26,5	57,0	4,5
Min; Max	32; 58	-3; 38	47; 60	-3; 28
p-Wert	–	0,0001	–	0,0355
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	47,3 (11,11)	21,1 (14,63)	54,3 (5,59)	4,7 (10,51)
Median	51,0	18,5	57,0	3,0
Min; Max	19; 57	0; 41	43; 60	-14; 28
p-Wert	–	0,0004	–	0,1522
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	53,1 (5,79)	26,0 (15,13)	54,0 (6,87)	3,8 (9,22)
Median	56,0	28,0	57,0	3,0
Min; Max	40; 58	3; 54	35; 60	-7; 28
p-Wert	–	0,0002	–	0,1995
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	47,6 (11,93)	27,8 (16,44)	56,1 (5,62)	5,3 (9,35)
Median	53,5	28,5	57,0	6,5
Min; Max	27; 57	-10; 43	43; 60	-14; 15
p-Wert	–	0,0020	–	0,1561
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	51,5 (5,37)	24,4 (16,15)	55,1 (4,16)	6,5 (8,05)
Median	53,0	22,5	55,5	3,5
Min; Max	42; 57	2; 48	49; 60	-4; 20
p-Wert	–	0,0037	–	0,0564
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	11	11	11	11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	51,4 (6,80)	25,2 (17,13)	56,8 (3,34)	7,4 (9,80)
Median	53,0	24,0	57,0	5,0
Min; Max	38; 58	-2; 51	49; 60	-3; 31
p-Wert	–	0,0006	–	0,0319
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	48,1 (9,99)	21,8 (15,39)	54,9 (6,79)	5,3 (12,12)
Median	52,0	28,0	57,0	4,5
Min; Max	26; 58	-9; 40	38; 60	-19; 31
p-Wert	–	0,0005	–	0,1555
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	48,8 (9,76)	22,5 (14,43)	51,5 (13,69)	1,9 (17,59)
Median	52,0	22,0	57,0	4,5
Min; Max	28; 57	2; 47	13; 60	-44; 26
p-Wert	–	0,0002	–	0,7131
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	52,3 (6,54)	26,1 (16,23)	56,3 (7,09)	6,8 (10,39)
Median	53,5	27,5	60,0	6,0
Min; Max	34; 57	2; 54	38; 60	-12; 31
p-Wert	–	0,0002	–	0,0459
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	50,3 (8,12)	24,1 (16,01)	55,6 (8,88)	6,0 (14,28)
Median	53,0	27,0	60,0	7,5
Min; Max	35; 57	-4; 46	32; 60	-25; 31
p-Wert	–	0,0003	–	0,1734
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	44,9 (20,86)	18,7 (18,47)	51,3 (13,85)	1,8 (16,14)
Median	53,0	23,0	58,5	6,0
Min; Max	-16; 57	-14; 46	15; 60	-42; 17
p-Wert	–	0,0050	–	0,7144
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	12	12	12	12

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	50,0 (10,18)	23,8 (14,84)	53,6 (13,45)	4,0 (18,62)
Median	56,0	28,0	60,0	7,5
Min; Max	26; 57	-1; 47	13; 60	-44; 31
p-Wert	–	0,0002	–	0,4723

Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte beträgt 50 (SD = 10).
Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.
Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte.
Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.

Der globale Funktionsscore des durch den Elternteil/Vormund ausgefüllten POSNA PODCI betrug zur Baseline im Mittel 25,5 (SD = 16,5, Median = 27,0) Punkte und lag damit mehr als zwei Standardabweichungen, d.h. mehr als 20 Punkte unter dem Normwert von 50 Punkten (siehe Tabelle 4-229). Damit zeigten die Patienten zur Baseline deutliche Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus. Im Vergleich zur Baseline wurden im globalen Funktionsscore über den gesamten Behandlungszeitraum rapide und anhaltende signifikante Verbesserungen der Werte beobachtet. So war der durchschnittliche Wert des globalen Funktionsscores des Elternfragebogens bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung im Vergleich zur Baseline signifikant um 13,5 Punkte (SD = 13,0, Median = 12, Min = -8, Max = 34, p = 0,0042) auf 39,8 (SD = 13,7, Median = 45,0) Punkte gestiegen. In Woche 336 der Behandlung mit AA waren die Werte im Mittel 23,8 Punkte höher als zur Baseline (SD = 14,8, Median = 28,0, Min = -1, Max = 47, p = 0,0002) und die Patienten erreichten somit mit durchschnittlich 50,0 (SD = 10,2, Median = 56,0) Punkten das Niveau gesunder Gleichaltriger. Bereits ab Woche 12 der AA-Behandlung waren die durchschnittlichen Verbesserungen des globalen Funktionsscores deutlich größer als die für Kinder mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,8 Punkten und als die konservative für Kinder mit Zerebralparese geschätzte MCID von 6 Punkten, sodass unter der Behandlung mit AA signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der globalen Funktion der Patienten zu beobachten waren.

Der mittlere Wert des Glücksscores des POSNA PODCI lag zur Baseline bei 50,2 (SD = 8,6, Median = 51,0) Punkten und damit bereits im Normbereich. Dennoch waren die Werte im weiteren Studienverlauf zu allen Messzeitpunkten höher als zur Baseline (siehe Tabelle 4-229). Dabei zeigte sich in den ersten 24 Wochen (Woche 12: M = 3,8, SD = 4,3, Median = 2,5, Min = 0, Max = 14, p = 0,0109; Woche 24: M = 6,7, SD = 9,4, Median = 5,0, Min = -6, Max = 28, p = 0,0319) sowie in den Wochen 72, 192 und 264 eine statistisch signifikante Verbesserung der Freude. In Woche 336 betrug der mittlere Glücksscore 53,6 (SD = 13,5, Median = 60,0) Punkte und lag damit weiterhin im Normbereich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-230: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI bei allen mit AA behandelten Patienten (FA-Set, N = 12)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	3	–	3	–
Mittelwert (SD)	41,0 (15,59)	–	50,0 (1,73)	–
Median	50,0	–	49,0	–
Min; Max	23; 50	–	49; 52	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	39,0 (7,00)	–2,0 (10,15)	53,7 (5,69)	3,7 (4,04)
Median	39,0	–4,0	52,0	3,0
Min; Max	32; 46	–11; 9	49; 60	0; 8
p-Wert	–	0,7654	–	0,2567
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	41,8 (16,70)	8,7 (21,36)	51,8 (13,38)	0,7 (15,37)
Median	46,5	0,0	57,5	8,0
Min; Max	18; 56	–7; 33	32; 60	–17; 11
p-Wert	–	0,5550	–	0,9470
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	46,8 (9,50)	5,3 (25,79)	59,3 (1,50)	9,0 (1,73)
Median	48,0	–2,0	60,0	8,0
Min; Max	34; 57	–16; 34	57; 60	8; 11
p-Wert	–	0,7545	–	0,0121
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	42,8 (16,88)	4,0 (31,05)	56,8 (3,95)	8,3 (2,52)
Median	46,0	6,0	57,5	8,0
Min; Max	22; 57	–28; 34	52; 60	6; 11
p-Wert	–	0,8441	–	0,0291
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	48,8 (11,24)	6,3 (25,58)	57,3 (3,77)	9,0 (1,73)
Median	53,5	4,0	58,5	8,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	32; 56	-18; 33	52; 60	8; 11
p-Wert	–	0,7098	–	0,0121
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	50,3 (7,37)	9,3 (19,22)	57,3 (4,62)	7,3 (4,04)
Median	53,0	6,0	60,0	8,0
Min; Max	42; 56	-8; 30	52; 60	3; 11
p-Wert	–	0,4888	–	0,0881
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	3	2	3	2
Mittelwert (SD)	56,7 (0,58)	20,5 (19,09)	59,0 (1,73)	8,0 (0,00)
Median	57,0	20,5	60,0	8,0
Min; Max	56; 57	7; 34	57; 60	8; 8
p-Wert	–	0,3707	–	NA
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	3	1	3	1
Mittelwert (SD)	42,7 (6,51)	14,0 (NA)	57,3 (4,62)	3,0 (NA)
Median	43,0	-14,0	60,0	3,0
Min; Max	36; 49	-14; -14	52; 60	3; 3
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	7	3	7	3
Mittelwert (SD)	53,0 (5,13)	10,7 (21,39)	57,3 (3,04)	6,3 (2,89)
Median	54,0	6,0	57,0	8,0
Min; Max	42; 57	-8; 34	52; 60	3; 8
p-Wert	–	0,4787	–	0,0628
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	8	3	8	3
Mittelwert (SD)	47,1 (9,64)	4,0 (19,08)	57,4 (3,11)	5,7 (2,52)
Median	47,5	6,0	58,5	6,0
Min; Max	33; 57	-16; 22	52; 60	3; 8
p-Wert	–	0,7513	–	0,0599
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	48,9 (9,03)	9,7 (23,12)	57,9 (3,48)	7,3 (4,04)
Median	54,0	7,0	60,0	8,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	38; 57	-12; 34	52; 60	3; 11
p-Wert	–	0,5441	–	0,0881
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	12	3	12	3
Mittelwert (SD)	50,1 (7,55)	7,3 (25,58)	57,5 (4,46)	5,3 (7,37)
Median	52,0	5,0	60,0	8,0
Min; Max	33; 57	-17; 34	46; 60	-3; 11
p-Wert	–	0,6687	–	0,3368
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	12	3	12	3
Mittelwert (SD)	48,7 (13,86)	-1,7 (38,21)	57,9 (4,12)	5,3 (7,37)
Median	53,5	3,0	60,0	8,0
Min; Max	8; 57	-42; 34	46; 60	-3; 11
p-Wert	–	0,9467	–	0,3368
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	12	3	12	3
Mittelwert (SD)	47,2 (19,24)	8,3 (24,17)	57,0 (5,53)	4,3 (9,07)
Median	55,5	5,0	60,0	8,0
Min; Max	-10; 57	-14; 34	43; 60	-6; 11
p-Wert	–	0,6110	–	0,4951
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	12	3	12	3
Mittelwert (SD)	52,8 (6,94)	8,0 (24,64)	58,3 (2,80)	6,3 (2,89)
Median	55,5	5,0	60,0	8,0
Min; Max	35; 57	-15; 34	52; 60	3; 8
p-Wert	–	0,6305	–	0,0628
<p>Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionscore: 8,2 Punkte, Glücksscore: 11,2 Punkte. Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.</p>				

Der globale Funktionscore des von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten POSNA PODCI betrug zur Baseline im Mittel 41,0 Punkte (SD = 15,6, Median = 50,0) und lag somit innerhalb des Normbereiches gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-230). Dennoch waren im Laufe der Behandlung mit AA Behandlung klinisch relevante Verbesserungen der globalen Funktion im Vergleich zur Baseline zu beobachten, die größer waren als die konservative MCID von 8,2 Punkten (Wochen 21, 120, 144, 168, 192, 240 und 312). Die Veränderungen des globalen

Funktionsscores relativ zur Baseline waren statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund zu betrachten, dass zur Baseline lediglich drei Patienten über 10 Jahre alt waren und das POSNA PODCI als Selbstbericht ausfüllten. Im Studienverlauf erreichten immer mehr Patienten ein Alter von über 10 Jahren und der globale Funktionsscore blieb im Durchschnitt im normalen Bereich gesunder Gleichaltriger. Nach 336 Wochen Behandlung mit AA betrug der globale Funktionsscore im Mittel 52,8 Punkte (SD = 6,9, Median = 55,5).

Der mittlere Wert des Glücksscores des POSNA PODCI lag zur Baseline bei 50,0 Punkten (SD = 1,73, Median = 49,0) und damit ebenfalls im Normbereich. Im Laufe der Behandlung mit AA waren im Vergleich zur Baseline dennoch teils statistisch signifikante Verbesserungen (Wochen 48, 72 und 96: $p \leq 0,0291$) des Glücksscores zu beobachten und der Glücksscore blieb bis zum Ende der Behandlung im Durchschnitt im Normbereich. In Woche 336 betrug der mittlere Glücksscore 58,3 Punkte (SD = 2,80, Median = 60,0) und war relativ zur Baseline um durchschnittlich 6,3 Punkte (SD = 2,9, Median = 8,0) Punkte gestiegen.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt waren unter der Therapie mit AA im Vergleich zur Baseline positive Effekte auf die von den Patienten bzw. Eltern berichteten Schmerzen und Behinderung zu beobachten. Diese Verbesserungen waren trotz der geringen Stichprobengröße statistisch signifikant, klinisch relevant und über den gesamten Behandlungsverlauf stabil.

Zur Baseline zeigten die Patienten anhand des Elternfragebogens des POSNA PODCI zudem eine deutliche Beeinträchtigung des globalen Funktionsniveaus, welches sich unter der Behandlung mit AA signifikant verbesserte und schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger erreichte. Aufgrund der progressiven Natur der HPP stellen diese Verbesserungen einen Erfolg der Therapie mit AA dar.

Im Selbstbericht der Patienten über 10 Jahren berichteten die Patienten anhand des POSNA PODCI bereits zur Baseline von einem globalen Funktionsniveau und einem Glücksscore im Normbereich. Dennoch waren im Laufe der AA-Behandlung Verbesserungen der globalen Funktion zu beobachten, die zwar statistisch nicht signifikant waren, jedoch größer als die konservative, bei Kindern mit Zerebralparese ermittelte MCID und damit klinisch relevant. Sowohl der globale Funktionsscore als auch der Glücksscore blieben bis zum Ende der Behandlung im Durchschnitt im Normbereich. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass zur Baseline lediglich drei Patienten über 10 Jahre alt waren und das POSNA PODCI als Selbstbericht ausfüllten. Im Studienverlauf erreichten immer mehr Patienten, nach bereits stattgehabten Verbesserungen unter der Behandlung mit AA, ein Alter von über 10 Jahren.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)**CHAQ: Schmerzen/Unbehagen***Globale Patienten von 2 bis 18 Jahren*

Tabelle 4-231: Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Baseline	–	–	–	0,0002807
n	60	54	6	–
Mittelwert (SD)	0,28 (0,49)	0,17 (0,33)	1,27 (0,62)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,80)	0,00 (0,00; 1,60)	1,50 (0,30; 1,80)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,1648233
n	60	54	6	–
Mittelwert (SD)	0,23 (0,40)	0,23 (0,41)	0,27 (0,23)	–
Median (Min; Max)	0,10 (0,00; 1,80)	0,00 (0,00; 1,80)	0,25 (0,00; 0,60)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0030548
n	60	54	6	–
Mittelwert (SD)	–0,05 (0,48)	0,06 (0,32)	–1,00 (0,63)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–1,50; 1,50)	0,00 (–0,90; 1,50)	–1,30 (–1,50; 0,10)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0084844
n	60	54	6	–
Mittelwert (SD)	1,60 (1,38)	1,35 (0,79)	3,84 (3,05)	–
Median (Min; Max)	1,21 (0,22; 7,98)	1,10 (0,22; 3,36)	2,21 (1,25; 7,98)	–
Die Werte reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schmerzbelastung anzeigt.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-231 ist der Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten von 2 bis 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte des Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine höhere Schmerzbelastung anzeigen.

Zur Baseline wiesen die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Index Schmerzen/Unbehagen von 1,27 (SD = 0,62, Median = 1,50) Punkten signifikant stärkere

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schmerzen auf als die niemals mit AA behandelten Patienten ($p = 0,0003$), bei denen der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen zur Baseline 0,17 (SD = 0,33, Median = 0,00) Punkte betrug und somit nur eine geringe Schmerzbelastung vorlag.

Zur letzten Messung hatte sich der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten deutlich um $-1,00$ (SD = 0,63, Median = 0,25) Punkte auf 0,27 (SD = 0,23, Median = 0,25) Punkte verbessert. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der Index Schmerzen/Unbehagen mit einer mittleren Veränderung um 0,06 (SD = 0,32, Median = 0,00) Punkte weitestgehend unverändert. Die bei den mit AA behandelten Patienten Veränderung zur Baseline war im Vergleich zu der Veränderung bei den niemals mit AA behandelten Patienten signifikant größer ($p = 0,0031$). Dabei war jedoch die durchschnittliche Zeit zwischen Baseline und der letzten Messung bei den mit AA behandelten Patienten mit 3,8 (SD = 3,1, Median = 2,2) Jahren signifikant länger als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 1,4 (SD = 0,8, Median = 1,1) Jahren ($p = 0,0085$).

Europäische Patienten von 2 bis 18 Jahren

Tabelle 4-232: Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ)				
Baseline	–	–	–	0,0105923
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	0,24 (0,49)	0,14 (0,36)	1,10 (0,69)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,60)	0,00 (0,00; 1,60)	1,50 (0,30; 1,50)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,5794373
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	0,21 (0,43)	0,21 (0,45)	0,17 (0,21)	–
Median (Min; Max)	0,05 (0,00; 1,80)	0,00 (0,00; 1,80)	0,10 (0,00; 0,40)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,1520032
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	$-0,04$ (0,50)	0,07 (0,32)	$-0,93$ (0,90)	–
Median (Min; Max)	0,00 ($-1,50$; 1,50)	0,00 ($-0,40$; 1,50)	$-1,40$ ($-1,50$; 0,10)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1216165
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	1,44 (0,79)	1,36 (0,80)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 2,93)	1,16 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Die Werte reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schmerzbelastung anzeigt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-232 ist der Index Schmerzen/Unbehagen (CHAQ) für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten von 2 bis 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt.

Zur Baseline wiesen auch die mit AA behandelten europäischen Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Index Schmerzen/Unbehagen von 1,10 (SD = 0,69, Median = 1,50) Punkten signifikant stärkere Schmerzen auf als die niemals mit AA behandelten Patienten ($p = 0,0106$), bei denen der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen zur Baseline im Mittel bei 0,14 (SD = 0,36, Median = 0,00) Punkten lag.

Zur letzten Messung hatte sich der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten deutlich um $-0,93$ (SD = 0,90, Median = $-1,40$) Punkte auf 0,17 (SD = 0,21, Median = 0,10) Punkte verbessert. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der Index Schmerzen/Unbehagen mit einer mittleren Veränderung um 0,07 (SD = 0,32, Median = 0,00) Punkte weitestgehend unverändert. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist das Ergebnis zwar mit einer Unsicherheit behaftet und erreichte keine statistische Signifikanz. Allerdings wird es durch die Ergebnisse aller Patienten unter 18 Jahren (globale Kohorte) bestätigt.

CHAQ: Behinderung

Globale Patienten von 2 bis 18 Jahren

Tabelle 4-233: Index Behinderung (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Index Behinderung				
Baseline	–	–	–	0,0686804
n	63	57	6	–
Mittelwert (SD)	0,42 (0,56)	0,39 (0,53)	0,75 (0,75)	–
Median (Min; Max)	0,13 (0,00; 2,25)	0,13 (0,00; 2,13)	0,50 (0,25; 2,25)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,4997154
n	63	57	6	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	0,27 (0,38)	0,29 (0,39)	0,13 (0,16)	–
Median (Min; Max)	0,13 (0,00; 1,75)	0,13 (0,00; 1,75)	0,07 (0,00; 0,38)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,007794
n	63	57	6	–
Mittelwert (SD)	–0,15 (0,59)	–0,10 (0,56)	–0,63 (0,69)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,13)	0,00 (–2,00; 1,13)	–0,44 (–2,00; –0,13)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0082696
n	63	57	6	–
Mittelwert (SD)	1,59 (1,35)	1,36 (0,78)	3,84 (3,05)	–
Median (Min; Max)	1,25 (0,22; 7,98)	1,10 (0,22; 3,36)	2,21 (1,25; 7,98)	–
An-/Ausziehen und Körperpflege				
Baseline	–	–	–	0,4055395
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	0,79 (1,14)	0,83 (1,16)	0,25 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6537642
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	0,62 (1,07)	0,65 (1,10)	0,25 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,6741453
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	–0,17 (1,39)	–0,19 (1,44)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 3,00)	0,00 (–3,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829336
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,73)	1,35 (0,73)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,21 (0,22; 3,35)	1,11 (0,22; 3,35)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Aufstehen				
Baseline	–	–	–	0,0039082
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	0,11 (0,41)	0,09 (0,39)	0,50 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,50 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6424223

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	0,05 (0,22)	0,05 (0,23)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0122353
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	–0,07 (0,48)	–0,04 (0,46)	–0,50 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–2,00; 1,00)	–0,50 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0880549
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,77)	1,36 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,16 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Essen				
Baseline	–	–	–	0,1954896
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	0,43 (0,76)	0,46 (0,78)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,2699612
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	0,30 (0,61)	0,32 (0,63)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,7131658
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	–0,13 (0,83)	–0,14 (0,85)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 2,00)	0,00 (–3,00; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0880549
n	61	57	4	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,77)	1,36 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,16 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Gehen				
Baseline	–	–	–	0,7044176
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,03 (0,18)	0,04 (0,19)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Letzte Messung	–	–	–	0,7044176
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,03 (0,18)	0,04 (0,19)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	1
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,00 (0,26)	0,00 (0,27)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–1,00; 1,00)	0,00 (–1,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0935629
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	1,40 (0,77)	1,37 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,21 (0,22; 3,36)	1,11 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Hygiene				
Baseline	–	–	–	0,2774145
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	0,33 (0,71)	0,35 (0,73)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,2983778
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	0,21 (0,41)	0,22 (0,42)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,8015822
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	–0,12 (0,68)	–0,13 (0,70)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 1,00)	0,00 (–3,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829336
n	58	54	4	–
Mittelwert (SD)	1,38 (0,77)	1,35 (0,77)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,14 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Ausstrecken der Hände				
Baseline	–	–	–	0,2936519
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,32 (0,62)	0,30 (0,63)	0,50 (0,58)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,8798182
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,28 (0,45)	0,29 (0,46)	0,25 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,3169376
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	–0,03 (0,74)	–0,02 (0,75)	–0,25 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 1,00)	0,00 (–3,00; 1,00)	0,00 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829581
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	1,38 (0,77)	1,34 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,14 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Greifen				
Baseline	–	–	–	0,3124674
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,37 (0,76)	0,36 (0,77)	0,50 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3370545
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,30 (0,74)	0,32 (0,77)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,1386755
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	–0,07 (0,94)	–0,04 (0,95)	–0,50 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 3,00)	0,00 (–3,00; 3,00)	–0,50 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829581
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	1,38 (0,77)	1,34 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,14 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Allgemeine Aktivität				
Baseline	–	–	–	0,0056537
n	60	56	4	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	0,60 (0,85)	0,52 (0,81)	1,75 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (1,00; 2,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6772588
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	0,43 (0,62)	0,43 (0,63)	0,50 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0035763
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	–0,17 (0,76)	–0,09 (0,72)	–1,25 (0,50)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 2,00)	0,00 (–2,00; 2,00)	–1,00 (–2,00; –1,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829581
n	60	56	4	–
Mittelwert (SD)	1,38 (0,77)	1,34 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,14 (0,22; 3,36)	1,10 (0,22; 3,36)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-233 sind die Ergebnisse zum Index Behinderung (CHAQ) sowie den acht Bereichen des täglichen Lebens (An-/Ausziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Ausstrecken der Hände, Greifstärke, Allgemeine Aktivität) für die jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten von 2 bis 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.

Für den Index Behinderung ergab sich zur Baseline bei den mit AA behandelten Kindern und Jugendlichen ein Mittelwert von 0,75 (SD = 0,75, Median = 0,50) Punkten und bei den niemals mit AA behandelten Patienten von 0,39 (SD = 0,53, Median = 0,13) Punkten. Damit berichteten die mit AA behandelten Patienten von einer leicht stärkeren Behinderung zur Baseline als die niemals mit AA behandelten Patienten.

Zur letzten Messung verringerte sich der mittlere Index Behinderung im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten deutlich um –0,63 (SD = 0,69, Median = –0,44) Punkte auf 0,13 (SD = 0,16, Median = 0,07) Punkte. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der mittlere Index Behinderung mit 0,29 (SD = 0,39, Median = 0,13) Punkten nahezu

konstant. Somit berichteten die mit AA behandelten Patienten im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zur Baseline von einer deutlichen Verbesserung der Behinderung, die größer als die MCID von 0,13 Punkten und damit klinisch relevant war. Die von den mit AA behandelten Patienten berichtete Verbesserung im Index Behinderung relativ zur Baseline war zudem statistisch signifikant größer als die von den niemals mit AA behandelten Patienten berichtete Veränderung ($p = 0,0078$). Auch hier ist anzumerken, dass die Zeit zwischen der Baseline und der letzten Messung bei den mit AA behandelten Patienten mit einer durchschnittlichen Dauer von 3,8 (SD = 3,1, Median = 2,2) Jahren signifikant länger war als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 1,4 (SD = 0,8, Median = 1,1) Jahren ($p = 0,0083$).

Der Index Behinderung setzt sich aus den Bereichen „An-/Ausziehen und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“, „Gehen“, „Hygiene“, „Ausstrecken der Hände“, „Greifen“ und „Allgemeine Aktivität“ zusammen. In den Bereichen „An-/Ausziehen und Körperpflege“, „Essen“, „Gehen“, „Hygiene“, „Ausstrecken der Hände“ und „Greifen“ berichteten sowohl die mit AA behandelten als auch die niemals mit AA behandelten Patienten zur Baseline von keinen relevanten Beeinträchtigungen und von keinen bedeutsamen Veränderungen zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline.

Auch im Bereich „Aufstehen“ zeigten sich bei den mit AA behandelten bzw. niemals mit AA behandelten Kindern und Jugendlichen zur Baseline mit einem Mittelwert von 0,50 (SD = 0,58, Median = 0,50) Punkten bzw. 0,09 (SD = 0,39, Median = 0,00) Punkte nur eine geringe bzw. keine Beeinträchtigung. Dabei war der Grad der Beeinträchtigung der mit AA behandelten Patienten signifikant höher als bei den niemals mit AA behandelten Patienten ($p = 0,0039$). Zur letzten Messung zeigte keiner der mit AA behandelten Patienten eine Beeinträchtigung beim „Aufstehen“. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel um $-0,50$ (SD = 0,58, Median = $-0,50$) Punkte gesunken, während bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit einem Mittelwert von 0,05 (SD = 0,23, Median = 0,00) Punkten weiterhin keine Beeinträchtigung im Bereich „Aufstehen“ vorlag. Die von den mit AA behandelten Patienten berichtete Verbesserung im Bereich „Aufstehen“ relativ zur Baseline war statistisch signifikant größer als die von den niemals mit AA behandelten Patienten berichtete Veränderung ($p = 0,0122$).

Im Bereich „Allgemeine Aktivität“ zeigten die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem Mittelwert von 1,75 (SD = 0,50, Median = 2,00) Punkten zur Baseline eine signifikant stärkere Beeinträchtigung als die niemals mit AA behandelten Patienten mit 0,52 (SD = 0,81, Median = 0,00) Punkten ($p = 0,0057$). Bis zur letzten Messung hatte sich der Wert der mit AA behandelten Patienten und damit die Beeinträchtigung der „Allgemeinen Aktivität“ im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich $-1,25$ (SD = 0,50, Median = $-1,00$) Punkte verbessert, während der Wert der niemals mit AA behandelten Patienten mit einer mittleren Veränderung von $-0,09$ (SD = 0,72, Median = 0,00) Punkten nahezu konstant blieb. Auch hier war die von den mit AA behandelten Patienten berichtete Verbesserung relativ zur Baseline statistisch signifikant größer als die der niemals mit AA behandelten Patienten ($p = 0,0036$).

Somit lässt sich abschließend sagen, dass sich die Behinderung, gemessen mit dem CHAQ, bei den mit AA behandelten globalen Patienten im Vergleich zu den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten signifikant verbesserte. Diese Verbesserung war zudem größer als die bei Kindern mit entzündlicher Arthritis ermittelte MCID von 0,13 Punkten und damit klinisch

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

relevant. Dabei waren bei den mit AA behandelten Patienten insbesondere in den Bereichen Aufstehen und allgemeine Aktivität signifikant größere Verbesserungen als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zu beobachten.

Europäische Patienten von 2 bis 18 Jahren

Tabelle 4-234: Index Behinderung (CHAQ) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Index Behinderung (CHAQ)				
Baseline	–	–	–	0,3634928
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,40 (0,50)	0,39 (0,53)	0,46 (0,19)	–
Median (Min; Max)	0,14 (0,00; 2,00)	0,13 (0,00; 2,00)	0,50 (0,25; 0,63)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6939593
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,31 (0,37)	0,33 (0,38)	0,17 (0,19)	–
Median (Min; Max)	0,13 (0,00; 1,13)	0,13 (0,00; 1,13)	0,13 (0,00; 0,38)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0718918
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	–0,09 (0,53)	–0,06 (0,56)	–0,29 (0,19)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–2,00; 1,00)	–0,25 (–0,50; –0,13)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1148455
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	1,44 (0,79)	1,37 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 2,93)	1,16 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
An-/Ausziehen und Körperpflege				
Baseline	–	–	–	0,4938092
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	0,82 (1,09)	0,88 (1,13)	0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6983127
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	0,79 (1,20)	0,84 (1,25)	0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur	–	–	–	0,9001578

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Baseline ^b				
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	–0,04 (1,45)	–0,04 (1,54)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 3,00)	0,00 (–3,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1391488
n	28	25	3	–
Mittelwert (SD)	1,51 (0,77)	1,43 (0,78)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,35 (0,27; 2,93)	1,25 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Aufstehen				
Baseline	–	–	–	0,0763356
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,10 (0,40)	0,07 (0,38)	0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	1
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0763356
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	–0,10 (0,40)	–0,07 (0,38)	–0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 0,00)	0,00 (–2,00; 0,00)	0,00 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1148455
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	1,44 (0,79)	1,37 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 2,93)	1,16 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Essen				
Baseline	–	–	–	0,2935465
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,40 (0,77)	0,44 (0,80)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,333645
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,30 (0,60)	0,33 (0,62)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,7913975
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	–0,10 (0,80)	–0,11 (0,85)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–3,00; 2,00)	0,00 (–3,00; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1148455
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	1,44 (0,79)	1,37 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 2,93)	1,16 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Gehen				
Baseline	–	–	–	0,7366301
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,03 (0,19)	0,04 (0,20)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	1
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,7366301
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	–0,03 (0,19)	–0,04 (0,20)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–1,00; 0,00)	0,00 (–1,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,126116
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	1,46 (0,79)	1,39 (0,80)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,27 (0,27; 2,93)	1,21 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Hygiene				
Baseline	–	–	–	0,399514
n	27	24	3	–
Mittelwert (SD)	0,26 (0,66)	0,29 (0,69)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,344112
n	27	24	3	–
Mittelwert (SD)	0,22 (0,42)	0,25 (0,44)	0,00 (0,00)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	1
n	27	24	3	–
Mittelwert (SD)	–0,04 (0,52)	–0,04 (0,55)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1169396
n	27	24	3	–
Mittelwert (SD)	1,43 (0,78)	1,35 (0,78)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,25 (0,27; 2,93)	1,08 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Ausstrecken der Hände				
Baseline	–	–	–	0,1525024
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,31 (0,54)	0,27 (0,53)	0,67 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,8659852
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,38 (0,49)	0,38 (0,50)	0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,1838586
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,07 (0,65)	0,12 (0,65)	–0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1104722
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	1,42 (0,79)	1,34 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,25 (0,27; 2,93)	1,08 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Greifen				
Baseline	–	–	–	0,7022357
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,24 (0,44)	0,23 (0,43)	0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3699472
n	29	26	3	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	0,38 (0,86)	0,42 (0,90)	0,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 0,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,2644817
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,14 (0,88)	0,19 (0,90)	–0,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–1,00; 3,00)	0,00 (–1,00; 3,00)	0,00 (–1,00; 0,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1104722
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	1,42 (0,79)	1,34 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,25 (0,27; 2,93)	1,08 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Allgemeine Aktivität				
Baseline	–	–	–	0,0196619
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,69 (1,00)	0,54 (0,95)	2,00 (0,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (2,00; 2,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,4136907
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	0,45 (0,57)	0,42 (0,58)	0,67 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 1,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0186948
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	–0,24 (0,83)	–0,12 (0,77)	–1,33 (0,58)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–2,00; 1,00)	0,00 (–2,00; 1,00)	–1,00 (–2,00; –1,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1104722
n	29	26	3	–
Mittelwert (SD)	1,42 (0,79)	1,34 (0,79)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,25 (0,27; 2,93)	1,08 (0,27; 2,93)	2,21 (1,90; 2,21)	–
Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-234 sind die Ergebnisse zum Index Behinderung (CHAQ) sowie den acht Bereichen des täglichen Lebens (An-/Ausziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Ausstrecken der Hände, Greifstärke, Allgemeine Aktivität) für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten von 2 bis 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt.

Für den Index Behinderung ergab sich zur Baseline bei den europäischen mit AA behandelten Kindern und Jugendlichen ein Mittelwert von 0,46 (SD = 0,19, Median = 0,50) Punkten und bei den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten von 0,39 (SD = 0,53, Median = 0,13) Punkten. Damit wiesen beide Patientengruppen eine ähnlich geringe Behinderung zur Baseline auf.

Zur letzten Messung verringerte sich der mittlere Index Behinderung im Vergleich zur Baseline bei den jemals mit AA behandelten Patienten um -0,29 (SD = 0,19, Median = -0,25) Punkte auf 0,17 (SD = 0,19, Median = 0,13) Punkte, sodass die Patienten zur letzten Messung keine relevante Behinderung mehr berichteten. Diese Verbesserung war größer als die MCID von 0,13 Punkten und somit klinisch relevant. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieb der Index Behinderung mit einer mittleren Veränderung um -0,06 (SD = 0,56, Median = 0,00) Punkte und somit der Grad der Behinderung dagegen nahezu konstant.

Auch bei den europäischen Kindern und Jugendlichen zeigten sich im Bereich „Aufstehen“ bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mit einem Mittelwert von 0,33 (SD = 0,58, Median = 0,00) Punkten geringfügig größere Beeinträchtigungen als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit einem Mittelwert von 0,07 (SD = 0,38, Median = 0,00) Punkten ($p = 0,0763$). Zur letzten Messung wies dagegen keiner der Patienten eine Beeinträchtigung beim „Aufstehen“ auf.

Im Bereich „Allgemeine Aktivität“ zeigten die europäischen mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem Mittelwert von 2,0 (SD = 0,0, Median = 2,0) Punkten zur Baseline ebenfalls eine signifikant stärkere Beeinträchtigung als die niemals mit AA behandelten Patienten mit 0,54 (SD = 0,95, Median = 0,00) Punkten ($p = 0,0197$). Bis zur letzten Messung hatte sich der Wert der mit AA behandelten Patienten und damit die Beeinträchtigung der „Allgemeinen Aktivität“ im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -1,33 (SD = 0,58, Median = -1,00) Punkte deutlich verbessert, während sich der Wert der niemals mit AA behandelten Patienten mit einer mittleren Veränderung von -0,12 (SD = 0,77, Median = 0,00) Punkten nur geringfügig veränderte. Dabei war die von den mit AA behandelten Patienten ($n = 3$) berichtete Verbesserung relativ zur Baseline statistisch signifikant größer als die der niemals mit AA behandelten Patienten ($n = 26$) ($p = 0,0187$).

BPI-SF: Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen*Globale Patienten über 18 Jahre*

Tabelle 4-235: Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen (BPI-SF) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 133	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Schmerzen				
Baseline	–	–	–	0,3218341
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	3,81 (2,00)	3,58 (2,04)	4,26 (1,91)	–
Median (Min; Max)	4,00 (0,00; 8,25)	4,00 (0,00; 8,00)	4,00 (0,75; 8,25)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6403924
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	3,82 (2,22)	3,75 (2,36)	3,96 (1,99)	–
Median (Min; Max)	3,50 (0,00; 9,25)	3,13 (0,00; 9,25)	4,00 (0,00; 7,75)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,1762117
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	0,01 (1,64)	0,17 (1,75)	–0,31 (1,40)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–4,75; 3,00)	0,50 (–4,75; 3,00)	0,00 (–3,25; 2,25)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0054199
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	1,43 (0,85)	1,16 (0,69)	1,97 (0,89)	–
Median (Min; Max)	1,39 (0,25; 3,32)	1,04 (0,25; 2,47)	1,60 (0,68; 3,32)	–
Behinderung durch Schmerzen				
Baseline	–	–	–	0,0702532
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	4,02 (2,79)	3,45 (2,61)	5,14 (2,86)	–
Median (Min; Max)	3,86 (0,00; 10,00)	3,50 (0,00; 8,86)	4,57 (0,00; 10,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3319256
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	3,61 (2,73)	3,35 (2,79)	4,13 (2,60)	–
Median (Min; Max)	3,00 (0,00; 9,00)	2,64 (0,00; 9,00)	3,71 (0,00; 8,29)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,1648727
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	–0,41 (2,16)	–0,10 (1,89)	–1,02 (2,58)	–

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 133	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	-0,29 (-5,14; 4,00)	-0,07 (-4,57; 4,00)	-1,00 (-5,14; 3,86)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0083262
n	51	34	17	–
Mittelwert (SD)	1,42 (0,84)	1,16 (0,69)	1,94 (0,89)	–
Median (Min; Max)	1,39 (0,25; 3,32)	1,04 (0,25; 2,47)	1,60 (0,68; 3,32)	–
Die BPI-SF-Skalenwerte reichen von 0 bis 10, wobei ein niedrigerer Wert jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine stärkere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet. a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-235 sind die Ergebnisse der BPI-SF-Skalen Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die BPI-SF-Skalenwerte reichen von 0 bis 10, wobei ein niedrigerer Wert jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine stärkere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet.

Für die Schmerzen, gemessen anhand des BPI-SF, ergab sich zur Baseline bei den über 18-jährigen mit AA behandelten Patienten ein Mittelwert von 4,26 (SD = 1,91, Median = 4,00) Punkten und bei den niemals mit AA mit AA behandelten Patienten von 3,58 (SD = 2,04, Median = 4,00) Punkten. Somit berichteten zur Baseline beide Patientengruppen von moderaten Schmerzen. Zur letzten Messung zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten relativ zur Baseline im Mittel eine Veränderung der Werte um -0,31 (SD = 1,40, Median = 0,00) Punkte. Der Wert der niemals mit AA behandelten Patienten veränderte sich um durchschnittlich 0,17 (SD = 1,75, Median = 0,50) Punkte. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Zeit zwischen der letzten Messung und der Baseline war bei den mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 2,0 (SD = 0,9, Median = 1,6) Jahren jedoch signifikant länger als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 1,2 (SD = 0,7, Median = 1,0) Jahren ($p = 0,0054$).

Ein ähnliches Bild zeigte sich für die Behinderung durch Schmerzen. Hier lag der mittlere Wert der mit AA behandelten Patienten zur Baseline bei 5,14 (SD = 2,86, Median = 4,57) Punkten und der der niemals mit AA behandelten Patienten bei 3,45 (SD = 2,61, Median = 3,50) Punkten. Damit wiesen die mit AA behandelten Patienten zur Baseline eine stärkere Behinderung durch Schmerzen auf als die niemals mit AA behandelten Patienten ($p = 0,0703$). Zur letzten Messung war der Wert der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline im Mittel um -1,02 (SD = 2,58, Median) Punkte gesunken, was für eine Verbesserung der Behinderung durch Schmerzen spricht. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten war mit einer durchschnittlichen Verringerung der Werte um -0,10 (SD = 1,89, Median = -0,07) Punkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

dagegen keine bedeutsame Veränderung der Behinderung durch Schmerzen zu beobachten (Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant). Auch hier war jedoch die Zeit zwischen der letzten Messung und der Baseline bei den mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 1,9 (SD = 0,9, Median = 1,6) Jahren jedoch signifikant länger als bei den niemals mit AA behandelten Patienten mit 1,2 (SD = 0,7, Median = 1,0) Jahren ($p = 0,0083$).

Europäische Patienten über 18 Jahre

Tabelle 4-236: Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen (BPI-SF) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Schmerzen				
Baseline	–	–	–	–
n	16	16	0	
Mittelwert (SD)	4,19 (1,98)	4,19 (1,98)	–	–
Median (Min; Max)	4,50 (0,50; 8,00)	4,50 (0,50; 8,00)	–	–
Letzte Messung	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	4,73 (2,51)	4,73 (2,51)	–	–
Median (Min; Max)	5,38 (1,00; 9,25)	5,38 (1,00; 9,25)	–	–
Veränderung zur Baseline ^b			–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	0,55 (1,35)	0,55 (1,35)	–	–
Median (Min; Max)	0,75 (-3,25; 2,50)	0,75 (-3,25; 2,50)	–	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,67)	1,39 (0,67)	–	–
Median (Min; Max)	1,51 (0,41; 2,47)	1,51 (0,41; 2,47)	–	–
Behinderung durch Schmerzen				
Baseline	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	4,19 (2,71)	4,19 (2,71)	–	–
Median (Min; Max)	4,17 (0,00; 8,86)	4,17 (0,00; 8,86)	–	–
Letzte Messung	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	4,60 (2,77)	4,60 (2,77)	–	–
Median (Min; Max)	5,07 (0,14; 9,00)	5,07 (0,14; 9,00)	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	0,41 (1,66)	0,41 (1,66)	–	–
Median (Min; Max)	0,43 (-2,00; 4,00)	0,43 (-2,00; 4,00)	–	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	–
n	16	16	0	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,67)	1,39 (0,67)	–	–
Median (Min; Max)	1,51 (0,41; 2,47)	1,51 (0,41; 2,47)	–	–
Die BPI-SF-Skalenwerte reichen von 0 bis 10, wobei ein niedrigerer Wert jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine stärkere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet. a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-236 sind die Ergebnisse der BPI-SF-Skalen Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die BPI-SF-Skalenwerte reichen von 0 bis 10, wobei ein niedrigerer Wert jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine stärkere Schmerzbelastung bzw. Behinderung bedeutet.

Bei den niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten betrug der mittlere Wert der BPI-SF-Schmerzskala bzw. der Behinderung durch Schmerzen zur Baseline 4,19 (SD = 1,98, Median = 4,50) Punkte bzw. 4,19 (SD = 2,71, Median = 4,17) Punkte, was für eine moderate Schmerzbelastung bzw. Behinderung durch Schmerzen spricht. Zur letzten Messung lag der Mittelwert der Schmerzen bei 4,73 (SD = 2,51, Median = 5,38) Punkten und der Mittelwert der Behinderung durch Schmerzen bei 4,60 (SD = 2,77, Median = 5,07) Punkten. Damit waren die Werte im Vergleich zur Baseline im Mittel um 0,55 (SD = 1,35, Median 0,75) Punkte bzw. 0,41 (SD = 1,66, Median = 0,43) Punkte leicht gestiegen. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine BPI-SF-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

HAQ-DI: Behinderung*Globale Patienten über 18 Jahre*

Tabelle 4-237: Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 133	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Behinderung (HAQ-DI)				
Baseline	–	–	–	0,412246
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	0,57 (0,61)	0,56 (0,65)	0,59 (0,52)	–
Median (Min; Max)	0,43 (0,00; 2,71)	0,29 (0,00; 2,71)	0,43 (0,00; 2,29)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,5306724
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	0,46 (0,58)	0,45 (0,60)	0,47 (0,54)	–
Median (Min; Max)	0,29 (0,00; 2,00)	0,14 (0,00; 2,00)	0,29 (0,00; 1,71)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,6997435
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	–0,11 (0,40)	–0,11 (0,39)	–0,13 (0,43)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–1,14; 1,00)	0,00 (–1,14; 1,00)	–0,14 (–0,86; 0,86)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0047346
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	1,36 (0,81)	1,13 (0,67)	1,92 (0,89)	–
Median (Min; Max)	1,28 (0,25; 3,32)	0,99 (0,25; 2,47)	1,72 (0,66; 3,32)	–
Die Werte des HAQ-DI reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schwere der Behinderung anzeigt.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-237 ist die Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte des HAQ-DI reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schwere der Behinderung anzeigt.

Für den Behinderungsindex (HAQ-DI) ergab sich für die mit AA behandelten erwachsenen Patienten zur Baseline ein Mittelwert von 0,59 (SD = 0,52, Median = 0,43) Punkten und für die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

niemals mit AA behandelten Patienten von 0,56 (SD = 0,65, Median = 0,29) Punkten. Damit berichteten beide Patientengruppen zur Baseline von einer geringen Schwere der Behinderung. Zur letzten Messung verringerten sich die Werte der mit AA behandelten bzw. niemals mit AA behandelten Patienten durchschnittlich um $-0,13$ (SD = 0,43, Median = $-0,14$) Punkte bzw. $-0,11$ (SD = 0,39, Median = 0,00) Punkte, was eine geringfügige Verbesserung der Behinderung in beiden Patientengruppen anzeigt. Auch hier ist jedoch der signifikant zeitlich längere Abstand zwischen der Baseline und der letzten Messung bei den mit AA behandelten Patienten mit durchschnittlich 1,9 (SD = 0,9, Median = 1,7) Jahren im Vergleich zu 1,1 (SD = 0,7, Median = 1,0) Jahren bei den niemals mit AA behandelten Patienten zu beachten.

Europäische Patienten über 18 Jahre

Tabelle 4-238: Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Behinderung (HAQ-DI)				
Baseline	–	–	–	–
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	0,68 (0,75)	0,68 (0,75)	–	–
Median (Min; Max)	0,43 (0,00; 2,71)	0,43 (0,00; 2,71)	–	–
Letzte Messung	–	–	–	–
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	0,54 (0,68)	0,54 (0,68)	–	–
Median (Min; Max)	0,29 (0,00; 2,00)	0,29 (0,00; 2,00)	–	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	–
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	$-0,13$ (0,43)	$-0,13$ (0,43)	–	–
Median (Min; Max)	0,00 (-1,14; 0,29)	0,00 (-1,14; 0,29)	–	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	–
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,33 (0,66)	1,33 (0,66)	–	–
Median (Min; Max)	1,45 (0,41; 2,47)	1,45 (0,41; 2,47)	–	–
Die Werte des HAQ-DI reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schwere der Behinderung anzeigt.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-238 ist die Schwere der Behinderung (HAQ-DI) für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten über 18 Jahren zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte des HAQ-DI reichen von 0-3, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schwere der Behinderung anzeigt.

Für den Behinderungsindex (HAQ-DI) ergab sich für die niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten zur Baseline ein Mittelwert von 0,68 (SD = 0,75, Median = 0,43) Punkten und damit ein geringer Grad der Behinderung. Zur letzten Messung zeigte sich im Vergleich zur Baseline eine leichte, numerische Verbesserung des Behinderungsindex um durchschnittlich -0,13 (SD = 0,43, Median = 0,00) Punkte. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine HAQ-Daten vor, sodass auch hier ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Zusammenschau der Ergebnisse

Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten wiesen die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zur Baseline signifikant stärkere Schmerzen auf als die nicht mit AA und nach BSC behandelten Patienten. Dabei waren bei den mit AA behandelten Kindern und Jugendlichen bis zur letzten Messung klinisch relevante Verbesserungen der Schmerzbelastung zu verzeichnen, während die vergleichsweise geringe Schmerzbelastung der nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Kindern und Jugendlichen weitestgehend unverändert blieb.

Die Behinderung der globalen und europäischen Kinder und Jugendlichen zur Baseline war generell gering. Dennoch waren auch hier bei den mit AA behandelten Kindern und Jugendlichen Verbesserungen der Behinderung im Vergleich zur Baseline zu beobachten, während sich bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten keine wesentlichen Veränderungen der Behinderung zeigten. Insbesondere im Bereich „Allgemeine Aktivität“ wiesen die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zur Baseline jedoch eine stärkere Beeinträchtigung auf als die nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Kinder und Jugendlichen und zeigten zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline eine signifikant größere Verbesserung der Beeinträchtigung als die nicht mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Bei den globalen erwachsenen Patienten berichteten die mit AA behandelten Patienten zur Baseline von leicht stärkeren Schmerzen bzw. einer größeren Behinderung durch Schmerzen als die nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Sowohl im Hinblick auf die Schmerzen als auch hinsichtlich der Behinderung durch Schmerzen waren zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten erwachsenen Patienten numerisch Verbesserungen zu verzeichnen, während sich die Werte der nicht mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur leicht veränderten. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant. Bezüglich der mittels HAQ gemessenen Schwere der Behinderung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den mit AA behandelten und niemals mit AA behandelten Patienten.

Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine Daten zu den mittels BPI-SF und HAQ gemessenen Schmerzen und Behinderung vor, sodass ein Vergleich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

der europäischen mit AA behandelten Patienten und den niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nicht möglich war.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind neben den unterschiedlich starken Beeinträchtigungen der mit AA behandelten und niemals mit AA behandelten Patienten zur Baseline auch die aufgrund der Seltenheit der Erkrankung teils sehr kleinen Patientenzahlen insbesondere der europäischen Patienten zu berücksichtigen.

EmPATHY

LEFS

Tabelle 4-239: Ergebnisse für die Verringerung von Schmerzen und Behinderung anhand der LEFS-Gesamtwerte der Patienten im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 9)
Baseline	n	13	9
	Mittelwert (SD)	28,54 (19,57)	34,78 (19,89)
	Median (Min; Max)	23,0 (5,0; 64,0)	25,0 (9,0; 64,0)
3 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	40,77 (19,86)	43,56 (20,64)
	Median (Min; Max)	44,0 (5,0; 75,0)	44,0 (5,0; 75,0)
	p-Wert ^a	0,0086	–
6 Monate	n	12	9
	Mittelwert (SD)	47,00 (21,76)	45,67 (19,69)
	Median (Min; Max)	51,5 (8,0; 76,0)	50,0 (8,0; 69,0)
	p-Wert ^a	0,0099	–
12 Monate	n	12	9
	Mittelwert (SD)	46,00 (21,71)	47,44 (21,03)
	Median (Min; Max)	45,5 (11,0; 76,0)	49,0 (11,0; 76,0)
	p-Wert ^a	0,0033	–

a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.

In Tabelle 4-239 sind die LEFS-Gesamtwerte in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl die Daten für alle Patienten als auch nur für die Patienten dargestellt, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung in den LEFS-Gesamtwerten von den Visiten im Vergleich zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Der LEFS-Gesamtwert lag zur Baseline bei allen Patienten durchschnittlich bei 28,54 (SD = 19,57, Median = 23,0) Punkten. Im Vergleich zum Maximalwert des LEFS-Gesamtwertes von 80 Punkten, der mit keinerlei Einschränkungen assoziiert ist, berichteten die Patienten in der EmPATHY-Studie zur Baseline somit von bedeutenden funktionellen Einschränkungen im Alltag. Zu Monat 3 stieg der LEFS-Gesamtwert aller Patienten durchschnittlich auf 40,77 (SD = 19,86, Median = 44,0) Punkten an. Damit berichteten die Patienten von einem deutlich verbesserten Funktionsniveau im Alltag. Dieser LEFS-Gesamtwert war zudem statistisch signifikant größer als der zur Baseline berichtete Gesamtwert ($p = 0,0086$). Zusätzlich war die Veränderung im LEFS-Gesamtwert zu Monat 3 zur Baseline deutlich größer als die MCID von 9 Punkten, sodass die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten der Patienten im Alltag auch klinisch relevant war. Zu Monat 6 stieg der LEFS-Gesamtwert weiter auf 47,00 (SD = 21,76, Median = 51,5) Punkte an. Zu Monat 12 ergab sich im Mittel ein LEFS-Gesamtwert von 46,00 (SD = 21,71, Median = 45,5) Punkten. Auch die zu Monat 3 und 6 berichteten LEFS-Gesamtwerte waren statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0099$ bzw. $p = 0,0033$). Die LEFS-Gesamtwerte hatten sich außerdem ebenfalls um mehr Punkte als die MCID von mindestens 9 Punkten verbessert und waren somit klinisch relevant.

Damit berichteten die Patienten im Laufe der EmPATHY-Studie unter der Behandlung mit AA von einer deutlichen, klinisch relevanten und anhaltenden Verbesserung des Funktionsniveaus im Alltag.

ALX-HPP-502s

Der Grad der Aktivität und Teilhabe variierte stark zwischen den Patienten, wobei die am schwersten betroffenen Patienten beim Gehen in über 50 % der Zeit auf einen Rollator oder Rollstuhl angewiesen waren, wohingegen die Patienten mit der höchsten Funktionsfähigkeit an zahlreichen Vereinstsportarten teilnahmen. Dennoch war die Aktivität bei allen Patienten durch Erschöpfung und/oder Schmerzen eingeschränkt, einige Patienten hatten Schwierigkeiten mit ihren Altersgenossen mitzuhalten. In Bezug auf die Muskelkraft konnten die häufigsten Defizite in den Hüftabduktoren und –extensoren festgestellt werden. Das unterstützt die Annahme, dass es Schwächen in proximalen Muskelgruppen gibt, welche den Gang und die Mobilität beeinflussen.

4.3.2.3.3.7 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-240: Operationalisierung von Verringerung von Plasma-PLP- und PPi-Konzentrationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08	Zur Ermittlung der Plasmakonzentrationen von PPi und PLP wurden Blutproben von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu den im Studienprotokoll definierten Post-

ENB-003-08	<p>Baseline-Zeitpunkten, jeweils vor der Gabe von AA, entnommen. In der Studie ENB-002-08 wurden die Plasma-PLP- und PPI-Konzentrationen vor der Behandlung mit AA, 24 Stunden nach der einmaligen iv-Dosis und während und am Ende der wiederholten sc-Gabe gemessen. Im Rahmen der Studie ENB-003-08 wurden die Messungen im ersten Jahr der Studie alle 3 Monate und danach alle 6 Monate fortgeführt (ein Monat war definiert als ein Zeitraum von 4 Wochen). Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht. Beobachtete Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze wurden für die Plasma-PPI-Konzentration mit 1 µM und für die Plasma-PLP-Konzentration mit 2,5 ng/mL ersetzt.</p> <p>Der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PPI wurde als 1,33–5,71 µM und der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PLP als 11,76–68,37 ng/mL definiert. Der Einfluss der AA-Therapie auf die PPI- und PLP-Spiegel wurde mithilfe deskriptiver Statistiken zu den Rohwerten sowie zur Veränderung im Vergleich zur Baseline untersucht. Die Baseline stellten die zur Baseline der Studie ENB-002-08 gemessenen Werte dar. Dieselbe Analyse wurde für die Daten aus der Studie ENB-003-08 wiederholt.</p>
ENB-010-10	<p>Zur Ermittlung der Plasmakonzentrationen von PPI und PLP wurden Blutproben von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu den im Studienprotokoll definierten Post-Baseline-Zeitpunkten, jeweils vor der Gabe von AA, entnommen. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht. Beobachtete Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze wurden für die Plasma-PPI-Konzentration je nach Labor mit 0,75 bzw. 1 µM und für die Plasma-PLP-Konzentration mit 2,5 ng/mL ersetzt.</p> <p>Der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PPI wurde als 1,33–5,71 µM und der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PLP als 11,76–68,37 ng/mL definiert. Der Einfluss der AA-Therapie auf die PPI- und PLP-Spiegel wurde mithilfe deskriptiver Statistiken zu den Rohwerten sowie zur Veränderung im Vergleich zur Baseline untersucht.</p> <p>Für die Messung der Plasma-PLP-Konzentration zum Screening konnten auch Werte aus der Vorgeschichte herangezogen werden.</p>
ENB-006-09 ENB-008-10	<p>Die Konzentrationen von PPI und PLP im Plasma wurden gemessen, um das Potential dieser Parameter als einen Biomarker für zukünftige Studien zu untersuchen. Zur Ermittlung der Plasmakonzentrationen von PPI und PLP wurden Blutproben von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu den im Studienprotokoll definierten Post-Baseline-Zeitpunkten, jeweils vor der Gabe von AA, entnommen. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht. Beobachtete Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze wurden für die Plasma-PPI-Konzentration mit 0,75 µM und für die Plasma-PLP-Konzentration mit 2,5 ng/mL ersetzt.</p> <p>Der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PPI wurde als 0,75–5,71 µM und der Normbereich für die Plasmakonzentrationen von PLP als 5,74–61,15 ng/mL definiert. Die Rohwerte der Plasma-PPI- und der Plasma-PLP-Konzentration wurden für jede Behandlungsgruppe und für die gepoolten Daten aller mit AA behandelten Patienten mithilfe deskriptiver Statistiken dargestellt. Die Veränderung der Konzentrationen im Vergleich zur Baseline wurden für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt mithilfe eines t-Tests gegen 0 statistisch getestet. Die Baseline stellten die zur Baseline der Studie ENB-006-09 gemessenen Werte dar. Dieselbe Analyse wurde für die Daten aus der Studie ENB-008-10 wiederholt.</p>
EmPATH Y	<p>Den Patienten wurde zur Baseline sowie zu Monat 3, 6 und 12 Blut entnommen, um die PLP-Konzentration im Plasma zu bestimmen.</p> <p>Die Konzentration an PLP im Blut der Patienten wurde für alle Visiten deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Veränderung der PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben statistisch getestet. Die Veränderung der PLP-Konzentration relativ zur Baseline wurde dabei nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08

Tabelle 4-241: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der Plasma-PLP-Konzentration (ENB-002-08/ENB-003-08, FA-Set, N = 11)

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Plasma-PPI-Konzentration (µM)								
Baseline (ENB-002-08)	8	5,590 (2,2648)	5,170	2,91; 10,48	–	–	–	–
Tag (ENB-002-08)	8	4,158 (1,7208)	3,770	1,83; 7,17	5	-1,940 (4,0324)	-0,950	-8,65; 1,94
Woche (ENB-002-08)	12	2,490 (0,9351)	2,580	1,00; 4,39	7	-3,200 (3,2943)	-2,650	-9,48; 0,18
Woche (ENB-002-08)	18	2,638 (2,0700)	1,890	1,28; 7,40	7	-2,821 (3,8691)	-2,110	-9,20; 3,19
Woche (ENB-002-08)	24	2,010 (1,3925)	1,325	1,00; 5,13	7	-3,300 (3,4788)	-3,690	-9,43; 0,92
Woche (ENB-003-08)	36	2,232 (0,8749)	2,380	1,00; 3,37	7	-3,263 (2,8030)	-1,940	-8,75; -0,86
Woche (ENB-003-08)	48	2,570 (0,9647)	2,440	1,00; 3,85	7	-2,961 (3,0433)	-2,370	-8,84; 0,22
Woche (ENB-003-08)	60	2,475 (1,2966)	2,390	1,00; 5,21	6	-2,798 (3,4084)	-2,540	-8,54; 1,00
Woche (ENB-003-08)	72	2,533 (1,0736)	2,440	1,00; 4,17	6	-2,228 (0,6934)	-2,315	-2,94; -1,06
Woche (ENB-003-08)	96	2,732 (1,4410)	2,030	1,00; 5,33	7	-2,667 (1,6780)	-2,720	-5,15; -0,87
Woche (ENB-003-08)	120	3,853 (1,1010)	4,130	1,76; 5,49	7	-1,903 (2,4673)	-0,490	-6,54; 0,26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche (ENB-003-08) 144	7	6,209 (5,2767)	4,450	3,59; 18,07	6	0,902 (6,8796)	0,290	-6,89; 13,38
Woche (ENB-003-08) 168	5	4,870 (0,8796)	4,830	3,71; 6,09	3	0,217 (1,4813)	-0,500	-0,77; 1,92
Woche (ENB-003-08) 192	6	3,267 (0,9561)	3,235	2,14; 4,73	5	-3,160 (2,8270)	-2,130	-8,05; -1,19
Woche (ENB-003-08) 216	7	2,574 (1,0564)	2,680	0,88; 4,40	6	-3,052 (2,6455)	-2,615	-7,80; -0,14
Woche (ENB-003-08) 240	8	2,929 (1,8702)	3,115	0,84; 5,73	6	-3,532 (3,3664)	-3,105	-9,64; -0,23
Woche (ENB-003-08) 264	9	3,853 (1,5277)	3,320	2,46; 7,48	7	-1,753 (3,3124)	-1,370	-7,71; 3,27
Woche (ENB-003-08) 288	8	3,819 (0,5062)	3,730	2,90; 4,52	6	-1,940 (2,2345)	-1,250	-6,21; -0,01
Woche (ENB-003-08) 312	9	4,384 (1,6959)	3,870	2,46; 6,87	7	-0,917 (2,4969)	0,010	-5,91; 1,24
Woche (ENB-003-08) 336	7	4,816 (2,9485)	4,630	2,09; 10,23	5	0,500 (2,7890)	-0,020	-2,46; 5,00
Woche (ENB-003-08) 360	5	3,410 (2,0214)	3,220	0,75; 6,38	4	-1,345 (2,1002)	-0,445	-4,48; -0,01
Woche (ENB-003-08) 384	4	4,993 (1,4296)	4,770	3,50; 6,93	3	0,353 (2,4934)	0,590	-2,25; 2,72
Letzter Post-Baseline-Zeitpunkt aus ENB-002-08/ ENB-003-08	10	3,002 (2,0181)	2,610	0,75; 6,93	7	-2,606 (3,9368)	-2,460	-9,73; 2,72
Plasma-PLP-Konzentration (ng/mL)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline (ENB-002-08)	9	380,022 (256,6526)	421,000	100,00; 880,00	–	–	–	–
Woche (ENB-002-08) 12	9	101,156 (104,8528)	76,120	3,52; 322,96	7	–277,514 (167,1353)	–208,00	–557,04; –74,92
Woche (ENB-002-08) 24	10	207,750 (460,5131)	47,550	16,40; 1510,00	8	–181,763 (571,1380)	–281,45	–850,30; 1089,00
Woche (ENB-003-08) 36	9	103,029 (142,8957)	36,100	9,76; 445,00	7	–270,357 (316,7487)	–226,80	–843,90; 51,00
Woche (ENB-003-08) 48	8	97,463 (131,1161)	29,700	15,30; 330,00	7	–282,014 (313,6073)	–234,70	–840,20; 119,00
Woche (ENB-003-08) 60	8	139,200 (165,3163)	46,850	8,00; 432,00	6	–161,333 (235,0634)	–155,20	–424,10; 160,00
Woche (ENB-003-08) 72	7	138,586 (195,7760)	71,100	9,60; 569,00	6	–253,950 (351,0325)	–225,80	–808,90; 148,00
Woche (ENB-003-08) 96	8	93,209 (84,9173)	52,550	7,17; 241,00	6	–356,117 (270,3420)	–294,40	–839,40; –72,00
Woche (ENB-003-08) 120	8	123,536 (120,2529)	91,050	8,99; 391,00	6	–276,617 (232,1551)	–234,95	–702,00; –54,40
Woche (ENB-003-08) 144	8	177,188 (321,0736)	49,200	15,10; 960,00	6	–212,833 (469,8623)	–231,65	–830,30; 539,00
Woche (ENB-003-08) 168	5	145,740 (170,8216)	57,500	13,10; 428,00	4	–152,150 (295,9977)	–214,25	–441,10; 261,00
Woche (ENB-003-08) 192	6	53,522 (56,3749)	39,300	6,83; 163,00	5	–397,614 (277,5773)	–395,70	–825,20; –82,10
Woche (ENB-003-08) 216	7	71,937 (65,8987)	44,400	5,06; 189,00	5	–249,548 (179,8135)	–232,00	–441,80; –71,60

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche (ENB-003-08) 240	9	40,568 (33,3299)	29,900	7,91; 99,60	7	-356,299 (258,9611)	-321,40	-850,90; -89,00
Woche (ENB-003-08) 264	8	65,378 (94,5302)	18,600	9,92; 283,00	7	-318,683 (284,1780)	-232,40	-862,80; -51,00
Woche (ENB-003-08) 288	8	58,725 (52,4855)	42,900	13,80; 165,00	6	-390,900 (263,5929)	-363,65	-866,20; -101,50
Woche (ENB-003-08) 312	8	141,984 (209,3775)	44,750	9,87; 607,00	7	-270,619 (312,8107)	-240,13	-855,90; 120,80
Woche (ENB-003-08) 336	7	61,371 (54,7832)	38,800	19,10; 161,00	6	-370,617 (255,6959)	-316,60	-854,70; -147,40
Woche (ENB-003-08) 360	5	60,080 (45,2997)	35,700	18,10; 125,00	4	-417,975 (301,4549)	-346,40	-844,30; -134,80
Woche (ENB-003-08) 384	4	204,275 (273,2383)	95,750	20,60; 605,00	3	-92,567 (261,2580)	-126,50	-335,20; 184,00
Letzter Post-Baseline-Zeitpunkt aus ENB-002-08/ ENB-003-08	10	115,740 (177,3916)	46,650	10,00; 605,00	8	-285,800 (306,5541)	-266,20	-844,30; 184,00
Der Normbereich der Plasma-PPI-Konzentration beträgt 1,33 – 5,71 µM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 11,76 – 68,37 ng/mL.								

Zur Baseline der Studie ENB-002-08 reichten die Plasma-PPI-Konzentrationen der Patienten von 2,91 bis 10,48 μM (siehe Tabelle 4-241). Im Mittel lag die Plasma-PPI-Konzentration bei 5,59 μM (SD = 2,26, Median = 5,17) und damit am oberen Ende des Normbereichs. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu fast allen Messzeitpunkten eine Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt war die mittlere Plasma-PPI-Konzentration im Vergleich zur Baseline um $-2,61 \mu\text{M}$ gesunken (SD = 3,94, Median = $-2,46$) und lag mit durchschnittlich 3,00 μM (SD = 2,02, Median = 2,61) im mittleren Normbereich.

Die Plasma-PLP-Konzentrationen der Patienten zur Baseline der Studie ENB-002-08 reichten von 100,0 bis 880,0 ng/mL (siehe Tabelle 4-241). Die durchschnittliche Plasma-PLP-Konzentration lag bei 380,02 ng/mL (SD = 256,65, Median = 421,00) und war damit 5,6mal so hoch wie die obere Normgrenze. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu allen Messzeitpunkten eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt war die mittlere Plasma-PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich $-285,80 \text{ ng/mL}$ gesunken (SD = 306,55, Median = $-266,20$) und war mit durchschnittlich 115,74 ng/mL (SD = 177,39, Median = 46,65) lediglich 1,7mal so hoch wie obere Normgrenze.

Insgesamt war unter der Therapie mit AA eine Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration bis in den mittleren Normbereich sowie eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Diese Ergebnisse zeigen die biologische Wirksamkeit von AA.

ENB-010-10

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der PLP-Plasmakonzentration (ENB-010-10)

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Plasma-PPI-Konzentration (µM)								
Baseline	65	6,851 (2,3654)	6,250	2,72; 13,33	–	–	–	–
Woche 6	62	4,773 (5,0718)	3,920	0,75; 39,15	59	-2,085 (5,6194)	-2,190	-10,20; 34,56
Woche 12	61	4,624 (4,4191)	3,680	0,75; 33,05	60	-2,093 (4,7769)	-1,975	-12,40; 25,40
Woche 24	62	3,638 (1,8588)	3,350	0,76; 11,23	58	-2,878 (2,8235)	-2,315	-12,18; 1,73
Woche 36	59	4,307 (2,6672)	4,150	0,75; 18,71	57	-2,110 (3,3504)	-2,000	-10,21; 13,32
Woche 48	56	4,108 (1,8932)	4,190	0,75; 10,34	53	-2,214 (2,3869)	-2,210	-8,08; 3,56
Woche 60	53	4,952 (4,4084)	3,980	1,24; 28,87	51	-1,862 (3,2768)	-1,980	-10,23; 12,60
Woche 72	52	4,061 (3,5126)	3,215	0,75; 25,19	50	-2,344 (4,5028)	-2,895	-11,17; 22,47
Woche 96	44	4,642 (4,8546)	3,470	0,75; 26,56	43	-1,796 (5,3617)	-2,210	-9,47; 20,14
Woche 120	34	3,959 (2,2815)	3,550	0,75; 11,33	33	-2,348 (3,1059)	-2,430	-11,29; 5,36
Woche 144	22	4,580 (5,3810)	2,570	1,14; 25,88	21	-2,075 (5,2757)	-2,640	-10,17; 16,99

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche 168	14	3,799 (1,7599)	4,090	0,85; 7,08	14	-2,815 (3,2024)	-2,010	-9,46; 1,11
Woche 192	11	3,356 (1,3153)	3,450	1,77; 6,39	11	-3,168 (2,0899)	-2,850	-7,12; -0,22
Woche 216	10	3,443 (0,5699)	3,375	2,67; 4,27	10	-2,762 (1,1392)	-2,875	-4,52; -1,10
Woche 240	8	4,396 (1,2022)	4,830	2,87; 5,90	8	-2,051 (1,1539)	-1,755	-4,06; -0,58
Woche 264	6	3,403 (1,4622)	3,965	0,76; 4,61	6	-3,160 (2,6059)	-3,395	-6,89; 0,07
Woche 288	2	2,165 (0,7849)	2,165	1,61; 2,72	2	-5,125 (1,2940)	-5,125	-6,04; -4,21
Letzter Post-Baseline-Zeitpunkt	67	4,452 (4,2586)	3,530	0,75; 25,19	63	-2,476 (5,3554)	-2,460	-12,18; 22,47
Plasma-PLP-Konzentration (ng/mL)								
Baseline	60	3143,46 (5964,349)	520,50	47,5; 24600,0	–	–	–	–
Woche 6	57	233,84 (709,005)	44,10	6,0; 4590,0	52	-2270,45 (4543,967)	-482,27	-21690,0; -17,1
Woche 12	58	259,66 (1153,415)	50,80	6,9; 8810,0	52	-2162,34 (4587,140)	-452,97	-23450,0; 68,9
Woche 24	53	357,92 (2020,271)	27,10	4,7; 14700,0	48	-1069,14 (2545,847)	-386,95	-13060,9; -30,6
Woche 36	58	420,66 (2647,467)	34,40	5,1; 20200,0	52	-1472,29 (3487,180)	-398,54	-16468,6; 4800,0
Woche 48	53	456,99	31,30	6,2; 15800,0	49	-1207,11	-398,62	-12050,0;

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
		(2241,288)				(2358,668)		400,0
Woche 60	50	598,79 (2550,075)	36,75	6,6; 15700,0	45	-1861,66 (4424,767)	-395,90	-22350,0; 300,0
Woche 72	50	700,19 (3135,016)	23,55	4,3; 19600,0	46	-1953,90 (4640,644)	-451,55	-23836,0; 4200,0
Woche 96	44	574,27 (2890,949)	25,90	2,9; 19100,0	40	-1805,15 (3713,694)	-388,45	-15974,0; 3700,0
Woche 120	33	1071,33 (4078,932)	27,10	5,9; 17800,0	30	-1235,17 (3335,911)	-349,65	-16452,4; 2800,0
Woche 144	20	473,07 (1462,416)	19,00	4,0; 6370,0	18	-1875,40 (3660,281)	-373,80	-14460,0; -39,0
Woche 168	14	351,75 (819,950)	28,70	5,2; 2770,0	12	-3188,30 (4786,523)	-553,70	-14840,0; -16,0
Woche 192	11	215,28 (375,783)	16,20	8,3; 1030,0	9	-3849,50 (5843,448)	-358,66	-15470,0; -105,8
Woche 216	10	69,00 (128,157)	16,85	4,8; 422,0	8	-2478,59 (4313,749)	-302,90	-12678,0; -102,9
Woche 240	8	75,32 (107,649)	29,50	9,8; 318,0	6	-1095,26 (1487,536)	-272,10	-3412,0; 12,0
Woche 264	6	36,19 (46,777)	18,70	2,7; 130,0	4	-1630,22 (1610,619)	-1447,39	-3430,0; -196,1
Woche 288	2	148,23 (200,500)	148,23	6,5; 290,0	2	-2906,78 (513,678)	-2906,78	-3270,0; -2543,6
Woche 312	1	271,00 (NA)	271,00	271,0; 271,0	1	-3289,00 (NA)	-3289,00	-3289,0; -3289,0
Letzter Post-Baseline-	63	412,54	29,20	2,9; 17800,0	56	-1904,27	-395,40	-23836,0;

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur ENB-002-08-Baseline			
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Zeitpunkt		(2259,457)				(4328,913)		2400,0
Der Normbereich der Plasma-PPI-Konzentration beträgt 1,33 – 5,71 µM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 11,76 – 68,37 ng/mL.								

Zur Baseline der Studie ENB-010-10 reichten die Plasma-PPI-Konzentrationen der Patienten von 2,72 bis 13,33 μM (siehe Tabelle 4-242). Im Mittel lag die Plasma-PPI-Konzentration bei 6,85 μM (SD = 2,37, Median = 6,25) und damit über der oberen Grenze des Normbereichs. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu allen Messzeitpunkten eine Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt war die mittlere Plasma-PPI-Konzentration im Vergleich zur Baseline um $-2,48 \mu\text{M}$ gesunken (SD = 5,36, Median = $-2,46$) und lag mit durchschnittlich 4,45 μM (SD = 4,26, Median = 3,53) im Normbereich.

Die Plasma-PLP-Konzentrationen der Patienten zur Baseline der Studie ENB-010-10 reichten von 47,5 bis 24600,0 ng/mL (siehe Tabelle 4-242). Die durchschnittliche Plasma-PLP-Konzentration lag bei 3143,46 ng/mL (SD = 5964,35, Median = 520,50) und war damit 50mal so hoch wie die obere Normgrenze. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu allen Messzeitpunkten eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt war die mittlere Plasma-PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline um $-1904,27 \text{ ng/mL}$ gesunken (SD = 4328,91, Median = $-395,40$) und war mit durchschnittlich 412,54 ng/mL (SD = 2259,46, Median = 29,20) nur noch 6mal so hoch wie obere Normgrenze.

Insgesamt war unter der Therapie mit AA eine Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration bis in den Normbereich zu beobachten. Auch die Plasma-PLP-Konzentration reduzierte sich unter AA deutlich. Diese Ergebnisse lassen auf die biologische Wirksamkeit von AA schließen.

ENB-006-09 / ENB-008-10

Tabelle 4-243: Ergebnisse der Plasma-PPI- sowie der PLP-Plasmakonzentration für alle mit AA behandelten Patienten (ENB-006-09/ENB-008-10)

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur Baseline				
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	p-Wert
Plasma-PPI-Konzentration (µM)									
Baseline (ENB-006-09)	13	5,013 (0,973)	4,860	3,74; 6,96	–	–	–	–	–
Woche 6 (ENB-006-09)	10	2,151 (0,561)	2,035	1,33; 3,05	10	–2,722 (0,788)	–2,515	–4,37; –1,48	< 0,0001
Woche 12 (ENB-006-09)	12	2,496 (0,757)	2,395	1,31; 3,93	12	–2,393 (0,915)	–2,225	–4,76; –1,44	< 0,0001
Woche 24 (ENB-006-09)	12	3,005 (0,581)	3,185	2,02; 3,74	12	–1,883 (0,729)	–1,735	–3,39; –0,66	< 0,0001
Woche 36 (ENB-008-10)	12	2,903 (0,679)	2,955	1,30; 4,01	12	–1,986 (0,824)	–2,190	–3,43; –0,80	< 0,0001
Woche 48 (ENB-008-10)	12	2,703 (0,513)	2,515	2,08; 3,55	12	–2,186 (0,705)	–2,010	–3,68; –1,12	< 0,0001
Woche 60 (ENB-008-10)	12	2,308 (0,664)	2,290	1,13; 3,15	12	–2,580 (1,087)	–2,480	–4,22; –0,73	< 0,0001
Woche 72 (ENB-008-10)	11	2,979 (0,943)	2,840	1,59; 4,74	11	–2,014 (1,317)	–2,040	–4,13; 0,61	0,0005
Woche 96 (ENB-008-10)	12	4,356 (0,757)	4,335	2,87; 5,32	12	–0,533 (0,882)	–0,280	–2,20; 0,44	0,0604
Woche 120 (ENB-008-10)	11	3,438 (0,558)	3,100	2,78; 4,41	11	–1,498 (0,858)	–1,280	–2,62; –0,01	0,0002
Woche 144 (ENB-008-10)	8	2,963 (1,011)	2,710	1,84; 4,61	8	–1,801 (1,408)	–2,255	–3,10; 0,50	0,0085

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur Baseline				
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	p-Wert
Woche (ENB-008-10) 168	8	2,671 (0,451)	2,605	2,13; 3,34	8	-2,244 (1,217)	-1,960	-4,38; -0,40	0,0012
Woche (ENB-008-10) 192	11	2,765 (0,842)	2,600	1,77; 4,40	11	-2,058 (0,992)	-2,070	-3,69; -0,52	< 0,0001
Woche (ENB-008-10) 216	12	3,053 (1,451)	2,770	1,69; 7,35	12	-1,835 (1,518)	-2,015	-4,02; 2,28	0,0015
Woche (ENB-008-10) 240	12	3,175 (1,403)	2,855	1,43; 5,28	12	-1,713 (1,433)	-2,205	-3,13; 1,54	0,0016
Woche (ENB-008-10) 264	12	2,592 (0,696)	2,650	1,31; 3,74	12	-2,297 (0,832)	-2,450	-3,22; -0,86	< 0,0001
Woche (ENB-008-10) 288	11	2,869 (0,898)	3,290	1,32; 3,74	11	-2,022 (1,162)	-2,160	-3,49; -0,01	0,0002
Woche (ENB-008-10) 312	12	2,909 (1,018)	3,195	0,98; 4,10	12	-1,979 (1,199)	-2,070	-4,47; -0,22	0,0001
Woche (ENB-008-10) 336	12	2,923 (0,940)	2,915	1,33; 4,22	12	-1,966 (1,011)	-2,125	-3,41; -0,16	< 0,0001
Plasma-PLP-Konzentration (ng/mL)									
Baseline (ENB-006-09)	13	214,423 (126,611)	218,00	76,20; 527,00	–	–	–	–	–
Woche (ENB-006-09) 6	12	12,617 (10,966)	10,55	0,90; 40,30	12	-199,258 (128,699)	-162,25	-505,7; -69,40	0,0002
Woche (ENB-006-09) 12	12	22,117 (19,241)	17,85	5,30; 77,10	12	-189,758 (127,929)	-171,45	-504,0; -56,20	0,0003
Woche (ENB-006-09) 18	1	19,600 (NA)	19,60	19,60; 19,60	1	-247,400 (NA)	-247,40	-247,4; -247,4	NA
Woche 24	12	47,342 (23,265)	52,05	15,90; 81,20	12	-164,533	-147,30	-463,0; -19,20	0,0007

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur Baseline				
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	p-Wert
(ENB-006-09)						(121,484)			
Woche (ENB-008-10) 36	12	39,567 (26,334)	42,45	10,30; 92,60	12	-172,308 (114,113)	-147,75	-434,4; -32,10	0,0003
Woche (ENB-008-10) 48	11	36,717 (25,919)	25,10	7,29; 89,60	11	-186,755 (133,608)	-179,70	-501,9; -20,20	0,0009
Woche (ENB-008-10) 60	10	23,491 (15,148)	19,05	7,91; 54,30	10	-144,759 (70,409)	-132,05	-251,4; -65,30	0,0001
Woche (ENB-008-10) 72	11	32,388 (26,159)	20,50	6,17; 75,80	11	-189,657 (132,682)	-144,83	-503,1; -63,80	0,0008
Woche (ENB-008-10) 96	12	58,950 (25,385)	62,30	19,90; 102,00	12	-152,925 (122,838)	-134,00	-464,3; -11,20	0,0012
Woche (ENB-008-10) 120	11	31,582 (13,292)	27,40	18,10; 62,60	11	-179,736 (132,359)	-132,10	-487,4; -48,80	0,0011
Woche (ENB-008-10) 144	8	29,925 (21,694)	22,85	11,20; 74,20	8	-198,363 (152,817)	-175,45	-515,8; -50,90	0,0079
Woche (ENB-008-10) 168	8	24,400 (12,254)	21,10	12,80; 52,00	8	-146,438 (85,168)	-121,10	-305,0; -57,60	0,0018
Woche (ENB-008-10) 192	11	17,633 (9,706)	16,90	5,52; 37,20	11	-204,413 (132,351)	-206,20	-509,8; -59,20	0,0004
Woche (ENB-008-10) 216	12	18,157 (8,519)	16,50	7,18; 34,70	12	-193,718 (135,818)	-172,50	-513,4; -51,00	0,0004
Woche (ENB-008-10) 240	12	20,088 (11,956)	15,00	8,86; 50,70	12	-191,787 (133,161)	-169,95	-516,4; -55,00	0,0004
Woche (ENB-008-10) 264	12	13,304 (9,364)	10,45	2,96; 37,80	12	-198,571 (133,296)	-174,37	-518,4; -61,60	0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter PPI/PLP	Rohwerte				Veränderung zur Baseline				
	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	n	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max	p-Wert
Woche (ENB-008-10) 288	11	14,118 (8,143)	12,90	5,87; 32,30	11	-209,355 (134,946)	-205,10	-519,2; -63,30	0,0004
Woche (ENB-008-10) 312	12	15,383 (8,160)	13,70	6,89; 35,90	12	-196,492 (134,941)	-173,44	-520,1; -59,20	0,0004
Woche (ENB-008-10) 336	12	24,633 (12,263)	26,15	6,66; 41,60	12	-187,242 (136,889)	-173,45	-520,3; -42,70	0,0006

Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.

Der Normbereich der Plasma-PPI-Konzentration beträgt 0,75 – 5,71 µM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 5,74 – 61,16 ng/mL.

Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test für eine Stichprobe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Baseline der Studie ENB-006-09 reichten die Plasma-PPi-Konzentrationen der Patienten von 3,74 bis 6,96 μM (siehe Tabelle 4-243). Im Mittel lag die Plasma-PPi-Konzentration bei 5,01 μM (SD = 0,97, Median = 4,86) und damit am oberen Ende des Normbereichs. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu fast allen Messzeitpunkten eine statistisch signifikante Reduktion der Plasma-PPi-Konzentration im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt war die mittlere Plasma-PPi-Konzentration im Vergleich zur Baseline um $-1,97 \mu\text{M}$ gesunken (SD = 1,01, Median = $-2,13$) und lag mit durchschnittlich 2,92 μM (SD = 0,94, Median = 2,92) im mittleren Normbereich.

Die Plasma-PLP-Konzentrationen der Patienten zur Baseline der Studie ENB-006-09 reichten von 76,2 bis 527,0 ng/mL (siehe Tabelle 4-243). Die durchschnittliche Plasma-PLP-Konzentration lag bei 214,42 ng/mL (SD = 126,61, Median = 218,00) und war damit 3,5mal so hoch wie die obere Normgrenze. Im Verlauf der AA-Behandlung war zu allen Messzeitpunkten eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Zum letzten Post-Baseline-Zeitpunkt in Woche 336 war die Plasma-PLP-Konzentration im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich $-187,24 \text{ ng/mL}$ gesunken (SD = 136,89, Median = $-173,45$) und lag mit durchschnittlich 24,63 ng/mL (SD = 12,26, Median = 26,15) im Normbereich.

Insgesamt war unter der Therapie mit AA eine Reduktion der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentration bis in den mittleren Normbereich zu beobachten. Diese Ergebnisse sprechen ebenfalls für die biologische Wirksamkeit von AA.

EmPATHY

PLP-Konzentration

Tabelle 4-244: Ergebnisse für die Verringerung der Plasma-PLP-Konzentration der Patienten – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
PLP-Konzentration (ng/ml)			
Baseline	n	12	10
	Mittelwert (SD)	451,38 (390,04)	378,06 (289,15)
	Median (Min; Max)	286,00 (7,6; 1365,0)	286,00 (7,6; 931,0)
3 Monate	n	2	–
	Mittelwert (SD)	6,95 (7,42)	–
	Median (Min; Max)	6,95 (1,7; 12,2)	–
	p-Wert ^a	–	–
6 Monate	n	3	–
	Mittelwert (SD)	7,20 (1,21)	–
	Median (Min; Max)	7,40 (5,9; 8,3)	–
	p-Wert ^a	–	–
12 Monate	n	12	10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
	Mittelwert (SD)	22,80 (25,47)	22,59 (27,14)
	Median (Min; Max)	8,50 (1,6; 79,1)	8,50 (1,6; 79,1)
	p-Wert ^a	–	0,0051

Der Normbereich für die PLP-Konzentration liegt zwischen 5-30 ng/ml.
a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.

In Tabelle 4-244 ist die PLP-Konzentration der Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl alle Patienten als auch nur die Patienten gezeigt, für die es zu allen Visiten Daten gab. Die Veränderung in der PLP-Konzentration von den Visiten zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Die PLP-Konzentration lag zur Baseline bei allen Patienten durchschnittlich bei 451,38 ng/ml (SD = 390,04 ng/ml, Median = 286,00 ng/ml) und damit deutlich über der oberen Grenze des normalen Bereichs gesunder Menschen von 5-30 ng/ml. Bereits zu Monat 3 verringerte sich die durchschnittliche PLP-Konzentration aller Patienten unter der Behandlung mit AA deutlich auf 6,95 ng/ml (SD = 7,42 ng/ml, Median = 6,95 ng/ml) und lag damit im Normbereich. Zu Monat 6 blieb die PLP-Konzentration mit 7,20 ng/ml (SD = 1,21 ng/ml, Median = 7,40 ng/ml) nahezu konstant niedrig. Aufgrund der kleinen Patientenzahl mit Daten zu Monat 3 bzw. Monat 6 der Behandlung mit AA (n = 2 bzw. n = 3) konnte kein statistischer Vergleich der PLP-Konzentrationen mit den Werten zur Baseline durchgeführt werden. Mit durchschnittlich 22,80 ng/ml (SD = 25,47 ng/ml, Median = 8,50 ng/ml) lag die PLP-Konzentration auch zu Monat 12 im Normbereich. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den Patienten, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Dabei waren die zu Monat 12 gemessenen PLP-Konzentrationen statistisch signifikant niedriger als die Werte zur Baseline PLP-Konzentration (p = 0,0051). Somit konnte unter der Behandlung mit AA eine signifikante und anhaltende Verringerung der PLP-Konzentration der Patienten auf im Normbereich liegende Werte festgestellt werden, was einen Hinweis auf die Wirksamkeit der Therapie auch von laborchemischer Seite darstellt.

4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-245: Operationalisierung von Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALX-HPP-501	<u>Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0</u> Der PedsQL ist ein standardisierter Fragebogen, der genutzt wird, um die durch den Patienten bzw. Elternteil/Vormund wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten. In dem Register ALX-HPP-501 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten zwischen 2 und 18 Jahren zur Baseline und der letzten Messung mit dem PedsQL bewertet. Dabei wurde jeweils die Version des Fremdbereichs durch einen Elternteil verwendet. Dazu

wurden die Patienten in 4 verschiedene Altersgruppen eingeteilt:

- Alter 2-4: Der Fragebogen bestand aus 21 Items aus 4 Bereichen:
 - Physische Funktion (8 Items)
 - Emotionale Funktion (5 Items)
 - Soziale Funktion (5 Items)
 - Schulische Funktion (3 Items)
- Alter 5-7, 8-12 und 13-18: Der Fragebogen bestand aus 23 Items aus 4 Bereichen:
 - Physische Funktion (8 Items)
 - Emotionale Funktion (5 Items)
 - Soziale Funktion (5 Items)
 - Schulische Funktion (5 Items)

Jedes Item wurde auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) bewertet. Höhere Werte zeigen dabei eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

Die Rohwerte wurden für die Auswertung umgekehrt und in eine Skala von 0-100 transformiert. Höhere Werte indizierten somit eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Skalenwerte wurden jeweils als die Summe der entsprechenden Items berechnet. Wenn mehr als 50 % der Items fehlten, wurde der jeweilige Skalenwert nicht berechnet. Wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden, wurde für fehlende Items der Mittelwert aller beantworteten Items der jeweiligen Skala imputiert.

Außerdem wurden die folgenden zusammenfassenden Scores ermittelt:

- Psychosoziale Funktion: Mittelwert der Skalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion
- Gesamtwert: Mittelwert aller Items

Für die Version des Selbstberichts der Kinder wurde anhand einer gesunden Stichprobe eine Veränderung im Gesamtwert um 4,4 Punkte als MCID ermittelt. Für den Bericht der Eltern wurde als MCID eine Veränderung im Gesamtwert von 4,5 Punkten berichtet (137). Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde mittels verteilungsbasierter Verfahren für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten beschrieben (122).

Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese wurden anhand eines statistischen Ansatzes die MCID für die PedsQL-Skalen des Eltern- bzw. Kinderfragebogens für einen großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID bestimmt (123):

- Emotionale Funktion: 10,5 Punkte (Elternfragebogen) bzw. 19,3 Punkte (Kinderfragebogen);
- Physische Funktion: 12,7 Punkte (Elternfragebogen) bzw. 14,1 Punkte (Kinderfragebogen);
- Schulische Funktion: 18,3 Punkte (Elternfragebogen) bzw. 12,3 Punkte (Kinderfragebogen);
- Soziale Funktion: 12,8 Punkte (Elternfragebogen) bzw. 16,8 Punkte (Kinderfragebogen).

Short Form Health Survey, 36-item (SF-36) v2

Der SF-36 (v2) ist ein Fragebogen zur allgemeinen Gesundheit und enthält 36 Fragen aus 8 Bereichen:

- Allgemeine Gesundheit:
 - Item 1: 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (hervorragend), 2 (sehr gut), 3 (gut), 4 (ausreichend) und 5 (schlecht)
 - Item 11: 4 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (definitiv zutreffend), 2 (größtenteils zutreffend), 3 (weiß ich nicht), 4 (größtenteils zutreffend) und 5 (definitiv nicht zutreffend)
- Physische Funktion:

- Item 3: 10 Fragen mit 3-Punkte-Likert-Skala mit 1 (Ja, sehr eingeschränkt), 2 (Ja, leicht eingeschränkt) und 3 (Nein, keinerlei Einschränkung)
- Physische Rollenfunktion
 - Item 4: 4 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (die ganze Zeit), 2 (die meiste Zeit), 3 (manchmal), 4 (selten) und 5 (zu keiner Zeit)
- Emotionale Rollenfunktion
 - Item 5: 3 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (die ganze Zeit), 2 (die meiste Zeit), 3 (manchmal), 4 (selten) und 5 (zu keiner Zeit)
- Soziale Funktion
 - Item 6: 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig), 4 (ziemlich viel) und 5 (extrem)
 - Item 10: 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (die ganze Zeit), 2 (die meiste Zeit), 3 (manchmal), 4 (selten) und 5 (zu keiner Zeit)
- Körperliche Schmerzen
 - Item 7 und 8: 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig), 4 (ziemlich viel) und 5 (extrem)
- Vitalität
 - Item 9 (Fragen a, e, g und i): Jeder der 4 Fragen hat eine 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (die ganze Zeit), 2 (die meiste Zeit), 3 (manchmal), 4 (selten) und 5 (zu keiner Zeit)
- Mentale Gesundheit
 - Item 9 (Fragen b, c, d, f und h): Jeder der 5 Fragen hat eine 5-Punkte-Likert-Skala mit 1 (die ganze Zeit), 2 (die meiste Zeit), 3 (manchmal), 4 (selten) und 5 (zu keiner Zeit)

Jeder der 8 Skalenwerte ist die Summe der insgesamt 36 Itemwerte. Manche Items müssen für die Berechnung der Skalenwerte rekodiert werden, sodass höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Die Skalenwerte wurden nur berechnet, wenn mindestens die Hälfte der entsprechenden Items beantwortet wurden. Bei fehlenden Items wurde nach der Rekodierung der Items der Mittelwert aller beantworteten Items der jeweiligen Domäne imputiert. Wenn mehr als die Hälfte der Items einer Skala nicht beantwortet wurden, wurde keine Imputation vorgenommen und der Skalenwert wurde nicht berechnet.

Nach der Rekodierung und Imputation wurden alle Skalenwerte in eine Skala von 0-100 wie folgt transformiert:

Transformierter Skalenwert = $100 * (\text{tatsächlicher rekodierter Wert} - \text{kleinstmöglicher rekodierter Wert}) / (\text{höchstmöglicher rekodierter Wert} - \text{kleinstmöglicher rekodierter Wert})$

Anschließend wurde jeder Skalenwert zunächst mittels z-Transformation standardisiert und schließlich in einen Norm-basierten Wert mittels T-Transformation transformiert mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Die Skalenwerte der 8 Bereiche ergeben ein Profil der funktionellen Gesundheit und des Wohlbefindens des Patienten.

Nach der z-Transformation der Skalenwerte wurden diese jeweils als gewichtete Summe aller Skalenwerte mit jeweils unterschiedlichen Gewichten zu folgenden zusammenfassenden Komponentenwerten aggregiert:

- Mentaler Komponentenwert (MCS)
- Physischer Komponentenwert (PCS)

Die Komponentenwerte wurden nur berechnet, wenn alle 8 SF-36-Skalenwerte verfügbar waren. Auch die Komponentenwerte wurden in Norm-basierte Werte transformiert.

EmPATHY SF-36

Y

Der SF-36 wurde in der EmPATHY-Studie so erhoben, wie es für das Register ALX-HPP-501 beschrieben wurde.

Der Fragebogen wurde zur Baseline sowie zu Monat 3, 6 und 12 erhoben. Die Komponenten- sowie Skalenwerte wurden deskriptiv ausgewertet und die Veränderung der Werte relativ zur Baseline wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben statistisch getestet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)

PedsQL

Globale Patienten von 2 bis 18 Jahren

Tabelle 4-246: Lebensqualität anhand des PedsQL (Elternfragebogen) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Gesamtwert				
Baseline	–	–	–	0,0264
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	79,38 (16,20)	80,43 (16,22)	65,43 (7,75)	–
Median (Min; Max)	82,19 (30,78; 100,00)	83,59 (30,78; 100,00)	65,55 (55,94; 74,69)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3292
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	80,61 (16,32)	81,04 (16,54)	74,88 (13,61)	–
Median (Min; Max)	82,19 (33,59; 100,00)	83,13 (33,59; 100,00)	75,86 (57,50; 90,31)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,1562
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	1,23 (11,33)	0,61 (10,58)	9,45 (18,90)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	2,50 (-31,72; 23,28)	2,50 (-31,72; 18,28)	15,86 (-17,19; 23,28)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	1,41 (0,77)	1,38 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,21 (0,22; 3,73)	1,15 (0,22; 3,73)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Physische Funktion				
Baseline	–	–	–	0,0111
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	80,37 (19,62)	82,09 (18,97)	55,47 (10,32)	–
Median (Min; Max)	87,50 (15,63; 100,00)	87,50 (15,63; 100,00)	54,69 (43,75; 68,75)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,5760
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	81,94 (19,28)	81,93 (19,86)	82,03 (8,22)	–
Median (Min; Max)	90,63 (21,88; 100,00)	90,63 (21,88; 100,00)	79,69 (75,00; 93,75)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,0077
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	1,56 (15,52)	-0,16 (13,92)	26,56 (18,13)	–
Median (Min; Max)	0,00 (-37,50; 50,00)	0,00 (-37,50; 34,37)	25,00 (6,25; 50,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0988
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	1,44 (0,79)	1,41 (0,81)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,23 (0,22; 3,73)	1,15 (0,22; 3,73)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Psychosoziale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,0775
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	79,09 (16,32)	79,87 (16,58)	68,75 (7,12)	–
Median (Min; Max)	83,33 (30,00; 100,00)	85,00 (30,00; 100,00)	69,17 (60,00; 76,67)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,2519
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	80,02 (16,86)	80,59 (16,87)	72,50 (17,02)	–
Median (Min; Max)	83,33 (33,33; 100,00)	85,00 (33,33; 100,00)	72,50 (51,67; 93,33)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,4104
n	57	53	4	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	0,93 (12,01)	0,71 (11,44)	3,75 (20,34)	–
Median (Min; Max)	3,33 (–35,00; 22,77)	3,33 (–35,00; 22,77)	9,17 (–25,00; 21,66)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0829
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	1,41 (0,77)	1,38 (0,78)	1,89 (0,45)	–
Median (Min; Max)	1,21 (0,22; 3,73)	1,15 (0,22; 3,73)	2,05 (1,25; 2,21)	–
Emotionale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,2595
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	75,00 (20,08)	75,60 (20,35)	66,25 (14,93)	–
Median (Min; Max)	80,00 (15,00; 100,00)	80,00 (15,00; 100,00)	65,00 (50,00; 85,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,9198
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	76,85 (20,81)	76,72 (20,93)	78,75 (21,75)	–
Median (Min; Max)	75,00 (15,00; 100,00)	75,00 (15,00; 100,00)	82,50 (50,00; 100,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,4302
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	1,85 (17,56)	1,12 (16,65)	12,50 (29,01)	–
Median (Min; Max)	5,00 (–45,00; 50,00)	5,00 (–45,00; 35,00)	10,00 (–20,00; 50,00)	–
Soziale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,0268
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	82,90 (19,09)	84,31 (18,60)	62,50 (15,55)	–
Median (Min; Max)	90,00 (25,00; 100,00)	90,00 (25,00; 100,00)	62,50 (45,00; 80,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,1146
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	83,47 (18,66)	84,48 (18,18)	68,75 (22,13)	–
Median (Min; Max)	90,00 (30,00; 100,00)	90,00 (30,00; 100,00)	70,00 (45,00; 90,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,3963
n	62	58	4	–
Mittelwert (SD)	0,56 (14,52)	0,17 (13,83)	6,25 (24,62)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–40,00; 35,00)	0,00 (–40,00; 35,00)	7,50 (–25,00; 35,00)	–

Variable	Gesamt N = 209	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 145	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 64	p-Wert ^a
Schulische Funktion				
Baseline	–	–	–	0,4726
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	80,00 (18,78)	80,19 (19,26)	77,50 (11,90)	–
Median (Min; Max)	85,00 (40,00; 100,00)	85,00 (40,00; 100,00)	77,50 (65,00; 90,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,2484
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	79,80 (18,36)	80,53 (18,35)	70,00 (17,80)	–
Median (Min; Max)	85,00 (35,00; 100,00)	85,00 (35,00; 100,00)	65,00 (55,00; 95,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,3172
n	57	53	4	–
Mittelwert (SD)	–0,20 (14,88)	0,35 (14,74)	–7,50 (17,08)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–45,00; 28,33)	0,00 (–45,00; 28,33)	–5,00 (–30,00; 10,00)	–
Die Werte des PedsQL reichen von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt.				
Für den PedsQL-Gesamtwert wurde für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung eine MCID von 4,5 Punkten ermittelt. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten ermittelt. Für Kinder mit Zerebralparese wurden für die PedsQL-Skalen basierend auf einer großen Effektstärke folgende MCID ermittelt: Emotionale Funktion: 10,5 Punkte, Physische Funktion: 12,7 Punkte, Schulische Funktion: 12,3 Punkte, Soziale Funktion: 12,8 Punkte.				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				

In Tabelle 4-246 ist die anhand des PedsQL für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte des PedsQL reichen von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt.

Zur Baseline betrug der Gesamtwert der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen im Mittel 65,4 (SD = 7,8, Median = 65,6) Punkte. Der mittlere Gesamtwert der niemals mit AA behandelten Patienten lag bei 80,4 (SD = 16,2, Median = 83,6) Punkten. Somit wiesen die mit AA behandelten Patienten zur Baseline eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die niemals mit AA behandelten Patienten auf (p = 0,0264). Bis zur letzten Messung verbesserte sich der Gesamtwert der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen um durchschnittlich 9,5 (SD = 18,9, Median = 15,9) Punkte, während bei den niemals mit AA behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung des Gesamtwertes um durchschnittlich 0,6 (SD = 10,6, Median = 2,5) Punkte zu beobachten war. Damit war bei den

mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten, die im Durchschnitt deutlich größer war als die für die Allgemeinbevölkerung definierte MCID von 4,5 Punkten sowie die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,5 Punkten. Zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren PedsQL-Gesamtwert von 74,9 (SD = 13,6, Median = 75,9) Punkten annähernd das Niveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, niemals mit AA behandelten Patienten.

Ähnliche Ergebnisse wurden im Hinblick auf die physische Funktion der Patienten erzielt. Auch hier wiesen die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert von 55,5 (SD = 10,3, Median = 54,7) Punkten zur Baseline ein signifikant geringeres Funktionsniveau auf als die niemals mit AA behandelten Patienten mit einem mittleren Skalenwert von 82,1 (SD = 19,0, Median = 87,5) Punkten ($p = 0,0111$). Bis zur letzten Messung verbesserte sich der Gesamtwert der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen um durchschnittlich 26,6 (SD = 18,1, Median = 25,0) Punkte, während bei den niemals mit AA behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes Physische Funktion um durchschnittlich $-0,2$ (SD = 13,9, Median = 0,0) Punkte zu beobachten war. Die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war signifikant größer als die bei den niemals mit AA behandelten Patienten beobachtete Veränderung ($p = 0,0077$) und lag zudem deutlich über der für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelten MCID von 6,7 Punkten als auch über der für Kinder mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 12,7 Punkten. Mit einem mittleren Skalenwert von 82,0 (SD = 8,2, Median = 79,7) Punkten erreichten die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zur letzten Messung das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, niemals mit AA behandelten Patienten.

Auch im Bereich der psychosozialen Funktion, die durch den Mittelwert der Skalen emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion definiert ist, zeigten die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert von 68,8 (SD = 7,1, Median = 69,2) Punkten zur Baseline eine stärkere Beeinträchtigung als die niemals mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert von 79,9 (SD = 16,6, Median = 85,0) Punkten ($p = 0,0775$). Dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen war vor allem auf das signifikant geringere soziale Funktionsniveau der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zur Baseline zurückzuführen ($p = 0,0268$). Der mittlere Skalenwert Soziale Funktion der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen betrug zur Baseline 62,5 (SD = 15,6, Median = 62,5) Punkte, während die niemals mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen einen mittleren Skalenwert von 84,3 (SD = 18,6, Median = 90,0) erreichten. Zur letzten Messung waren in beiden Patientengruppen mit einer durchschnittlichen Veränderung der Skalenwerte um 3,8 (SD = 20,3, Median = 9,2) Punkte bzw. 0,7 (SD = 11,4, Median = 3,3) Punkte im Vergleich zur Baseline nur kleine Veränderungen des psychosozialen Funktionsniveaus zu beobachten.

Im Gegensatz dazu verbesserte sich bei den mit AA behandelten Patienten der Wert der Skala emotionale Funktion von der Baseline bis zur letzten Messung von durchschnittlich 66,3 (SD = 14,9, Median = 65,0) Punkten auf 78,8 (SD = 21,8, Median = 82,5) Punkte. Mit einer mittleren Veränderung von 12,5 (SD = 29,0, Median = 10,0) Punkten war bei den mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion zu

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

beobachten, die größer war als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten betrug der Skalenwert zur Baseline im Mittel 75,6 (SD = 20,4, Median = 80,0) Punkte und veränderte sich bis zur letzten Messung geringfügig um durchschnittlich 1,1 (SD = 16,7, Median = 5,0) Punkte.

Europäische Patienten von 2 bis 18 Jahren

Tabelle 4-247: Lebensqualität anhand des PedsQL (Elternfragebogen) für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten von 2 bis 18 Jahren in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Gesamtwert				
Baseline	–	–	–	0,0772
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	78,46 (17,85)	79,86 (18,12)	65,89 (9,43)	–
Median (Min; Max)	82,04 (30,78; 100,00)	83,54 (30,78, 100,00)	67,03 (55,94, 74,69)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,5612
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	78,71 (18,44)	79,08 (18,89)	75,42 (16,61)	–
Median (Min; Max)	82,04 (33,59; 98,75)	82,19 (33,59, 98,75)	78,44 (57,50, 90,31)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,2633
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,25 (12,87)	–0,78 (11,51)	9,53 (23,14)	–
Median (Min; Max)	2,50 (–31,72; 23,28)	2,50 (–31,72, 16,31)	22,50 (–17,19, 23,28)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1879
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	1,56 (0,92)	1,50 (0,95)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 3,73)	1,21 (0,27, 3,73)	2,21 (1,90, 2,21)	–
Physische Funktion				
Baseline	–	–	–	0,0316
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	81,01 (19,55)	83,68 (18,25)	55,21 (12,63)	–
Median (Min; Max)	87,50 (28,13; 100,00)	87,50 (28,13, 100,00)	53,13 (43,75, 68,75)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,7712
n	32	29	3	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	82,30 (18,14)	82,19 (18,91)	83,33 (9,55)	–
Median (Min; Max)	89,07 (34,38; 100,00)	90,63 (34,38, 100,00)	81,25 (75,00, 93,75)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,0281
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	1,28 (16,08)	–1,49 (12,92)	28,12 (21,88)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–37,50; 50,00)	0,00 (–37,50, 18,75)	28,12 (6,25, 50,00)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1743
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	1,55 (0,91)	1,50 (0,93)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 3,73)	1,21 (0,27, 3,73)	2,21 (1,90, 2,21)	–
Psychosoziale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,1989
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	77,65 (18,13)	78,56 (18,77)	69,45 (8,55)	–
Median (Min; Max)	80,00 (30,00; 100,00)	82,22 (30,00, 100,00)	71,67 (60,00, 76,67)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,5836
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	77,63 (19,50)	78,17 (19,69)	72,78 (20,84)	–
Median (Min; Max)	81,67 (33,33; 98,33)	83,33 (33,33, 98,33)	73,33 (51,67, 93,33)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,4129
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	–0,02 (13,24)	–0,39 (12,10)	3,33 (24,89)	–
Median (Min; Max)	3,33 (–35,00; 22,77)	3,33 (–35,00, 22,77)	13,33 (–25,00, 21,66)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,1879
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	1,56 (0,92)	1,50 (0,95)	2,10 (0,18)	–
Median (Min; Max)	1,26 (0,27; 3,73)	1,21 (0,27, 3,73)	2,21 (1,90, 2,21)	–
Emotionale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,1817
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	72,66 (21,78)	73,97 (22,34)	60,00 (10,00)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	72,50 (15,00; 100,00)	75,00 (15,00, 100,00)	60,00 (50,00, 70,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,9742
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	73,28 (23,95)	73,10 (24,29)	75,00 (25,00)	–
Median (Min; Max)	75,00 (15,00; 100,00)	75,00 (15,00, 100,00)	75,00 (50,00, 100,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,3354
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	0,63 (20,27)	–0,86 (18,52)	15,00 (35,00)	–
Median (Min; Max)	5,00 (–45,00; 50,00)	5,00 (–45,00, 25,00)	15,00 (–20,00, 50,00)	–
Soziale Funktion				
Baseline	–	–	–	0,1029
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	82,50 (19,80)	83,97 (19,97)	68,33 (12,58)	–
Median (Min; Max)	90,00 (25,00; 100,00)	90,00 (25,00, 100,00)	70,00 (55,00, 80,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3926
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	82,66 (20,52)	83,62 (20,31)	73,33 (24,66)	–
Median (Min; Max)	85,00 (30,00; 100,00)	85,00 (30,00, 100,00)	85,00 (45,00, 90,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,6968
n	32	29	3	–
Mittelwert (SD)	0,16 (14,11)	–0,34 (12,39)	5,00 (30,00)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–40,00; 35,00)	0,00 (–40,00, 20,00)	5,00 (–25,00, 35,00)	–
Schulische Funktion				
Baseline	–	–	–	0,8095
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	78,44 (18,82)	78,27 (19,52)	80,00 (13,23)	–
Median (Min; Max)	85,00 (40,00; 100,00)	85,00 (40,00, 100,00)	85,00 (65,00, 90,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,4280
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	78,56 (18,68)	79,51 (18,52)	70,00 (21,79)	–

Variable	Gesamt N = 92	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 70	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 22	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	85,00 (35,00; 100,00)	85,00 (35,00, 100,00)	60,00 (55,00, 95,00)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,2719
n	30	27	3	–
Mittelwert (SD)	0,11 (16,06)	1,23 (15,62)	–10,00 (20,00)	–
Median (Min; Max)	5,00 (–45,00; 28,33)	5,00 (–45,00, 28,33)	–10,00 (–30,00, 10,00)	–

Die Werte des PedsQL reichen von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt.

Für den PedsQL-Gesamtwert wurde für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung eine MCID von 4,5 Punkten ermittelt. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten ermittelt. Für Kinder mit Zerebralparese wurden für die PedsQL-Skalen basierend auf einer großen Effektstärke folgende MCID ermittelt: Emotionale Funktion: 10,5 Punkte, Physische Funktion: 12,7 Punkte, Schulische Funktion: 12,3 Punkte, Soziale Funktion: 12,8 Punkte.

a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.

b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.

In Tabelle 4-247 ist die anhand des PedsQL für die jemals mit AA behandelten und die niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die Werte des PedsQL reichen von 0-100, wobei ein höherer Wert jeweils eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt.

Zur Baseline betrug der Gesamtwert der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen im Mittel 65,9 (SD = 9,4, Median = 67,0) Punkte. Der mittlere Gesamtwert der niemals mit AA behandelten Patienten lag bei 79,9 (SD = 18,1, Median 83,5) Punkten. Somit wiesen auch in Europa die mit AA behandelten Patienten zur Baseline eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die niemals mit AA behandelten Patienten auf (p = 0,0772). Bis zur letzten Messung verbesserte sich der Gesamtwert der europäischen mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen (n = 3) um durchschnittlich 9,5 (SD = 23,1, Median 22,5) Punkte, während bei den niemals mit AA behandelten Patienten (n = 27) nur eine geringfügige Veränderung des Gesamtwertes um durchschnittlich –0,8 (SD = 11,5, Median = 2,5) Punkte zu beobachten war. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen in der Veränderung des PedsQL-Gesamtwertes relativ zur Baseline waren statistisch nicht signifikant. Dennoch erreichten auch die europäischen mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Gesamtwert von 75,4 (SD = 16,6, Median = 78,4) Punkten zur letzten Messung das Niveau der niemals mit AA behandelten Patienten (Mittelwert = 79,1, SD = 18,9, Median = 82,1) und wiesen damit eine deutlich verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zum Behandlungsbeginn auf. Auch hier war die bei den mit AA behandelten Patienten beobachtete Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich größer als die für gesunde

Kinder und Jugendliche bzw. für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie definierte MCID von 4,5 Punkten bzw. 3,5 Punkten und somit klinisch relevant.

Bei den europäischen Patienten wurden auch im Hinblick auf die physische Funktion der Patienten ähnliche Ergebnisse wie bei den globalen Patienten erzielt. Hier wiesen die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert von 55,2 (SD = 12,6, Median = 53,1) Punkten zur Baseline ein signifikant geringeres Funktionsniveau auf als die niemals mit AA behandelten Patienten mit einem mittleren Skalenwert von 83,7 (SD = 18,3, Median 87,5) Punkten ($p = 0,0316$). Bis zur letzten Messung verbesserte sich der Skalenwert der mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 28,1 (SD = 21,88, Median = 28,12) Punkte. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten war dagegen nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes Physische Funktion um durchschnittlich $-1,5$ (SD = 12,9, Median = 0,00) Punkte zu beobachten. Wie auch bei den globalen Patienten war die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion bei den europäischen Patienten signifikant größer als die bei den niemals mit AA behandelten Patienten beobachtete Veränderung ($p = 0,0281$) und lag ebenfalls deutlich über der bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelten MCID von 6,7 Punkten als auch über der für Kinder mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 12,7 Punkten. Mit einem mittleren Skalenwert von 83,3 (SD = 9,6, Median = 81,3) Punkten erreichten auch die europäischen mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zur letzten Messung das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, niemals mit AA behandelten Patienten.

Im Bereich der psychosozialen Funktion zeigten sich zur Baseline keine signifikanten Unterschiede zwischen den europäischen Patientengruppen. Dennoch wiesen auch hier die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert Soziale Funktion von 68,3 (SD = 12,6, Median = 70,0) Punkten ein geringeres soziales Funktionsniveau als die niemals mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen mit einem mittleren Skalenwert von 84,0 (SD = 20,0, Median = 90,0) Punkten auf. Auch bei den europäischen Patienten waren zur letzten Messung in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Baseline nur kleine Veränderungen des psychosozialen Funktionsniveaus zu beobachten. Nichtsdestotrotz zeigten auch die europäischen mit AA behandelten Patienten ($n = 3$) eine Verbesserung des Wertes der Skala emotionale Funktion von durchschnittlich 60,0 (SD = 10,0, Median = 60,0) Punkten zur Baseline auf 75,0 (SD = 25,0, Median = 75,0) Punkte. Wie auch bei den globalen Patienten war die mittlere Verbesserung von 15,0 (SD = 35,0, Median = 15,0) Punkten größer als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten und damit klinisch relevant. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten betrug der Skalenwert zur Baseline im Mittel 74,0 (SD = 22,3, Median = 75,0) Punkte und blieb mit einer durchschnittlichen Veränderung von $-0,9$ (SD = 18,5, Median = 5,0) Punkten bis zur letzten Messung nahezu konstant.

SF-36*Globale Patienten über 18 Jahre*

Tabelle 4-248: Lebensqualität anhand des SF-36 für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Globale Patienten

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Physischer Komponentenwert (PCS) ^c				
Baseline	–	–	–	0,0749
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	41,10 (11,31)	43,06 (11,06)	36,32 (10,79)	–
Median (Min; Max)	39,45 (17,87; 62,19)	44,22 (23,94; 62,19)	36,69 (17,87; 59,91)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3583
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	46,21 (11,76)	47,09 (12,06)	44,05 (11,07)	–
Median (Min; Max)	47,10 (19,77; 70,91)	47,10 (19,77; 70,91)	46,76 (25,31; 58,28)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,3304
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	5,11 (13,67)	4,03 (13,54)	7,72 (14,06)	–
Median (Min; Max)	2,06 (–28,96; 34,31)	0,87 (–28,96; 34,31)	8,63 (–18,61; 34,20)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0068
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,81)	1,16 (0,65)	1,95 (0,92)	–
Median (Min; Max)	1,30 (0,25; 3,32)	1,02 (0,25; 2,47)	1,57 (0,66; 3,32)	–
Mentaler Komponentenwert (MCS) ^c				
Baseline	–	–	–	0,6516
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	46,12 (10,84)	46,81 (9,95)	44,44 (12,96)	–
Median (Min; Max)	47,81 (21,53; 62,19)	48,74 (27,35; 60,83)	43,79 (21,53; 62,19)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,8105
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	47,27 (11,65)	47,25 (12,26)	47,32 (10,38)	–
Median (Min; Max)	50,41 (16,75; 62,31)	50,41 (16,75; 62,31)	49,21 (27,94; 61,44)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,4843
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	1,15 (13,45)	0,44 (13,01)	2,88 (14,77)	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	1,67 (-31,99; 27,09)	0,36 (-31,99; 27,09)	4,15 (-23,55; 25,14)	–
Zeit zwischen Messungen (Jahre)	–	–	–	0,0068
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	1,39 (0,81)	1,16 (0,65)	1,95 (0,92)	–
Median (Min; Max)	1,30 (0,25; 3,32)	1,02 (0,25; 2,47)	1,57 (0,66; 3,32)	–
Vitalität^c				
Baseline	–	–	–	0,1314
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	43,05 (11,03)	44,37 (10,94)	40,02 (10,94)	–
Median (Min; Max)	40,72 (28,83; 70,42)	43,69 (28,83; 67,45)	37,74 (28,83; 70,42)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,7351
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	45,81 (11,65)	46,20 (11,95)	44,91 (11,22)	–
Median (Min; Max)	45,18 (25,86; 70,42)	46,66 (25,86; 70,42)	43,69 (28,83; 64,48)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,1728
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	2,76 (12,44)	1,83 (12,73)	4,89 (11,83)	–
Median (Min; Max)	2,97 (-29,71; 35,65)	0,00 (-29,71; 35,65)	5,94 (-20,79; 26,74)	–
Physische Funktion^c				
Baseline	–	–	–	0,0630
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	42,71 (10,79)	44,54 (10,73)	38,52 (10,00)	–
Median (Min; Max)	44,15 (21,18; 57,54)	46,06 (21,18; 57,54)	36,49 (23,09; 57,54)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3210
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	47,11 (10,82)	48,01 (10,44)	45,04 (11,72)	–
Median (Min; Max)	47,97 (19,26; 57,54)	47,97 (19,26; 57,54)	47,97 (25,01; 57,54)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,5055
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	4,40 (12,63)	3,47 (13,14)	6,53 (11,44)	–
Median (Min; Max)	0,95 (-24,88; 36,36)	0,00 (-24,88; 36,36)	1,91 (-9,56; 32,53)	–
Körperliche Schmerzen^c				
Baseline	–	–	–	0,0187
n	56	39	17	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	41,06 (11,17)	43,40 (11,21)	35,70 (9,32)	–
Median (Min; Max)	38,21 (21,68; 62,00)	42,24 (26,52; 62,00)	34,18 (21,68; 62,00)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,3319
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	46,03 (11,84)	47,18 (12,36)	43,38 (10,40)	–
Median (Min; Max)	44,46 (21,68; 62,00)	46,68 (21,68; 62,00)	42,64 (25,71; 62,00)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,3942
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	4,97 (13,87)	3,78 (13,71)	7,68 (14,26)	–
Median (Min; Max)	4,03 (–40,32; 40,32)	0,80 (–40,32; 31,45)	4,84 (–15,73; 40,32)	–
Allgemeine Gesundheit ^c				
Baseline	–	–	–	0,1081
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	41,71 (12,11)	43,31 (11,95)	38,05 (12,00)	–
Median (Min; Max)	40,11 (21,33; 66,50)	43,68 (21,33; 65,07)	36,54 (21,33; 66,50)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,8242
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	45,88 (11,85)	46,05 (12,07)	45,49 (11,69)	–
Median (Min; Max)	48,43 (18,95; 66,50)	48,43 (21,33; 66,50)	48,43 (18,95; 65,07)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,1751
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	4,17 (13,26)	2,74 (13,21)	7,44 (13,18)	–
Median (Min; Max)	1,91 (–24,73; 36,61)	0,00 (–24,73; 34,23)	7,13 (–18,07; 36,61)	–
Physische Rollenfunktion ^c				
Baseline	–	–	–	0,1120
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	42,21 (11,68)	43,86 (11,74)	38,21 (10,85)	–
Median (Min; Max)	41,44 (21,23; 57,16)	41,44 (21,23; 57,16)	38,07 (21,23; 57,16)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,2606
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	45,48 (11,13)	46,39 (11,08)	43,26 (11,31)	–
Median (Min; Max)	48,17 (23,47; 57,16)	48,17 (25,72; 57,16)	44,81 (23,47; 57,16)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,7599
n	55	39	16	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
Mittelwert (SD)	3,27 (13,09)	2,53 (12,81)	5,05 (14,03)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–20,21; 35,93)	0,00 (–20,21; 29,20)	1,12 (–13,47; 35,93)	–
Emotionale Rollenfunktion ^c				
Baseline	–	–	–	0,4274
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	45,15 (11,87)	45,99 (11,11)	43,11 (13,72)	–
Median (Min; Max)	49,20 (14,39; 56,17)	49,20 (24,83; 56,17)	47,46 (14,39; 56,17)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,4709
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	46,23 (12,29)	46,62 (12,44)	45,29 (12,25)	–
Median (Min; Max)	52,69 (14,39; 56,17)	56,17 (14,39; 56,17)	49,20 (21,35; 56,17)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,6217
n	55	39	16	–
Mittelwert (SD)	1,08 (16,25)	0,63 (14,51)	2,18 (20,38)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–41,78; 38,30)	0,00 (–41,78; 31,34)	1,74 (–34,82; 38,30)	–
Soziale Funktion ^c				
Baseline	–	–	–	0,0206
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	42,12 (11,75)	44,61 (11,43)	36,40 (10,67)	–
Median (Min; Max)	39,80 (17,23; 57,34)	47,31 (22,25; 57,34)	37,29 (17,23; 57,34)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,6149
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	47,85 (10,55)	48,34 (10,36)	46,72 (11,19)	–
Median (Min; Max)	49,82 (22,25; 57,34)	52,33 (22,25; 57,34)	47,31 (27,26; 57,34)	–
Veränderung zur Baseline ^b	–	–	–	0,0633
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	5,73 (12,30)	3,73 (11,99)	10,32 (12,08)	–
Median (Min; Max)	0,00 (–20,05; 40,11)	0,00 (–20,05; 30,08)	5,02 (0,00; 40,11)	–
Mentale Gesundheit ^c				
Baseline	–	–	–	0,6761
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	46,66 (10,66)	47,04 (10,51)	45,79 (11,27)	–
Median (Min; Max)	48,25 (22,09; 63,95)	48,25 (22,09; 61,33)	45,64 (22,09; 63,95)	–
Letzte Messung	–	–	–	0,7756

Variable	Gesamt N = 180	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 113	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 67	p-Wert ^a
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	48,05 (11,38)	47,58 (11,76)	49,14 (10,74)	–
Median (Min; Max)	50,87 (22,09; 63,95)	50,87 (22,09; 63,95)	50,87 (24,71; 63,95)	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	0,5116
n	56	39	17	–
Mittelwert (SD)	1,39 (13,07)	0,54 (13,77)	3,35 (11,44)	–
Median (Min; Max)	2,61 (–36,63; 39,24)	2,61 (–36,63; 39,24)	2,61 (–15,70; 26,16)	–
Der Mittelwert (SD) der Skalenwerte des SF-36 gesunder Gleichaltriger beträgt 50 (±10).				
a: p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.				
b: Bei der Veränderung zur Baseline wurden nur Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Messung berücksichtigt.				
c: Veränderung zur Baseline wurde nur für Patienten aufgelistet, für die es Daten für die Baseline und die Nachfolgevizite gab				

In Tabelle 4-248 ist die anhand des SF-36 von den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten globalen Patienten über 18 Jahren berichtete Lebensqualität zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt. Die SF-36-Skalenwerte wurden in normierte Werte mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 transformiert.

Auch die erwachsenen mit AA behandelten Patienten zeigten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die niemals mit AA behandelten Patienten. So lag der mittlere physische Komponentenwert (PCS) bei 36,3 (SD = 10,8, Median = 36,7) Punkten und damit mehr als eine Standardabweichung, d.h. mehr als 10 Punkte, unterhalb des Normwertes von 50, während sich der Mittelwert der niemals mit AA behandelten Patienten mit 43,1 (SD = 11,1, Median = 44,2) Punkten im Normbereich befand ($p = 0,0749$). In beiden Patientengruppen waren bis zur letzten Messung Verbesserungen des PCS im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Mit einer durchschnittlichen Verbesserung um 7,7 (SD = 14,1, Median = 8,6) Punkte erreichten die mit AA behandelten Patienten zur letzten Messung einen mittleren PCS von 44,1 (SD = 11,1, Median = 46,8) Punkten und damit ein physisches Funktionsniveau im Normbereich, wie auch die niemals mit AA behandelten Patienten mit einem Mittelwert von 47,1 (SD = 12,1, Median = 47,1) Punkten.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit AA behandelten und niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten zeigten sich im Hinblick auf körperliche Schmerzen und die soziale Funktion. Hier lagen die mittleren Skalenwerte der mit AA behandelten Patienten zur Baseline bei 35,7 (SD = 9,3, Median = 34,2) Punkten bzw. 36,4 (SD = 10,7, Median = 37,3) Punkten und damit mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes. Die niemals mit AA behandelten Patienten wiesen dagegen mit mittleren Skalenwerten von 43,4 (SD = 11,2, Median = 42,2) Punkten bzw. 44,6 (SD = 11,4, Median = 47,3) Punkten ein im Normbereich liegendes Funktionsniveau auf. Diese Unterschiede zur Baseline zwischen den beiden

Patientengruppen waren statistisch signifikant ($p = 0,0187$ und $p = 0,0206$). Bis zur letzten Messung verbesserten sich die Skalenwerte der mit AA behandelten erwachsenen Patienten um durchschnittlich 7,7 (SD = 14,3, Median = 4,8) Punkte bzw. 10,3 (SD = 12,1, Median = 5,0) Punkte, sodass auch hier zur letzten Messung mit im Mittel 43,4 (SD = 10,4, Median = 42,6) Punkten bzw. 46,7 (SD = 11,2, Median = 47,3) Punkten ein normales Funktionsniveau erreicht wurde. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten waren zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline kleinere Verbesserungen der Skalenwerte um durchschnittlich 3,8 (SD = 13,7, Median = 0,8) Punkte bzw. 3,7 (SD = 12,0, Median = 0,0) Punkte zu beobachten. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen in der Veränderung der SF-36-Skalenwerte relativ zur Baseline waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,3942$ und $p = 0,0633$).

Auch in den Bereichen physische Funktion, physische Rollenfunktion und allgemeine Gesundheit lagen die mittleren Skalenwerte der mit AA behandelten erwachsenen Patienten mit 38,5 (SD = 10,0, Median = 36,5) Punkten, 38,2 (SD = 10,9, Median = 38,1) Punkten und 38,1 (SD = 12,0, Median = 36,5) Punkten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, was für eine Beeinträchtigung des Funktionsniveaus spricht. Bis zur letzten Messung hatten sich die mittleren Skalenwerte dieser Patienten auf 45,0 (SD = 11,7, Median = 48,0) Punkte, 43,3 (SD = 11,3, Median = 44,8) Punkte und 45,5 (SD = 11,7, Median = 48,4) Punkte verbessert, sodass die Patienten zur letzten Messung auch in diesen Bereichen ein normales Funktionsniveau aufwiesen.

Im mentalen Komponentenwert (MCS) sowie in den Bereichen mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion und Vitalität waren sowohl zur Baseline als auch zur letzten Messung keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festzustellen. Dabei lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte in beiden Patientengruppe bereits zur Baseline im Normbereich (d.h. im Bereich von 50 ± 10 Punkten), sodass bis zur letzten Messung jeweils nur kleine Veränderungen der mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte im Vergleich zur Baseline zu beobachten waren. Dennoch lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Veränderungen gegenüber Baseline unter Therapie mit AA zu allen Messzeitpunkten größer waren als unter BSC, auch wenn die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant waren.

Europäische Patienten über 18 Jahre

Tabelle 4-249: Lebensqualität anhand des SF-36 für jemals mit AA behandelte und niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelte Patienten über 18 Jahre in dem Register ALX-HPP-501 – Europäische Patienten

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Physischer Komponentenwert (PCS)^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	42,24 (12,58)	42,24 (12,58)	NA	–
Median (Min; Max)	39,45 (23,94; 62,19)	39,45 (23,94; 62,19)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	45,02 (12,29)	45,02 (12,29)	NA	–
Median (Min; Max)	44,87 (19,77; 61,42)	44,87 (19,77; 61,42)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	2,79 (12,66)	2,79 (12,66)	NA	–
Median (Min; Max)	–0,42 (–15,30; 33,03)	–0,42 (–15,30; 33,03)	NA	–
Zeit von der Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,33 (0,65)	1,33 (0,65)	NA	–
Median (Min; Max)	1,36 (0,41; 2,47)	1,36 (0,41; 2,47)	NA	–
Mentaler Komponentenwert (MCS)^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	46,04 (9,91)	46,04 (9,91)	NA	–
Median (Min; Max)	44,74 (27,35; 60,15)	44,74 (27,35; 60,15)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	47,58 (10,31)	47,58 (10,31)	NA	–
Median (Min; Max)	48,58 (28,37; 62,19)	48,58 (28,37; 62,19)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,54 (13,63)	1,54 (13,63)	NA	–
Median (Min; Max)	0,36 (–31,78; 27,09)	0,36 (–31,78; 27,09)	NA	–
Zeit von der Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,33 (0,65)	1,33 (0,65)	NA	–
Median (Min; Max)	1,36 (0,41; 2,47)	1,36 (0,41; 2,47)	NA	–
Vitalität^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	43,53 (12,19)	43,53 (12,19)	NA	–
Median (Min; Max)	40,72 (28,83; 67,45)	40,72 (28,83; 67,45)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	44,31 (12,93)	44,31 (12,93)	NA	–
Median (Min; Max)	40,72 (25,86; 70,42)	40,72 (25,86; 70,42)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	0,78 (14,35)	0,78 (14,35)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–29,71; 35,65)	0,00 (–29,71; 35,65)	NA	–
Physische Funktion^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	43,44 (11,61)	43,44 (11,61)	NA	–
Median (Min; Max)	46,06 (23,09; 57,54)	46,06 (23,09; 57,54)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	46,13 (11,99)	46,13 (11,99)	NA	–
Median (Min; Max)	47,97 (19,26; 57,54)	47,97 (19,26; 57,54)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	2,69 (13,83)	2,69 (13,83)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–24,88; 34,45)	0,00 (–24,88; 34,45)	NA	–
Körperliche Schmerzen^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	41,67 (11,61)	41,67 (11,61)	NA	–
Median (Min; Max)	38,61 (26,52; 62,00)	38,61 (26,52; 62,00)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	46,00 (11,71)	46,00 (11,71)	NA	–
Median (Min; Max)	42,64 (26,52; 62,00)	42,64 (26,52; 62,00)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	4,33 (12,52)	4,33 (12,52)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–20,16; 31,45)	0,00 (–20,16; 31,45)	NA	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Allgemeine Gesundheit^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	43,35 (13,91)	43,35 (13,91)	NA	–
Median (Min; Max)	43,68 (23,71; 65,07)	43,68 (23,71; 65,07)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	46,53 (12,49)	46,53 (12,49)	NA	–
Median (Min; Max)	43,68 (23,71; 66,50)	43,68 (23,71; 66,50)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	3,18 (12,31)	3,18 (12,31)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–17,59; 34,23)	0,00 (–17,59; 34,23)	NA	–
Physische Rollenfunktion^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	43,21 (12,61)	43,21 (12,61)	NA	–
Median (Min; Max)	41,44 (21,23; 57,16)	41,44 (21,23; 57,16)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	43,57 (11,63)	43,57 (11,63)	NA	–
Median (Min; Max)	43,68 (25,72; 57,16)	43,68 (25,72; 57,16)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	0,35 (12,93)	0,35 (12,93)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–20,21; 26,95)	0,00 (–20,21; 26,95)	NA	–
Emotionale Rollenfunktion^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	45,54 (12,03)	45,54 (12,03)	NA	–
Median (Min; Max)	52,69 (24,83; 56,17)	52,69 (24,83; 56,17)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	46,82 (11,72)	46,82 (11,72)	NA	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Gesamt N = 75	Niemals mit AA behandelte Patienten (ausschließlich BSC) N = 61	Jemals mit AA behandelte Patienten N = 14	p-Wert ^a
Median (Min; Max)	49,20 (14,39; 56,17)	49,20 (14,39; 56,17)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,28 (15,58)	1,28 (15,58)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–41,78; 31,34)	0,00 (–41,78; 31,34)	NA	–
Soziale Funktion^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	44,15 (12,75)	44,15 (12,75)	NA	–
Median (Min; Max)	42,30 (22,25; 57,34)	42,30 (22,25; 57,34)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	48,10 (9,49)	48,10 (9,49)	NA	–
Median (Min; Max)	47,31 (32,27; 57,34)	47,31 (32,27; 57,34)	NA	–
Veränderung zur Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	3,96 (13,22)	3,96 (13,22)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–20,05; 30,08)	0,00 (–20,05; 30,08)	NA	–
Mentale Gesundheit^b				
Baseline	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	45,50 (10,73)	45,50 (10,73)	NA	–
Median (Min; Max)	48,25 (22,09; 61,33)	48,25 (22,09; 61,33)	NA	–
Nachfolgevisite	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	47,29 (11,11)	47,29 (11,11)	NA	–
Median (Min; Max)	45,64 (27,32; 63,95)	45,64 (27,32; 63,95)	NA	–
Veränderung zur Baseline^b	–	–	–	NA
n	19	19	0	–
Mittelwert (SD)	1,79 (14,28)	1,79 (14,28)	NA	–
Median (Min; Max)	0,00 (–23,55; 39,24)	0,00 (–23,55; 39,24)	NA	–
Der Mittelwert (SD) der Skalenwerte des SF-36 gesunder Gleichaltriger beträgt 50 (±10).				
a: Der p-Wert basierte auf einem Wilcoxon Rangsummentest				
b: Veränderung zur Baseline wurde nur für Patienten aufgelistet, für die es Daten für die Baseline und die Nachfolgevisite gab				

In Tabelle 4-249 ist die anhand des SF-36 von den jemals mit AA behandelten und den niemals mit AA, ausschließlich nach BSC behandelten europäischen Patienten über 18 Jahren berichtete Lebensqualität zur Baseline und zur letzten Messung des Registers ALX-HPP-501 dargestellt.

Auch die niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten in Europa wiesen sowohl zur Baseline als auch zur letzten Messung Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich, d.h. im Bereich von 50 ± 10 Punkten, auf. Somit zeigten auch die europäischen niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten keine Beeinträchtigung der Lebensqualität. Von den europäischen mit AA behandelten Patienten lagen keine SF-36-Daten vor, sodass ein Vergleich der mit AA behandelten mit den niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten in Europa nicht möglich war.

Zusammenschau der Ergebnisse

Sowohl die globalen als auch die europäischen mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen wiesen zur Baseline eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die nicht mit AA und nach BSC behandelten Kinder und Jugendlichen auf, was sich insbesondere anhand des PedsQL-Gesamtwertes sowie im Hinblick auf die physische Funktion der Patienten zeigte. Unter der Behandlung mit AA verbesserte sich das Funktionsniveau der mit AA behandelten bis zur letzten Messung deutlich, während bei den nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur geringfügige Veränderungen zu beobachten waren. Dabei war die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten signifikant größer als die bei den nicht mit AA und ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachtete Veränderung ($p = 0,0077$ und $p = 0,0281$).

Bei den globalen Patienten zeigten auch die erwachsenen mit AA behandelten Patienten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die niemals mit AA behandelten Patienten. So lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte für PCS, Körperliche Schmerzen, Soziale Rollenfunktion, Physische Funktion, Physische Rollenfunktion und Allgemeine Gesundheit bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, während die nicht mit AA und nach BSC behandelten Patienten in allen Komponenten bzw. Skalen Werte im Normbereich aufwiesen. Bis zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten erwachsenen Patienten jedoch in allen zur Baseline beeinträchtigten Bereichen Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich und damit ein normales Funktionsniveau..

Auch die niemals mit AA behandelten erwachsenen Patienten in Europa wiesen sowohl zur Baseline als auch zur letzten Messung Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich auf. Ein Vergleich der mit AA behandelten mit den nicht mit AA, nach BSC behandelten erwachsenen Patienten in Europa war nicht möglich, da von den europäischen mit AA behandelten Patienten keine SF-36-Daten vorlagen.

EmPATHY**SF-36**

Tabelle 4-250: Lebensqualität der Patienten anhand des SF-36 im Zeitverlauf – EmPATHY

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
Physischer Komponentenwert (PCS)			
Baseline	n	11	9
	Mittelwert (SD)	23,37 (8,23)	25,67 (7,20)
	Median (Min; Max)	24,56 (11,93; 36,02)	25,55 (11,93; 36,02)
3 Monat	n	13	9
	Mittelwert (SD)	32,12 (10,78)	30,93 (9,53)
	Median (Min; Max)	29,80 (16,85; 47,35)	29,80 (16,85; 47,02)
	p-Wert ^a	0,0284	–
6 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	33,75 (12,09)	33,84 (13,11)
	Median (Min; Max)	35,13 (13,69; 53,02)	35,13 (13,69; 53,02)
	p-Wert ^a	0,0663	–
12 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	33,83 (12,29)	34,37 (11,88)
	Median (Min; Max)	33,32 (11,84; 49,48)	33,32 (11,84; 49,48)
	p-Wert ^a	0,0099	–
Mentaler Komponentenwert (MCS)			
Baseline	n	11	9
	Mittelwert (SD)	49,83 (13,54)	48,58 (14,53)
	Median (Min; Max)	53,11 (27,13; 67,82)	53,11 (27,13; 67,82)
3 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	47,72 (13,69)	51,53 (13,23)
	Median (Min; Max)	47,98 (21,94; 67,17)	56,60 (29,10; 67,17)
	p-Wert ^a	0,7989	–
6 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	55,09 (9,41)	56,44 (8,97)
	Median (Min; Max)	57,73 (37,63; 67,68)	58,36 (37,63; 67,68)
	p-Wert ^a	0,0663	–
12 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	52,81 (10,61)	50,50 (11,35)
	Median (Min; Max)	57,37 (33,91; 64,86)	56,22 (33,91; 64,86)
	p-Wert ^a	1,0000	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
Vitalität			
Baseline	n	13	10
	Mittelwert (SD)	37,69 (26,03)	40,50 (29,01)
	Median (Min; Max)	35,00 (0,00; 100,00)	35,00 (0,00; 100,00)
3 Monat	n	13	10
	Mittelwert (SD)	47,95 (19,98)	51,33 (19,51)
	Median (Min; Max)	50,00 (13,33; 80,00)	50,00 (13,33; 80,00)
	p-Wert ^a	0,0496	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	59,31 (18,98)	58,67 (20,89)
	Median (Min; Max)	62,50 (20,00; 95,00)	62,50 (20,00; 95,00)
	p-Wert ^a	0,0181	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	52,31 (20,27)	52,50 (20,85)
	Median (Min; Max)	50,00 (15,00; 90,00)	47,50 (15,00; 90,00)
	p-Wert ^a	0,0744	–
Physische Funktion			
Baseline	n	12	9
	Mittelwert (SD)	19,95 (21,15)	24,38 (22,22)
	Median (Min; Max)	15,00 (0,00; 65,00)	20,00 (0,00; 65,00)
3 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	41,54 (30,64)	39,44 (31,77)
	Median (Min; Max)	30,00 (0,00; 90,00)	25,00 (0,00; 90,00)
	p-Wert ^a	0,0167	–
6 Monate	n	12	9
	Mittelwert (SD)	50,28 (33,84)	49,69 (35,96)
	Median (Min; Max)	63,06 (0,00; 100,00)	65,00 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,0151	–
12 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	46,54 (31,52)	46,67 (30,62)
	Median (Min; Max)	40,00 (5,00; 90,00)	40,00 (5,00; 90,00)
	p-Wert ^a	0,0064	–
Körperliche Schmerzen			
Baseline	n	13	10
	Mittelwert (SD)	32,92 (30,39)	38,40 (32,42)
	Median (Min; Max)	22,00 (0,00; 100,00)	37,00 (0,00; 100,00)
3 Monate	n	13	10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
	Mittelwert (SD)	44,31 (24,19)	48,10 (25,48)
	Median (Min; Max)	42,00 (0,00; 100,00)	46,50 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,1727	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	51,33 (22,54)	53,40 (23,88)
	Median (Min; Max)	51,00 (12,00; 100,00)	51,00 (12,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,1727	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	51,69 (23,82)	53,90 (26,94)
	Median (Min; Max)	51,00 (12,00; 100,00)	62,00 (12,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,0112	–
Allgemeine Gesundheit			
Baseline	n	12	10
	Mittelwert (SD)	37,00 (14,05)	40,40 (11,91)
	Median (Min; Max)	37,50 (10,00; 62,00)	40,00 (20,00; 62,00)
3 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	42,31 (13,73)	46,00 (12,11)
	Median (Min; Max)	40,00 (15,00; 65,00)	51,00 (30,00; 65,00)
	p-Wert ^a	0,1130	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	52,02 (10,49)	53,10 (11,26)
	Median (Min; Max)	52,00 (35,00; 72,00)	54,50 (35,00; 72,00)
	p-Wert ^a	0,0123	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	47,38 (17,68)	50,70 (18,36)
	Median (Min; Max)	47,00 (20,00; 72,00)	56,00 (20,00; 72,00)
	p-Wert ^a	0,1062	–
Physische Rollenfunktion			
Baseline	n	13	10
	Mittelwert (SD)	23,08 (36,03)	30,00 (38,73)
	Median (Min; Max)	0,00 (0,00; 100,00)	25,00 (0,00; 100,00)
3 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	34,62 (37,55)	37,50 (37,73)
	Median (Min; Max)	25,00 (0,00; 100,00)	37,50 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,3340	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	52,08 (44,54)	55,00 (45,34)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
	Median (Min; Max)	62,50 (0,00; 100,00)	62,50 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,0715	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	46,15 (48,78)	50,00 (48,59)
	Median (Min; Max)	25,00 (0,00; 100,00)	50,00 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,2207	–
Emotionale Rollenfunktion			
Baseline	n	13	10
	Mittelwert (SD)	64,10 (44,02)	66,67 (44,44)
	Median (Min; Max)	100,00 (0,00; 100,00)	100,00 (0,00; 100,00)
3 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	51,28 (44,34)	63,33 (42,89)
	Median (Min; Max)	33,33 (0,00; 100,00)	83,33 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,4962	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	86,11 (33,21)	93,33 (21,08)
	Median (Min; Max)	100,00 (0,00; 100,00)	100,00 (33,33; 100,00)
	p-Wert ^a	0,1025	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	69,23 (44,02)	70,00 (42,89)
	Median (Min; Max)	100,00 (0,00; 100,00)	100,00 (0,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,9153	–
Soziale Funktion			
Baseline	n	13	9
	Mittelwert (SD)	62,50 (29,32)	72,22 (29,83)
	Median (Min; Max)	62,50 (25,00; 100,00)	75,00 (25,00; 100,00)
3 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	69,23 (26,82)	80,56 (23,48)
	Median (Min; Max)	75,00 (37,50; 100,00)	87,50 (37,50; 100,00)
	p-Wert ^a	0,2299	–
6 Monate	n	11	9
	Mittelwert (SD)	81,82 (22,61)	86,11 (19,21)
	Median (Min; Max)	87,50 (37,50; 100,00)	100,00 (50,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,0158	–
12 Monate	n	13	9
	Mittelwert (SD)	79,81 (22,56)	80,56 (22,63)
	Median (Min; Max)	87,50 (37,50; 100,00)	87,50 (37,50; 100,00)

Visite	Variable	Alle Patienten (N = 14)	Patienten mit Daten zu allen Visiten (N = 10)
	p-Wert ^a	0,1361	–
Mentale Gesundheit			
Baseline	n	13	10
	Mittelwert (SD)	62,31 (23,03)	59,60 (23,96)
	Median (Min; Max)	64,00 (20,00; 95,00)	66,00 (20,00; 88,00)
3 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	64,92 (19,67)	66,80 (18,48)
	Median (Min; Max)	68,00 (28,00; 92,00)	70,00 (28,00; 92,00)
	p-Wert ^a	0,3058	–
6 Monate	n	12	10
	Mittelwert (SD)	71,58 (15,58)	72,00 (15,78)
	Median (Min; Max)	72,00 (44,00; 100,00)	72,00 (44,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,1137	–
12 Monate	n	13	10
	Mittelwert (SD)	73,23 (22,47)	69,20 (23,93)
	Median (Min; Max)	84,00 (28,00; 100,00)	74,00 (28,00; 100,00)
	p-Wert ^a	0,0224	–
Die Werte reichen von 0-100, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Schmerzbelastung anzeigt. Der Mittelwert (Normwert) beträgt 50 mit einer Standardabweichung von 10. a: Der p-Wert wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben berechnet.			

In Tabelle 4-250 sind die Komponenten- und Skalenwerte des SF-36 der Patienten in der retrospektiven Phase der Studie EmPATHY dargestellt. Dabei wurden sowohl die Daten für alle Patienten als auch nur für die Patienten gezeigt, für die zu allen Visiten Daten vorlagen. Die Veränderung in den Komponenten- und Skalenwerten von den Visiten zur Baseline wurde nur für die Patienten statistisch getestet, für die es zu den entsprechenden Visiten Daten gab.

Für den physischen Komponentenwert (PCS) lag der mittlere Wert aller Patienten zur Baseline bei 23,37 (SD = 8,23, Median = 24,56) Punkten und damit mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Normwert von 50 Punkten. Zu Monat 3 stieg der mittlere Komponentenwert aller Patienten auf 32,12 (SD = 10,78, Median = 29,80) Punkte an und verbesserte sich zu Monat 6 und 12 weiter auf durchschnittlich 33,75 (SD = 12,09, Median = 35,13) Punkte bzw. 33,83 (SD = 12,29, Median = 33,32) Punkte. Damit hatte sich der mittlere PCS-Wert um etwa eine Standardabweichung verbessert und lag nach 6 sowie nach 12 Monaten Behandlung mit AA weniger als 2 Standardabweichungen unterhalb des Normwertes.

Die durchschnittlichen Skalenwerte der Vitalität, physischen Funktion, körperlichen Schmerzen und allgemeine Gesundheit aller Patienten lagen zur Baseline mit 37,69 (SD = 26,03, Median = 35,00) Punkten, 19,95 (SD = 21,15, Median = 15,00) Punkten, 32,92 (SD = 30,39, Median = 22,00) Punkten bzw. 37,00 (SD = 14,05, Median = 37,50)

Punkten etwa 2 bis 3 Standardabweichungen unter dem Normalwert von 50 Punkten. Bereits zu Monat 3 verbesserten sich die jeweiligen Skalenwerte aller Patienten unter der Behandlung mit AA im Mittel auf 47,95 (SD = 19,98, Median = 50,00) Punkte, 41,54 (SD = 30,64, Median = 30,00) Punkte, 44,31 (SD = 24,19, Median = 42,00) Punkte bzw. 42,31 (SD = 13,73, Median = 40,00) Punkte und lagen damit im Normbereich. Zu Monat 6 waren für die mittleren Skalenwerte mit 59,31 (SD = 18,98, Median = 62,50) Punkten, 50,28 (SD = 33,84, Median = 63,06) Punkten, 51,33 (SD = 22,54, Median = 51,00) Punkten bzw. 52,02 (SD = 10,49, Median = 52,00) Punkten weitere kleine Verbesserungen der Lebensqualität zu verzeichnen. Auch zu Monat 12 wiesen die Patienten mit durchschnittlich 52,31 (SD = 20,27, Median = 50,00) Punkten, 46,54 (SD = 31,52, Median = 40,00) Punkten, 51,69 (SD = 23,82, Median = 51,00) Punkten bzw. 47,38 (SD = 17,68, Median = 47,00) Punkten eine normale Vitalität, physische Funktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit auf. Dabei waren die Skalenwerte für physische Funktion zu allen Visiten ($p = 0,067$, $p = 0,0151$ bzw. $p = 0,0064$), die Werte für Vitalität zu Monat 3 und 6 ($p = 0,0496$ bzw. $p = 0,0181$), die Werte für körperliche Schmerzen zu Monat 12 ($p = 0,0112$) und die Werte für die allgemeine Gesundheit zu Monat 6 statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0123$).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die physische Rollenfunktion. Hier betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline 23,08 (SD = 36,03, Median = 0,00) Punkte und lag damit mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Normwert. Zu Monat 3 war der mittlere Skalenwert bereits auf 34,62 (SD = 37,55, Median = 25,00) Punkte angestiegen und hatte sich damit um etwa eine Standardabweichung verbessert. Zu Monat 6 stieg der durchschnittliche Skalenwert sogar auf 52,08 (SD = 44,54, Median = 62,50) Punkte an und lag damit im Normbereich. Zu Monat 12 ergab sich ein mittlerer Skalenwert für die physische Rollenfunktion von 46,15 (SD = 48,78, Median = 25,00) Punkte und blieb damit weiterhin im Normbereich.

Im mentalen Komponentenwert (MCS) sowie in den Bereichen der emotionalen Rollenfunktion, sozialen Funktion und mentalen Gesundheit lagen die durchschnittlichen Komponenten- bzw. Skalenwerte aller Patienten mit durchschnittlich 49,83 (SD = 13,54, Median = 53,11) Punkten, 64,10 (SD = 44,02, Median = 100,00) Punkten, 62,50 (SD = 29,32, Median = 62,50) Punkten bzw. 62,31 (SD = 23,03, Median = 64,00) Punkten bereits zur Baseline im oder um mehr als eine Standardabweichung über dem Normbereich. Im Laufe der Studie EmPATHY veränderten sich die Komponenten- bzw. Skalenwerte nur leicht und blieben im bzw. über dem Normbereich.

Zusammenfassend berichteten die Patienten der Studie EmPATHY zur Baseline von einer Beeinträchtigung der Bereiche der Vitalität, physischen Funktion, körperlichen Schmerzen und allgemeiner Gesundheit. Nach 3 Monaten Behandlung mit AA berichteten die Patienten von einem Funktionsniveau für diese Bereiche, das mit dem Funktionsniveau gesunder Gleichaltriger vergleichbar war und im Laufe der Studie EmPATHY andauerte.

4.3.2.3.3.9 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-251: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes eines Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterschrift der Einwilligung bis zur letzten Studienvisite dokumentiert. Bei jeder Visite wurden die Eltern bzw. der Vormund der Patienten gefragt, ob es seit der letzten Visite Veränderungen der Gesundheit des Kindes gegeben hatte. Der Prüfarzt stellte im Anschluss zum Verständnis der Beschreibung der Beschwerden des Patienten und in Bezug auf Änderungen der aktuellen Medikation.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohlich • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das - basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung - den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. <p>Alle UEs, die keines der obigen Kriterien erfüllen, wurden als nicht schwerwiegendes UE betrachtet.</p> <p>Der Prüfarzt schätzte außerdem die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein.</p> <p>Alle UEs wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, Version 13.0) kodiert.</p>
ENB-002-08/ENB-003-08	<p>Die Schwere eines UE wurde anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Wahrnehmung des Anzeichens oder Symptom, es wird aber problemlos toleriert und ist für den Patienten nicht unangenehm, • Moderat: Ereignisse mit einem Schweregrad, der ausreicht, um dem Patienten unangenehm zu sein, • Schwer: Ereignisse mit einem Schweregrad, der ausreicht, um schwereres Unwohlsein zu verursachen. <p>Diese Einschätzung ist subjektiv und der Prüfarzt sollte ein medizinisches Urteil mit dem Vergleich zu ähnlichen Ereignissen aus der klinischen Praxis heranziehen.</p> <p>Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang: keine Beziehung zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation, • Zusammenhang unwahrscheinlich: nach aktuellem Wissensstand ist eine Beziehung unwahrscheinlich, • Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. • Zusammenhang wahrscheinlich: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann nicht durch den klinischen Zustand des Patienten oder andere Therapieformen, denen sich der Patient unterzieht, erklärt werden.

	<ul style="list-style-type: none"> Definitiver Zusammenhang: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann außerdem mit einer positiven Re-challenge oder unterstützenden Labordaten bestätigt werden. 																
ENB-010-10	<p>Die Schwere eines UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, eingeschätzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schweregrad</th> <th>CTCAE-Grad</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mild</td> <td>Grad 1</td> <td>Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>Grad 2</td> <td>Mäßig; ausreichend schwer, um dem Patienten unangenehm zu sein; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen alltäglichen Aktivitäten (z.B. Essen zubereiten, Lebensmittel oder Kleidung einkaufen, telefonieren, Geld verwalten).</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Schwer</td> <td>Grad 3</td> <td>Schwer; ausreichend schwer, um schweres Unwohlsein zu verursachen; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden alltäglichen Aktivitäten (z.B. baden, an- und ausziehen, essen, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, aber nicht bettlägerig).</td> </tr> <tr> <td>Grad 4</td> <td>Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.</td> </tr> <tr> <td>Grad 5</td> <td>Tod im Zusammenhang mit einem UE.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Diese Einschätzung ist subjektiv und der Prüfarzt sollte das bestmögliche medizinische Urteil heranziehen.</p> <p>Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein Zusammenhang: keine Beziehung zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der Studienmedikation, Zusammenhang unwahrscheinlich: nach aktuellem Wissensstand ist eine Beziehung unwahrscheinlich und es gibt eine andere plausible Erklärung für das UE, Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Zusammenhang wahrscheinlich: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann nicht durch den klinischen Zustand des Patienten oder andere Therapieformen, denen sich der Patient unterzieht, erklärt werden. Definitiver Zusammenhang: die Reaktion trat in einer plausiblen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Die Reaktion kann außerdem mit einer positiven Re-challenge oder unterstützenden Labordaten bestätigt werden. 	Schweregrad	CTCAE-Grad	Beschreibung	Mild	Grad 1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.	Moderat	Grad 2	Mäßig; ausreichend schwer, um dem Patienten unangenehm zu sein; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen alltäglichen Aktivitäten (z.B. Essen zubereiten, Lebensmittel oder Kleidung einkaufen, telefonieren, Geld verwalten).	Schwer	Grad 3	Schwer; ausreichend schwer, um schweres Unwohlsein zu verursachen; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden alltäglichen Aktivitäten (z.B. baden, an- und ausziehen, essen, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, aber nicht bettlägerig).	Grad 4	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.	Grad 5	Tod im Zusammenhang mit einem UE.
Schweregrad	CTCAE-Grad	Beschreibung															
Mild	Grad 1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.															
Moderat	Grad 2	Mäßig; ausreichend schwer, um dem Patienten unangenehm zu sein; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen alltäglichen Aktivitäten (z.B. Essen zubereiten, Lebensmittel oder Kleidung einkaufen, telefonieren, Geld verwalten).															
Schwer	Grad 3	Schwer; ausreichend schwer, um schweres Unwohlsein zu verursachen; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden alltäglichen Aktivitäten (z.B. baden, an- und ausziehen, essen, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, aber nicht bettlägerig).															
	Grad 4	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.															
	Grad 5	Tod im Zusammenhang mit einem UE.															
ENB-006-09/ENB-008-10	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes eines Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Alle UEs, die auf direkte Nachfrage oder den spontanen Bericht der Eltern bzw. des Vormundes der Patienten beobachtet wurden, wurden vom Prüfarzt hinsichtlich Ernsthaftigkeit (schwerwiegende UEs), Schwere und Kausalität eingeschätzt.</p>																

	<p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohlich • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht direkt lebensbedrohlich oder den Tod oder Hospitalisierung zur Folge hat, jedoch den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um andere der oben gelisteten Outcomes zu vermeiden. Beispiele dafür sind Intensivversorgung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund eines allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Krämpfe, die keine Hospitalisierung zur Folge haben, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs. <p>Alle UEs, die keines der obigen Kriterien erfüllen, wurden als nicht schwerwiegendes UE betrachtet.</p> <p>Der Prüfarzt schätzte außerdem die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die Schwere eines UE wurde anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Das Ereignis erfordert minimale oder keine Behandlung und behindert die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht, • Moderat: Das Ereignis geht mit einem geringen Grad an Unannehmlichkeit oder Sorge bezüglich der therapeutischen Maßnahmen einher. Moderate Ereignisse können das Funktionsniveau etwas beeinträchtigen, • Schwer: Das Ereignis führt zur Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten des Patienten und erfordert ggf. eine medikamentöse Therapie oder eine andere Behandlung. Schwere Ereignisse schränken den Patienten normalerweise stark ein. <p>Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. • Zusammenhang unwahrscheinlich: das klinische Bild entspricht weitestgehend einer anderen Ursache als der Studienmedikation, die Attribution kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Dennoch wird das UE als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. • Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden. • Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung mit der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren. • Definitiver Zusammenhang: Der zeitliche Zusammenhang mit der Studienmedikation und/oder anderen Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Reaktion auf begleitende Medikation oder Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums) können das Ereignis nicht erklären, das Ereignis passt zum bekannten pharmakologischen Profil, nach Beendigung der Behandlung wird eine Verbesserung des Ereignisses beobachtet und das Ereignis tritt bei Re-challenge erneut auf.
--	---

	<p>UEs, die vom Prüfarzt der Kategorie „Möglicherweise besteht ein Zusammenhang“, „Zusammenhang wahrscheinlich“ oder „Definitiver Zusammenhang“ zugeordnet wurden, wurden als mit der Studienmedikation zusammenhängend betrachtet.</p>
ALX-HPP-501	<p>Ein UE ist jedes unerwünschte und ungewollte Anzeichen (einschließlich eines auffälligen Laborbefunds oder diagnostischen bzw. therapeutischen Verfahrens), Symptom oder Erkrankung, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels verbunden sind, unabhängig davon, ob sie als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend bewertet werden oder nicht. Nur UE, die als SUE oder Ereignisse von Interesse (EOI) betrachtet werden, werden im Register dokumentiert.</p> <p>Ein UE gilt als SUE, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führt zum Tod, • Ist unmittelbar lebensbedrohlich, • Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes, • Führt zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung/Arbeitsunfähigkeit. • Führt zu einer kongenitalen Anomalie/Geburtsdefekt, • Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als SUE bewertet werden, wenn sie nach medizinischem Ermessen den Patienten gefährden können und medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordern, um eines der anderen in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <p>Die folgenden EOI sowie das Datum zu Beginn und zum Ende des jeweiligen Ereignisses wurden im Register dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Wirksamkeit/Effekt des Medikaments, • Atemdepression/Pneumonie, • Schalleitungsschwerhörigkeit, • Kraniosynostose, • Ektope Kalzifizierung, • IAR und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie (nur für Patienten, die mit AA behandelt werden). • ISR (nur für Patienten, die mit AA behandelt werden), • Systemische immunkomplexvermittelte Reaktionen, • Reaktionen bei der Verabreichung, • Hypokalzämie, • Effekte der Bildung von Antikörpern gegen AA (nur bei japanischen Patienten). <p>Zusätzlich zu diesen spezifischen Ereignissen werden alle weiteren SUE dokumentiert. SUE wurden nach SOC und PT gemäß MedDRA dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit UE sowie die Anzahl der UE wurden ermittelt. SUE wurden zudem hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der Medikation eingeschätzt (kein Zusammenhang, Zusammenhang unwahrscheinlich, möglicherweise besteht ein Zusammenhang, Zusammenhang wahrscheinlich, definitiver Zusammenhang, nicht zutreffend).</p>
EmPATHY	<p>Alle schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die vom Patienten selbst berichtet, durch offene Fragen an die Patienten vom Studienpersonal oder durch Beobachtung, ärztliche Untersuchung oder in anderen Studienverfahren festgestellt wurden, wurden in den Studienunterlagen der Patienten in Übereinstimmung mit der normalen klinischen Praxis des Prüfarztes dokumentiert. Wenn möglich wurden hierbei für die unerwünschten Ereignisse die festgestellten Diagnosen anstelle der Anzeichen bzw. Symptome dokumentiert. Für jeden Patienten wurden die aufgetretenen UEs aufgelistet und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den erhobenen Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ENB-002-08/ENB-003-08

Überblick über aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-252: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (n = 11)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	794	11 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	664	10 (90,9)
Therapie-assoziierte UE	130	11 (100,0)
Milde UE	605	10 (90,9)
Moderate UE	151	11 (100,0)
Schwere UE	38	8 (72,7)
Therapieabbruch durch UE	6	3 (27,3)
Reaktionen an der Injektionsstelle	78	7 (63,6)
Hypersensitivität (Infusions-assoziierte UE)	10	4 (36,4)
Ektope Kalzifizierung	16	6 (54,5)
Lipodystrophie	9	3 (27,3)
Kraniosynostose	16	8 (72,7)
Chronische Hepatitis	2	2 (18,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	79	10 (90,9)
Nicht therapie-assoziierte SUE	75	10 (90,9)
Therapie-assoziierte SUE	4	3 (27,3)
Milde SUE	7	4 (36,4)
Moderate SUE	35	10 (90,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (n = 11)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)
Schwere SUE	37	8 (72,7)
Therapieabbruch durch SUE	2	2 (18,2)
Reaktionen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)
Hypersensitivität (Infusions-assoziierte UE)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	1	1 (9,1)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	11	7 (63,6)
Chronische Hepatitis	1	1 (9,1)
Tod	–	1 (9,1)

Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.
Therapie-assoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.
IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer AA-Injektion auftraten, und die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.
Ein Patient war eigentlich nur eine vorübergehende Unterbrechung der Studienmedikation, nicht ein dauerhafter Studienausschluss.

Tabelle 4-253: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (n = 11)	
	Ereignisse n	Patienten n (%) ^a
Patienten mit einem Ereignis	6	3 (27,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	1 (9,1)
Schüttelfrost	1	1 (9,1)
Reizbarkeit	1	1 (9,1)
Fieber (Pyrexie)	1	1 (9,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2	2 (18,2)
Pneumonie	1	1 (9,1)
Septischer Schock	1	1 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	1 (9,1)
Piloarrektion	1	1 (9,1)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.

Insgesamt wurden 794 UEs und 79 SUE bei den 11, respektive 10 Patienten gemeldet (siehe Tabelle 4-267). Während die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse von milder (76,2 %) bis moderater (19,0 %) Schwere waren, wurden die SUE mehrheitlich als moderat (44,3 %) bis schwer (46,8 %) klassifiziert. Drei Patienten (Patient 002-03-01, 002-08-01 und 002-09-02) brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Ursächlich für den Therapieabbruch waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2 Patienten mit Ereignis) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (jeweils 1 Patient mit Ereignis) (siehe Tabelle 4-266). Patient 002-03-01 erlitt nach der ersten Dosis AA (i.v.) eine moderate Infusions-assoziierte Reaktion. Daraufhin zogen die Eltern die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Bei Patient 002-09-02 handelte es sich ausschließlich um eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung von vier Tagen.

Zudem trat während der Studie ein Todesfall auf: Patient 002-08-01 beendete die Studie ENB-002-08 und wurde anschließend in die Extensionsstudie ENB-003-08 überführt, in der er weitere 21 Dosen (ca. 7 Wochen Behandlung) der Studienmedikation erhielt. Der Patient war bereits zur Geburt auf invasive Beatmung angewiesen, dieser Zustand änderte sich bis zu seinem Tod nicht. Im Laufe der Behandlung entwickelte der Patient mehrere Infektionen, darunter SUEs der schweren Pneumonie und Tracheitis. 214 Tage (ca. 30 Wochen) nach Studienbeginn verschlechterte sich sein Zustand und er erlitt einen schweren septischen Schock. Die Verabreichung der Studienmedikation wurde daraufhin eingestellt und der Patient in ein Krankenhaus verlegt. 9 Tage später starb er an den Komplikationen der Pneumonie und des septischen Schocks.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-254: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Schweregrad (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Patienten mit einem Ereignis	10 (90,9)	11 (100,0)	8 (72,7)	794
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	6
Anämie	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Leukopenie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Mikrozytose	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Neutropenie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Herzerkrankungen	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0,0)	4
Bradykardie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Zyanose	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Tachykardie	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	3 (27,3)	4 (36,4)	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Atriumseptumdefekt	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kongenitale Verbiegung der langen Knochen	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Kraniosynostose	0 (0,0)	3 (27,3)	4 (36,4)	13
Schädelfehlbildung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Klumpfuß	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (45,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	7
Schalleitungsschwerhörigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Taubheit	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Tubendysfunktion	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Mittelohrpathologie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Otorrhoe	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Trommelfellperforation	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwindel	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pubertas präcox	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Augenerkrankungen	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	21
Astigmatismus	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Konjunktivale Ablagerung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Konjunktivale Hyperämie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Bindehautentzündung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Augenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Tränenfluss erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Myopie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Okulare Hyperämie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Drusenpapille	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sehnervstörung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Papillenödem	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	3
Visuelle Einschränkung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (36,4)	5 (45,5)	0 (0,0)	77
Abdominelle Beschwerden	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Abdominelle Schmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9
Verstopfung	5 (45,5)	1 (9,1)	0 (0,0)	8
Zahnkaries	3 (27,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Diarrhoe	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Dysphagie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Flatulenz	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Gastritis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Refluxkrankheit	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rötung der Gingiva	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwellung der Gingiva	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Darmverschluss	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Beeinträchtigte Magenentleerung	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Schleimhautulzeration	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Übelkeit	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Stomatitis	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Zahnen	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Zahnverlust	3 (27,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	8
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erbrechen	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0,0)	17
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)	11
Rötung an der Einstichstelle	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hautausschlag an der Einstichstelle	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Entzugssyndrom	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hernie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hypothermie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sofortige Injektionsreaktion	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Atrophie an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verkalkung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verfärbung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rötung an der Injektionsstelle	2 (18,2)	3 (27,3)	0 (0,0)	5
Hämatom an der Injektionsstelle	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hypertrophie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Entzündung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Knoten an der Injektionsstelle	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Papel an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Juckreiz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Wärme an der Injektionsstelle	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Reizbarkeit	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)	4
Komplikation mit dem medizinischen Gerät	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	2
Ödem	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schmerzen	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Fieber (Pyrexie)	6 (54,5)	2 (18,2)	0 (0,0)	8
Thrombose im Gerät	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Entzündung an der Stelle der Impfung	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Cholelithiasis (Gallenstein)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Chronische Hepatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Erkrankungen des Immunsystems	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)	4
Medikamentenüberempfindlichkeit	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Hypersensitivität	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Impfreaktion	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Saisonale Allergie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	2 (18,2)	6 (54,5)	250
Kieferabszess	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Akute Sinusitis	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Bakterielle Tracheitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Bronchiolitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Bronchitis	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Cellulitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Bindehautentzündung infektiös	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Krupp infektiös	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	4
Zystitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gerätebezogene Infektion	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Exanthema subitum	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Gastroenteritis	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Gastroenteritis Rotavirus	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gastroenteritis Salmonellen	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Gastroenteritis viral	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
H1N1-Influenza	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Hordeolum	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Influenza	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	7
Cellulitis an der Injektionsstelle	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Laryngitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kopflausbefall	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Infektion der unteren Atemwege	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	3
Infektion der unteren Atemwege viral	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Dellwarze	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Nasopharyngitis	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Otitis externa	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Otitis media	3 (27,3)	3 (27,3)	0 (0,0)	25
Otitis media akut	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Otitis media chronisch	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Pharyngitis	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	8
Pneumonie	2 (18,2)	1 (9,1)	4 (36,4)	14
Pneumonie bakteriell	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pneumonie primär atypisch	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pneumonie Respiratorisches Synzytial-Virus	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Pneumonie Staphylokokken	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Respiratorische Synzytial-Virus- Bronchiolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	2
Rhinitis	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	5
Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Septischer Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Sinusitis	1 (9,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	11
Hautpilz Candida	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautinfektion	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Tonsillitis	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	6
Zahnabszess	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Tracheitis	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	7
Infektion der oberen Atemwege	5 (45,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	82

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Windpocken	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Virale Infektion	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Virale Pharyngitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (45,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	44
UE in Folge einer Impfung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Arthropodenstich	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schlüsselbeinfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Lungenkollaps	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Prellung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Gesichtsverletzung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sturz	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Komplikationen mit der Ernährungssonde	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Oberschenkelfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Fremdkörper	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Handfraktur	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Kopfverletzung	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Gelenkverstauchung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Verletzung der Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fraktur der unteren Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Mundverletzung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Eingriffsbedingte Komplikation	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Anwendungsbedingter Schmerz	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Reaktionen an der Anwendungsstelle	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Speichenfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rippenfraktur	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Schulterblattfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautwunde	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Stressfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Schienbeinfraktur	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Tracheale Blutung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fraktur der oberen Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Wunde	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Untersuchungen	2 (18,2)	6 (54,5)	2 (18,2)	28
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Alkalische Phosphatase im Blut abnormal	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Harnstoff im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Liquordruck	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Kultur positiv	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hämoglobin erniedrigt	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)	9
Untersuchung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Sauerstoffsättigung erniedrigt	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	4
Staphylokokkentest positiv	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin erhöht	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Vitamin D erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Vitamin D erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen und	4 (36,4)	1 (9,1)	1 (9,1)	12
Abnormale Gewichtszunahme	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fütterungsstörung im Säuglings- oder Kleinkindalter	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Flüssigkeitsüberschuss	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hyperkalzämie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hyperphosphatämie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hypokalzämie	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Hypophosphatämische Rachitis	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Metabolische Alkalose	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gewichtszunahme schlecht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (36,4)	1 (9,1)	1 (9,1)	34
Arthralgie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Rückenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Knochenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fußdeformität	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Mobilität erniedrigt	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Myalgie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Osteopenie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Schmerzen in den Extremitäten	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	21
Skoliose	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	4
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Melanozytärer Nävus	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautpapillom	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Nervensystems	5 (45,5)	1 (9,1)	1 (9,1)	22
Krampf	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	2
Kopfschmerzen	4 (36,4)	1 (9,1)	0 (0,0)	16
Hirndruck erhöht	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Sprachstörung entwicklungsbedingt	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Psychiatrische Erkrankungen	5 (45,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	13
Abnormales Verhalten	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Agitiertheit	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	3
Erwartungsangst	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Angst	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Atemanhalten	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Drogenabhängigkeit	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	3
Angst vor Nadeln	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schlafstörung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)	17
Dysurie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hämaturie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hydronephrose	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Nephrokalzinose	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Nephrolithiasis (Nierenstein)	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	4
Nierenzyste	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Nierenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Harnwegsobstruktion	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Brustvergrößerung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (18,2)	3 (27,3)	4 (36,4)	62

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Adenoide Erkrankung	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Apnoe-Attacke	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Asthma	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Bronchiale Hyperreaktivität	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Husten	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	8
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	4
Hypoxie	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	2
Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Verstopfte Nase	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nasenpolypen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Obstruktive Atemwegserkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Oropharyngeale Schmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pharyngeale Rötung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rasselnde Atmung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Atemdepression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Atemnot	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (9,1)	6
Lungenversagen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	3
Restriktive Lungenerkrankung	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Rhinitis allergisch	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Rhinorrhoe	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Nebenhöhlenverstopfung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schlafapnoesyndrom	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	3
Tachypnoe	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankung der Mandeln	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Mandelhypertrophie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Keuchen	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	5
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (45,5)	5 (45,5)	0 (0,0)	35
Akne	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Haarausfall	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Dermatitis allergisch	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Dermatitis Windel	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Trockene Haut	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rötung	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Übermäßiges Granulationsgewebe	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Anzahl Ereignisse n
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Lipohypertrophie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Piloarrektion	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Juckreiz	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautausschlag	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Hautausschlag papulös	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hautverfärbung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hautirritation	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hautgeschwür	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Urtikaria	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Urtikaria Kontakt	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (9,1)	5
ZVK-Entfernung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Reparatur der trachealen Fistel	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Entfernung der Trachealkanüle	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	2
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	4
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hitzewallungen	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hypertonie	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sekundäre Hypertonie	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
<p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.</p> <p>Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.</p>				

Tabelle 4-254 stellt die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad dar. Die Mehrheit der Patienten berichtete von unerwünschten Ereignissen innerhalb der SOCs allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11 Patienten; 100,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und anwendungsbedingte Komplikationen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Untersuchungen (jeweils 10 Patienten; 90,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (je 9 Patienten; 81,8 %), Psychiatrische Erkrankungen (8 Patienten; 72,7 %), Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems (7 Patienten, 63,6 %) sowie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen als auch Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (je 6 Patienten; 54,5 %).

Die häufigsten milden (151 Ereignisse) oder moderaten Ereignisse (605 Ereignisse) nach PT waren Pyrexie und Infektion der oberen Atemwege (je 8 Patienten; 72,7 %), Kraniosynostose und Pneumonie (je 7 Patienten; 63,6 %), Otitis media, Erbrechen und Verstopfung (je 6 Patienten; 54,5 %), Rötung der Injektionsstelle und Kopfschmerzen (je 5 Patienten; 45,5 %), und niedriges Hämoglobin, Nasopharyngitis, Ausschlag, Reizbarkeit, Schmerzen, Zahnverlust, Diarrhoe, Zahnkaries, Virusinfektion und Schmerzen in den Extremitäten (je 4 Patienten; 36,4 %).

Es sind zudem 38 schwere UEs aufgetreten, die bei insgesamt 8 Patienten überwiegend als schwerwiegendes UE eingestuft wurden. Zu diesen zählten insbesondere Pneumonie (4 Patienten), Kraniosynostose (4 Patienten) und respiratorische Synzytial-Virus-Bronchiolitis (2 Patienten). Des Weiteren traten bei jeweils einem Patienten unter anderem kongenitale Verbiegung der langen Knochen, Schalleitungsschwerhörigkeit, Papillenödem, Komplikation mit dem medizinischen Gerät, chronische Hepatitis, bakterielle Tracheitis, Pneumonie, respiratorische Synzytial-Virus-Bronchiolitis, Sepsis, septischer Schock, Tracheitis, Oberschenkelfraktur, Stressfraktur, Untersuchung, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Ernährungsstörung im Säuglings- oder Kleinkindalter, unzureichende Gewichtszunahme, Skoliose, Krämpfe, Hypoxie, obstruktive Atemwegserkrankungen, Atemdepressionen, Atemnotdepression, Atemnot, restriktive Lungenerkrankung und Entfernung der Trachealkanülen auf.

Mit der Krankheit assoziierte Frakturen wurden bei 6 Patienten beobachtet. Davon hatten jedoch alle bis auf Patient 002–10–01 solche Frakturen bereits in der Vorgeschichte.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-255: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Patienten mit einem Ereignis	10 (90,9)	11 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (27,3)	0 (0,0)
Anämie	2 (18,2)	0 (0,0)
Leukopenie	1 (9,1)	0 (0,0)
Mikrozytose	1 (9,1)	0 (0,0)
Neutropenie	1 (9,1)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	3 (27,3)	1 (9,1)
Bradykardie	1 (9,1)	0 (0,0)
Zyanose	1 (9,1)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (9,1)	1 (9,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	6 (54,5)	1 (9,1)
Atriumseptumdefekt	1 (9,1)	0 (0,0)
Kongenitale Verbiegung der langen Knochen	2 (18,2)	0 (0,0)
Kraniosynostose	6 (54,5)	1 (9,1)
Schädelfehlbildung	1 (9,1)	0 (0,0)
Klumpfuß	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (36,4)	2 (18,2)
Schallleitungsschwerhörigkeit	0 (0,0)	1 (9,1)
Taubheit	0 (0,0)	1 (9,1)
Tubendysfunktion	1 (9,1)	0 (0,0)
Mittelohrpathologie	1 (9,1)	0 (0,0)
Otorrhoe	1 (9,1)	0 (0,0)
Trommelfellperforation	1 (9,1)	0 (0,0)
Schwindel	1 (9,1)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Pubertas präcox	1 (9,1)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	5 (45,5)	1 (9,1)
Astigmatismus	1 (9,1)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	0 (0)	1 (9,1)
Konjunktivale Hyperämie	1 (9,1)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	2 (18,2)	0 (0,0)
Augenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)
Myopie	1 (9,1)	0 (0,0)
Okulare Hyperämie	1 (9,1)	0 (0,0)
Drusenpapille	1 (9,1)	0 (0,0)
Sehnervstörung	1 (9,1)	0 (0,0)
Papillenödem	3 (27,3)	0 (0,0)
Visuelle Einschränkung	2 (18,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (36,4)	5 (45,5)
Abdominelle Beschwerden	1 (9,1)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Verstopfung	6 (54,5)	0 (0,0)
Zahnkaries	4 (36,4)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (36,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Dysphagie	1 (9,1)	0 (0,0)
Flatulenz	2 (18,2)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	1 (9,1)
Refluxkrankheit	1 (9,1)	0 (0,0)
Rötung der Gingiva	0 (0,0)	1 (9,1)
Schwellung der Gingiva	1 (9,1)	0 (0,0)
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	2 (18,2)	0 (0,0)
Darmverschluss	1 (9,1)	0 (0,0)
Beeinträchtigte Magenentleerung	2 (18,2)	0 (0,0)
Schleimhautulzeration	1 (9,1)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (18,2)	1 (9,1)
Stomatitis	1 (9,1)	1 (9,1)
Zahnen	0 (0,0)	1 (9,1)
Zahnverlust	4 (36,4)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (27,3)	3 (27,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (9,1)	10 (90,9)
Rötung an der Einstichstelle	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautausschlag an der Einstichstelle	2 (18,2)	0 (0,0)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (9,1)
Entzugssyndrom	1 (9,1)	0 (0,0)
Hernie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypothermie	1 (9,1)	0 (0,0)
Sofortige Injektionsreaktion	0 (0,0)	1 (9,1)
Atrophie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Verkalkung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Rötung an der Injektionsstelle	1 (9,1)	4 (36,4)
Hämatom an der Injektionsstelle	1 (9,1)	2 (18,2)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)
Verhärtung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Entzündung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Knoten an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Papel an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Juckreiz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)
Wärme an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (18,2)
Reizbarkeit	1 (9,1)	3 (27,3)
Komplikation mit dem medizinischen Gerät	2 (18,2)	0 (0,0)
Ödem	1 (9,1)	0 (0,0)
Schmerzen	4 (36,4)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	5 (45,5)	3 (27,3)
Thrombose im Gerät	1 (9,1)	0 (0,0)
Entzündung an der Stelle der Impfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	2 (18,2)
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	1 (9,1)
Chronische Hepatitis	0 (0,0)	1 (9,1)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (36,4)	0 (0,0)
Medikamentenüberempfindlichkeit	2 (18,2)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (9,1)	0 (0,0)
Impfreaktion	1 (9,1)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (81,8)	1 (9,1)
Kieferabszess	1 (9,1)	0 (0,0)
Akute Sinusitis	3 (27,3)	0 (0,0)
Bakterielle Tracheitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Bronchiolitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Bronchitis	2 (18,2)	0 (0,0)
Cellulitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Bindehautentzündung infektiös	1 (9,1)	0 (0,0)
Krupp infektiös	1 (9,1)	0 (0,0)
Zystitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Gerätebezogene Infektion	1 (9,1)	0 (0,0)
Exanthema subitum	1 (9,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	3 (27,3)	0 (0,0)
Gastroenteritis Rotavirus	1 (9,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis Salmonellen	1 (9,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Gastroenteritis viral	1 (9,1)	0 (0,0)
H1N1-Influenza	2 (18,2)	0 (0,0)
Hordeolum	1 (9,1)	0 (0,0)
Influenza	3 (27,3)	0 (0,0)
Cellulitis an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (9,1)
Laryngitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Kopflausbefall	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	2 (18,2)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege viral	1 (9,1)	0 (0,0)
Dellwarze	1 (9,1)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	4 (36,4)	0 (0,0)
Otitis externa	2 (18,2)	0 (0,0)
Otitis media	6 (54,5)	0 (0,0)
Otitis media akut	1 (9,1)	0 (0,0)
Otitis media chronisch	2 (18,2)	0 (0,0)
Pharyngitis	3 (27,3)	0 (0,0)
Pneumonie	7 (63,6)	0 (0,0)
Pneumonie bakteriell	1 (9,1)	0 (0,0)
Pneumonie primär atypisch	1 (9,1)	0 (0,0)
Pneumonie Respiratorisches Synzytial-Virus	1 (9,1)	0 (0,0)
Pneumonie Staphylokokken	1 (9,1)	0 (0,0)
Respiratorische Synzytial-Virus-Bronchiolitis	2 (18,2)	0 (0,0)
Rhinitis	2 (18,2)	0 (0,0)
Sepsis	1 (9,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (9,1)	0 (0,0)
Sinusitis	3 (27,3)	0 (0,0)
Hautpilz Candida	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautinfektion	1 (9,1)	0 (0,0)
Tonsillitis	2 (18,2)	0 (0,0)
Zahnabszess	2 (18,2)	0 (0,0)
Tracheitis	3 (27,3)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	6 (72,7)	0 (0,0)
Windpocken	2 (18,2)	0 (0,0)
Virale Infektion	4 (36,4)	0 (0,0)
Virale Pharyngitis	1 (9,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (18,2)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (90,9)	0 (0,0)
UE in Folge einer Impfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Arthropodenstich	1 (9,1)	0 (0,0)
Schlüsselbeinfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Lungenkollaps	1 (9,1)	0 (0,0)
Prellung	2 (18,2)	0 (0,0)
Gesichtsverletzung	1 (9,1)	0 (0,0)
Sturz	2 (18,2)	0 (0,0)
Komplikationen mit der Ernährungssonde	1 (9,1)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Fremdkörper	1 (9,1)	0 (0,0)
Handfraktur	2 (18,2)	0 (0,0)
Kopfverletzung	1 (9,1)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	1 (9,1)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)
Fraktur der unteren Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)
Mundverletzung	1 (9,1)	0 (0,0)
Periorbitales Hämatom	1 (9,1)	0 (0,0)
Eingriffsbedingte Komplikation	1 (9,1)	0 (0,0)
Anwendungsbedingter Schmerz	3 (27,3)	0 (0,0)
Reaktionen an der Anwendungsstelle	2 (18,2)	0 (0,0)
Speichenfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Rippenfraktur	2 (18,2)	0 (0,0)
Schulterblattfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautwunde	2 (18,2)	0 (0,0)
Stressfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Schienbeinfraktur	2 (18,2)	0 (0,0)
Tracheale Blutung	1 (9,1)	0 (0,0)
Fraktur der oberen Gliedmaßen	1 (9,1)	0 (0,0)
Wunde	1 (9,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	9 (81,8)	1 (9,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut abnormal	1 (9,1)	0 (0,0)
Harnstoff im Blut erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Liquordruck	1 (9,1)	0 (0,0)
Kultur positiv	1 (9,1)	0 (0,0)
Hämoglobin erniedrigt	4 (36,4)	0 (0,0)
Untersuchung	1 (9,1)	0 (0,0)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	3 (27,3)	0 (0,0)
Staphylokokkentest positiv	1 (9,1)	0 (0,0)
Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin erhöht	2 (18,2)	1 (9,1)
Vitamin D erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)
Vitamin D erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (36,4)	2 (18,2)
Abnormale Gewichtszunahme	1 (9,1)	0 (0,0)
Fütterungsstörung im Säuglings- oder Kleinkindalter	1 (9,1)	0 (0,0)
Flüssigkeitsüberschuss	1 (9,1)	0 (0,0)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1 (9,1)	0 (0,0)
Hyperkalzämie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hyperphosphatämie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypokalzämie	0 (0,0)	2 (18,2)
Hypophosphatämische Rachitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Metabolische Alkalose	1 (9,1)	0 (0,0)
Gewichtszunahme schlecht	1 (9,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (36,3)	2 (18,2)
Arthralgie	1 (9,1)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	1 (9,1)
Fußdeformität	1 (9,1)	0 (0,0)
Mobilität erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	1 (9,1)
Osteopenie	1 (9,1)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (27,3)	1 (9,1)
Skoliose	2 (18,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (18,2)	0 (0,0)
Melanozytärer Nävus	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautpapillom	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (45,5)	2 (18,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Krampf	2 (18,2)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (27,3)	2 (18,2)
Hirndruck erhöht	2 (18,2)	0 (0,0)
Sprachstörung entwicklungsbedingt	2 (18,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (63,6)	1 (9,1)
Abnormales Verhalten	1 (9,1)	0 (0,0)
Agitiertheit	1 (9,1)	1 (9,1)
Erwartungsangst	1 (9,1)	0 (0,0)
Angst	1 (9,1)	0 (0,0)
Atemanhalten	1 (9,1)	0 (0,0)
Drogenabhängigkeit	3 (27,3)	0 (0,0)
Angst vor Nadeln	1 (9,1)	0 (0,0)
Schlafstörung	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (27,3)	1 (9,1)
Dysurie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hämaturie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hydronephrose	2 (18,2)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	2 (18,2)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	1 (9,1)	1 (9,1)
Nierenzyste	1 (9,1)	0 (0,0)
Nierenschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Harnwegsobstruktion	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (9,1)	0 (0,0)
Brustvergrößerung	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (63,6)	2 (18,2)
Adenoide Erkrankung	1 (9,1)	0 (0,0)
Apnoe-Attacke	1 (9,1)	0 (0,0)
Asthma	1 (9,1)	0 (0,0)
Bronchiale Hyperreaktivität	1 (9,1)	0 (0,0)
Husten	1 (9,1)	1 (9,1)
Nasenbluten	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypoxie	2 (18,2)	0 (0,0)
Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	1 (9,1)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (9,1)	0 (0,0)
Nasenpolypen	1 (9,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (9,1)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Pharyngeale Rötung	1 (9,1)	0 (0,0)
Rasselnde Atmung	1 (9,1)	0 (0,0)
Atemdepression	1 (9,1)	0 (0,0)
Atemnot	3 (27,3)	0 (0,0)
Lungenversagen	1 (9,1)	0 (0,0)
Restriktive Lungenerkrankung	2 (18,2)	0 (0,0)
Rhinitis allergisch	3 (27,3)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	1 (9,1)	0 (0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Schlafapnoesyndrom	3 (27,3)	0 (0,0)
Tachypnoe	0 (0,0)	1 (9,1)
Erkrankung der Mandeln	1 (9,1)	0 (0,0)
Mandelhypertrophie	1 (9,1)	0 (0,0)
Keuchen	3 (27,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (54,5)	4 (36,4)
Akne	1 (9,1)	0 (0,0)
Haarausfall	1 (9,1)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (9,1)	0 (0,0)
Dermatitis Windel	1 (9,1)	0 (0,0)
Trockene Haut	1 (9,1)	0 (0,0)
Rötung	0 (0,0)	1 (9,1)
Übermäßiges Granulationsgewebe	2 (18,2)	0 (0,0)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (9,1)
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	0 (0,0)	1 (9,1)
Lipohypertrophie	0 (0,0)	1 (9,1)
Piloarreaktion	0 (0,0)	1 (9,1)
Juckreiz	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautausschlag	4 (36,4)	0 (0,0)
Hautausschlag papulös	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautverfärbung	0 (0,0)	1 (9,1)
Hautirritation	2 (18,2)	0 (0,0)
Hautgeschwür	1 (9,1)	0 (0,0)
Urtikaria	2 (18,2)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)	
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)
Urtikaria Kontakt	1 (9,1)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4 (36,4)	0 (0,0)
ZVK-Entfernung	2 (18,2)	0 (0,0)
Reparatur der trachealen Fistel	1 (9,1)	0 (0,0)
Entfernung der Trachealkanüle	2 (18,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (9,1)	2 (18,2)
Tiefe Venenthrombose	1 (9,1)	0 (0,0)
Hitzewallungen	0 (0,0)	1 (9,1)
Hypertonie	1 (9,1)	0 (0,0)
Sekundäre Hypertonie	0 (0,0)	1 (9,1)
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.		
Zusammenhängende UEs sind definiert als möglich, wahrscheinlich, definitiv zusammenhängend.		
Nicht zusammenhängende UEs sind als nicht oder unwahrscheinlich zusammenhängend definiert.		

Tabelle 4-256: Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-002-08/ENB-003-08) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)		
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Ereignisse
Patienten mit einem Ereignis	10 (90,9)	3 (27,3)	79
Herzkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Zyanose	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (45,5)	1 (9,1)	10
Kongenitale Verbiegung der langen Knochen	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Kraniosynostose	5 (45,5)	1 (9,1)	8
Klumpfuß	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Schallleitungsschwerhörigkeit	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Augenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Papillenödem	1 (9,1)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)		
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (18,2)	1 (9,1)	3
Sofortige Injektionsreaktion	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Komplikation mit dem medizinischen Gerät	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Chronische Hepatitis	0 (0,0)	1 (9,1)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (63,6)	0 (0,0)	19
Bakterielle Tracheitis	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Krupp infektiös	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Gastroenteritis Salmonellen	1 (9,1)	0 (0,0)	1
H1N1-Influenza	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Infektion der unteren Atemwege	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Infektion der unteren Atemwege viral	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Pneumonie	4 (36,4)	0 (0,0)	6
Pneumonie Respiratorisches Synzytial-Virus	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Respiratorische Synzytial-Virus-Bronchiolitis	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Sepsis	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Septischer Schock	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Tracheitis	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Infektion der oberen Atemwege	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (27,3)	0 (0,0)	4
Lungenkollaps	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Oberschenkelfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Stressfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Untersuchungen	4 (36,4)	0 (0,0)	5
Harnstoff im Blut erhöht	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Liquordruck	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Untersuchung	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Fütterungsstörung im Säuglings- oder Kleinkindalter	1 (9,1)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Safety Set (n = 11)		
	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Ereignisse
Gewichtszunahme schlecht	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Skoliose	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Erkrankungen des Nervensystems	3 (27,3)	0 (0,0)	4
Krampf	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Hirndruck erhöht	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (9,1)	0 (0,0)	2
Nephrolithiasis (Nierenstein)	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Harnwegsobstruktion	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (63,6)	0 (0,0)	18
Adenoide Erkrankung	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Apnoe-Attacke	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Asthma	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Hypoxie	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Atemdepression	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Atemnot	2 (18,2)	0 (0,0)	4
Lungenversagen	1 (9,1)	0 (0,0)	3
Restriktive Lungenerkrankung	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Schlafapnoesyndrom	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankung der Mandeln	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Urtikaria	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (27,3)	0 (0,0)	4
ZVK-Entfernung	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Reparatur der trachealen Fistel	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Entfernung der Trachealkanüle	2 (18,2)	0 (0,0)	2
Gefäßerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)	1
Tiefe Venenthrombose	1 (9,1)	0 (0,0)	1

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.

Tabelle 4-255 fasst aufgetretene UEs nach deren Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammen. SUEs und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation sind in Tabelle 4-256 dargestellt. Alle 11 Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 erfuhren mindestens eines der insgesamt 130 UEs, die von den Prüfarzten in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurden. Alle diese medikamentenbezogenen UEs wurden als mild bis moderat bewertet, mit Ausnahme der SUEs der schweren chronischen Hepatitis (Patient 002-05-01) sowie der schweren Kraniosynostose und Schalleitungsschwerhörigkeit (Patient 002-08-01).

Aufgetretene mit der AA-Behandlung in Zusammenhang stehende UEs, die bei mehr als einem Patienten vorkamen, betrafen Rötungen an der Injektionsstelle (4 Patienten), Erbrechen, Reizbarkeit und Pyrexie (je 3 Patienten), Hypokalzämie, Kopfschmerzen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hämatome, Hypertrophien, Knoten, Schwellungen, Wärme, Hypokalzämie und Kopfschmerzen (je 2 Patienten).

Insgesamt wurden 79 behandlungsbedingte SUEs klassifiziert, von denen die Mehrheit der Ereignisse (94,9 %) als nicht mit der AA-Behandlung in Verbindung stehend bewertet und etwa die Hälfte dem schweren Schweregrad zugeordnet wurden.

Das häufigste SUE war die mit HPP assoziierte Kraniosynostose innerhalb der SOC kongenitalen, familiären und genetischen Erkrankungen (8 SUEs bei 6 Patienten). Von diesen 6 Patienten wurde von einem Patienten (Patient 002-06-01) berichtet, dass er bereits eine Vorgeschichte der Kraniosynostose hatte. Bei einem weiteren Patienten (Patient 002-08-01) wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Den Ereignissen der übrigen vier Patienten wurde überwiegend kein bzw. ein unwahrscheinlicher Zusammenhang mit dem Studienmedikament attestiert. Weitere im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs waren die schwere chronische Hepatitis (Patient 002-05-01), die sofortige Injektionsreaktion (Patient 002-06-01) und die schwere Schalleitungsschwerhörigkeit (Patient 002-08-01). Die Ätiologie im Falle der Hepatitis bleibt unklar, die Schalleitungsschwerhörigkeit bei Patient 002-08-01 könnte auf dessen Frühgeburt zurückzuführen sein.

Zusätzlich wurden SUEs insbesondere innerhalb der SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei jeweils 7/11 Patienten (63,6 %) festgestellt. Diese waren vorwiegend Pneumonien (6 Ereignisse bei 4 Patienten) oder Atemnot (4 Ereignisse bei 2 Patienten). Es wurden zudem vier SUEs innerhalb der Erkrankungen des Nervensystems bei 3 Patienten berichtet, bestehend aus 2 Ereignissen des erhöhten Hirndrucks (Patienten 002-10-01 und 002-10-02, die beide mit einer Kraniosynostose assoziiert waren) und 2 Ereignissen von Krampfanfällen (Patienten 002-05-01 und 002-10-01).

Hypersensibilität (Injektions-/Infusions-assoziierte Reaktionen, IARs)

Vier der 11 Patienten (36,4 %) erlebten unter der Behandlung mit Astofase Alfa nach Einschätzung des Prüfarztes während der Studienphase eine IAR (10 Ereignisse). Dabei traten die meisten der Ereignisse (80 %) am ersten Tag in Verbindung mit der Gabe der initialen IV-Infusion auf. Pyrexie betraf drei der vier Patienten, die weiteren Ereignisse waren

patientenindividuell unterschiedlich und wurden als mild oder moderat eingestuft. Keines der IAR war schwerwiegend.

Ein Patient wurde in der Studie ENB-002-08 aufgrund der IARs von Piloarrektion, Pyrexie und Schüttelfrost, die vor Abschluss der initialen IV-Infusion begannen, auf Wunsch der Erziehungsberechtigten ausgeschlossen (Patient 002-03-01, Tag 1). Für die Patienten 002-03-01 und 002-04-01 wurde am ersten Tag als IAR eine Pyrexie festgestellt, die im Falle des Patienten 002-04-01 zu einer nur teilweisen Verabreichung der anfänglichen IV-Dosis führte. Die IARs des Patienten 002-06-01 (Husten, Hitzewallungen, Rötungen und Hyperhidrose) führten zu einer Änderung der Infusionsrate und einer kurzzeitigen Unterbrechung der Gabe der Studienmedikation. Dabei wurde die Dosis jedoch nicht verändert.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)

Sieben der 11 Patienten (63,6 %) berichteten insgesamt 78 ISRs, von denen allein 47 Ereignisse bei nur zwei Patienten aufgetreten sind (Patient 002-01-01 und 002-06-01). Die Mehrheit der Ereignisse waren von milder Schwere und betrafen allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. ISRs, die als moderat im Schweregrad eingestuft wurden, umfassten überwiegend Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Juckreiz, Hautausschlag, Schwellungen, Rötungen, Wärme und Hypertrophie (Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle. Es wurden keine schwerwiegenden oder ernsthaften ISRs gemeldet. In der Regel wurden die ISRs nach fünf Tagen behoben. Zu den länger andauernden ISRs gehörten Hautverfärbungen (anhaltend bis zu 1149 Tagen), Atrophien (anhaltend bis zu 953 Tage) und Verkalkung an der Injektionsstelle (anhaltend bis zu 2012 Tage). ISRs, die über das Studienende hinaus andauerten, betrafen zudem Schwellungen, Verfärbungen, Hämatome, Hypertrophien (Lipohypertrophie) und Rötungen an der Injektionsstelle.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt traten bei allen 11 Patienten 794 behandlungsbedingte UEs im Verlauf der AA-Behandlung auf. Die meisten von ihnen wurden durch den Studienarzt der milden (76,2 %) oder moderaten (19,0 %) Schweregradkategorie zugeordnet. Des Weiteren standen die Mehrzahl der UEs (83,6 %) laut Prüfarzten nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. 8 Patienten litten an 38 schweren UEs.

Die festgestellten 79 behandlungsbedingten SUEs wurden dem moderaten (44,3 %) und schweren Schweregrad (46,8 %) zugeordnet und standen mehrheitlich mit der Studienmedikation im Zusammenhang. Zudem berichtete die überwiegende Anzahl der Patienten (63,6 %) mindestens ein ISR, welches weder als SUE noch als schweres UE eingestuft wurde. Zwei Patienten brachen die Behandlung mit AA ab und ein Patient verstarb während der Studienphase (Patient 002-08-01).

ENB-010-10

Überblick über aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-257: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie des unerwünschten Ereignisses	Asfotase Alfa (n = 69)	
	Ereignisse, n	Patienten, n (%)
Patienten mit Ereignissen	3052	69 (100,0)
Zusammenhängende UEs	643	49 (71,0)
Nicht zusammenhängende UEs	2409	69 (100,0)
Mild	2125	68 (98,6)
Moderat	728	64 (92,8)
Schwer	199	31 (44,9)
UEs, die zum Therapieabbruch führten	12	7 (10,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	593	43 (62,3)
Überempfindlichkeit (Injektionsassoziierte Reaktionen)	11	6 (8,7)
Ektope Kalzifizierung	15	14 (20,3)
Lipodystrophie	16	5 (7,2)
Kraniosynostose	46	28 (40,6)
Chronische Hepatitis	22	13 (18,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	297	50 (72,5)
Zusammenhängende SUEs	11	6 (8,7)
Nicht zusammenhängende SUEs	286	47 (68,1)
Mild	40	17 (24,6)
Moderat	125	38 (55,1)
schwer	132	28 (40,6)
SUEs, die zum Therapieabbruch führten	6	6 (8,7)
Reaktionen an der Injektionsstelle	2	1 (1,4)
Überempfindlichkeit (Injektionsassoziierte Reaktionen)	5	3 (4,3)
Ektope Kalzifizierung	1	1 (1,4)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	24	20 (29,0)
Chronische Hepatitis	1	1 (1,4)
Todesfälle	–	9 (13,0)
Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden. Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Zusammenhängende UEs sind definiert als möglich, wahrscheinlich oder definitiv zusammenhängend. Nicht zusammenhängende UEs sind als nicht oder unwahrscheinlich zusammenhängend definiert.		

Eine Übersicht aller aufgetretenen UEs innerhalb der Studie ENB-010-10 ist in Tabelle 4-257 dargestellt. Eine ausführliche Darstellung nach SOC und PT sowie nach dem durch den Prüfarzt festgestellten Schweregrad befindet sich im nachfolgenden Abschnitt in der Tabelle 4-258. Alle Patienten erlebten während der AA-Behandlung mindestens ein UE, insgesamt wurden 3052 UE berichtet. 69,6 % von diesen behandlungsbedingten UEs wurden der milden, 23,9 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

moderaten und 6,5 % der schweren Schweregradkategorie zugeordnet. Die überwiegende Mehrzahl der UEs wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft (78,9 %). Die mit der Studienmedikation in Verbindung stehenden UEs waren überwiegend ISRs (92,2 %), die bei 43 der 69 Patienten auftraten.

UEs von besonderem Interesse betrafen insbesondere die ektope Kalzifizierung (bei 20,3 % der Patienten), Lipodystrophie (bei 7,2 % der Patienten), Kraniosynostose (bei 40,6 % der Patienten) bzw. eine chronische Hepatitis (bei 18,8 % der Patienten). Zudem wurden bei 50 Patienten (72,5 %) insgesamt 297 SUEs beobachtet, von denen 3,7 % (11/297) durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Insgesamt verstarben neun Patienten während der Studienphase. Des Weiteren führten 12 unerwünschte Ereignisse (6 davon SUE) bei insgesamt 7 Patienten (10,1 %) zum Therapieabbruch.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-258: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der Studie ENB-010-10 – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Patienten mit einem Ereignis	10 (90,9)	11 (100,0)	8 (72,7)	3052
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (34,8)	27 (39,1)	13 (18,8)	478
Infektion der oberen Atemwege	13 (18,8)	5 (7,2)	1 (1,4)	33
Nasopharyngitis	18 (26,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	52
Gastroenteritis	16 (23,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	22
Infektion der Atemwege	11 (15,9)	5 (7,2)	0 (0,0)	63
Pneumonie	4 (5,8)	5 (7,2)	5 (7,2)	18
Ohrinfektion	12 (17,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	18
Rhinitis	10 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	17
Bronchitis	9 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17
Harnwegsinfektion	7 (10,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	8
Influenza	2 (2,9)	5 (7,2)	0 (0,0)	9
Gerätebezogene Infektion	2 (2,9)	2 (2,9)	2 (2,9)	10
Otitis media/ Mittelohrentzündung	5 (7,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	7
Gastroenteritis viral	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Mandelentzündung	4 (5,8)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
Virale Infektion	4 (5,8)	1 (1,4)	0 (0,0)	6
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (4,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	6
Gastrointestinal Infektion	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	9
Rhinovirus-Infektion	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	7
Sepsis	0 (0,0)	1 (1,4)	3 (4,3)	4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Bakterielle Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Entzündung an der Einstichstelle	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Pilzinfektion	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Gastroenteritis Rotavirus	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	4
Hordeolum (Gerstenkorn)	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
Pharyngitis	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Virale Pneumonie	0 (0,0)	2 (2,9)	1 (1,4)	3
Pseudomonas-Infektion	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	6
Respiratorischer Syncytial-Virusinfektion	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	3
Windpocken	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Bronchiolitis	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Bronchopneumonie	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Clostridium-Infektion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Clostridium-difficile-Kolitis	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Coronavirus-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Krupp infektiös	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Enterobacter-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Augeninfektion	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Pilzinfektion der Haut	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	7
Infektion	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	2
Kopflausbefall	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	4
Metapneumovirus-Infektion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
orale Candidiasis Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Parainfluenzavirus-Infektion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Paronychie	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Verfahrensbedingte Wundinfektion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Virale Infektion der Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	2
Scharlach Fieber	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Serratia-Infektion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Staphylokokkeninfektion	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	8
Infektion nach Tracheotomie	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Acinetobacter-Infektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Akute Tonsillitis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Adenovirus-Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Bakterielle Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Bakterielle Tracheitis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Beta-hämolytische Streptokokken-Infektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Bindehautentzündung bakteriell	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Bindehautentzündung infektiös	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Coxsackie-Virus-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zystitis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Ringelröteln	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Escherichia-Infektion der Harnwege	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Furunkel	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Infektion des Zahnfleisches	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Helminthen-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Herpangina	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pfeiffersches Drüsenfieber	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Abszess an der Injektionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Lungeninfektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Staphylokokken-Meningitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Otitis media chronisch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Bakterielle Überbesiedelung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Parasitäre Gastroenteritis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Escherichia-Pneumonie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Infektion nach dem Eingriff	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Salmonellose	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Serratia-Sepsis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hautpilz Candida	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautinfektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Staphylokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Stenotrophomonas-Infektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Streptokokkeninfektion	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Tinea-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Zahnabszess	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Zahninfektion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Tracheitis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Harnwegsinfektion durch Pseudomonas	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautausschlag viral	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Wundinfektion	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (47,8)	22 (31,9)	6 (8,7)	817
Pyrexie	28 (40,6)	16 (23,2)	3 (4,3)	145
Rötung an der Injektionsstelle	32 (46,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	225
Verfärbung an der Injektionsstelle	10 (14,5)	2 (2,9)	0 (0,0)	43
Verhärtung an der Injektionsstelle	11 (15,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	44
Hämatom an der Injektionsstelle	10 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	22
Schmerzen an der Injektionsstelle	6 (8,7)	2 (2,9)	0 (0,0)	22
Reaktion an der Injektionsstelle	8 (11,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	13
Schwellung an der Injektionsstelle	6 (8,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	21
Juckreiz an der Injektionsstelle	5 (7,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	14
Rötung an der Einstichstelle	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	16
Papel an der Injektionsstelle	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	91
Hautausschlag an der Injektionsstelle	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Reizbarkeit	2 (2,9)	3 (4,3)	0 (0,0)	8
Entzündung an der Einstichstelle	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
Verschluss des Gerätes	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	8
Atrophie an der Injektionsstelle	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	15
Blutung an der Injektionsstelle	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Schmerz	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
Hautausschlag an der Applikationsstelle	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Entwicklungsverzögerung	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	2
Geräteschäden	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Generalisiertes Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Grippeähnliche Krankheit	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Extravasation an der Injektionsstelle	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Entzündung an der Einstichstelle	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	21
Knoten an der Einstichstelle	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	40
Ödem	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	3
peripheres Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Schwäche/ Kraftlosigkeit	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Ausfluss an der Einstichstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Komplikation bei der Entfernung des Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verlagerung des Gerätes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Krankheitsprogression	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gangstörung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Rötung an der Implantatstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwellung an der Implantatstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautfleck an der Injektionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Raumforderung an der Injektionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Reaktionen an der Stelle des medizinischen Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwellung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Durst	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Reaktion an der Impfstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwellung an der Impfstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (55,1)	18 (26,1)	4 (5,8)	368
Zahnverlust	38 (55,19)	3 (4,3)	0 (0,0)	109
Erbrechen	22 (31,9)	7 (10,1)	2 (2,9)	96
Diarrhoe	15 (21,7)	4 (5,8)	1 (1,4)	35
Verstopfung	10 (14,5)	6 (8,7)	0 (0,0)	37
Refluxkrankheit	6 (8,7)	2 (2,9)	1 (1,4)	11
Abdominelle Schmerzen	7 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7
Zahnkaries	6 (8,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	11
Zahnen	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Zahnschmerzen	2 (2,9)	3 (4,3)	0 (0,0)	8
Flatulenz	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Oberbauchschmerzen	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Enteritis	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Lippenschwellung	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Zahnerkrankungen	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Blähungen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Abnormaler Stuhlgang	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Dysphagie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Schmelzanomalie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
verfärbter Stuhlgang	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
häufige Stuhlgänge	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schwellung der Gingiva	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Glossoptose	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hämatochezie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Darmlähmung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Leistenbruch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Wackelige Zähne	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schleimiger Stuhl	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Übelkeit	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Ösophagitis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
orale Schmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
akute Pankreatitis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
parodontale Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pneumatosis intestinalis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
schlechter dentaler Zustand	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Rektumprolaps	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Würgen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
veränderter Speichel	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Zungenulzeration	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Störungen der Zahnentwicklung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (24,6)	15 (21,7)	15 (21,7)	287
Husten	14 (20,3)	3 (4,3)	0 (0,0)	34
Dyspnoe (Luftnot)	1 (1,4)	4 (5,8)	3 (4,3)	38
Atelektase	1 (1,4)	5 (7,2)	1 (1,4)	14
Verwendung von zusätzlichen Atemmuskeln	4 (5,8)	2 (2,9)	1 (1,4)	16
Störung der Atmung	1 (1,4)	4 (5,8)	1 (1,4)	11
Lungenversagen	1 (1,4)	1 (1,4)	4 (5,8)	6
Tachypnoe	3 (4,3)	3 (4,3)	0 (0,0)	7
Apnoe	0 (0,0)	1 (1,4)	4 (5,8)	7
Atemfunktionsstörung	0 (0,0)	2 (2,9)	3 (4,3)	9
Keuchen	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Asthma	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
oropharygealer Schmerz	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Rhinorrhoe	4 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Tracheomalazie	0 (0,0)	1 (1,4)	3 (4,3)	5
akuter Atemstillstand	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (2,9)	6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Bronchomalazie	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (2,9)	3
vermehrtes Bronchialsekret	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	30
Lungenfunktionsstörung	0 (0,0)	2 (2,9)	1 (1,4)	3
verstopfte Nase	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Pleuraerguss	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	3
Husten mit Auswurf	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Schlafapnoesyndrom	0 (0,0)	3 (4,3)	0 (0,0)	5
adenoider Hypertrophie	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	3
Nasenbluten	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
vermehrte Sekretbildung der oberen Atemwege	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
laryngeale Stenose	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Lungenüberblähung	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Pharyngeale Rötung	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Atemstillstand	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	3
akutes Atemnotsyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Bronchospasmen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Lungenkollaps	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Grunzen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Hyperkapnie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hypopnoe	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hypoxie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	10
Entzündung der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
mediastinale Verschiebung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Weiten der Nasenflügel	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
obstruktive Atemwegserkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
oropharyngeale Blasenbildung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Rachenstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
pulmonales Granulom	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Lungenhochdruck	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Lungenödem	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Rasselnde Atmung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Respiratorische Azidose	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nasennebenhöhlen Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Halsreizung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Trachealstenose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Obstruktion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Entzündung der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (30,2)	14 (20,3)	7 (10,1)	137
Prellung	8 (11,6)	2 (2,9)	0 (0,0)	21
Sturz	4 (5,8)	3 (4,3)	0 (0,0)	9
Rippenfraktur	2 (2,9)	3 (4,3)	1 (1,4)	6
Arthropodenbiss	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
verfahrensbedingte Schmerzen	2 (2,9)	2 (2,9)	1 (1,4)	6
Komplikationen mit der Ernährungssonde	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	9
Oberschenkelfraktur	0 (0,0)	2 (2,9)	2 (2,9)	4
Zahnfrakturen	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Speichenfraktur	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	3
Tracheostomie-Fehlfunktion	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	6
Komplikation der endotrachealen Intubation	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	4
Exkoration	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Wadenbeinfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Handfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Oberarmfraktur	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
falsche Dosis verabreicht	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Gliedmaßenverletzung	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Postprozeduale Komplikation	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Postprozeduales Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Anwendungsbedingte Komplikation	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Schienbeinfraktur	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Unterschenkelfraktur	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Dehiszenz der Bauchwunde	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
anale Verletzung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gehirnprolaps	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Augenverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Augenlidverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fibrinablagerung auf postoperativer Linse	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Schädelimpressionsfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Fehlgeschlagene Gastrostomie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kopfverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Komplikation an der Inzisionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gelenklockerung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gelenkverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gelenkverstauchung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Mundverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
operative Blutung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
verfahrenstechnische Nachblutung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
verfahrenstechnische Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
verfahrenstechnische Reaktionen an der Anwendungsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pseudomeningocele	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Kratzer	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hautwunde	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
spinale Kompressionsfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
thermische Verbrennung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Brustwirbelfraktur	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Ringfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
tracheale Obstruktion	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
traumatische Verletzung des Gehirns	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Fraktur der oberen Gliedmaßen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
vaskuläre Verfahrenskomplikation	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Handgelenkfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29 (42,0)	7 (10,1)	2 (2,9)	146
Hautausschlag	11 (15,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	23
Windeldermatitis	9 (13,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	18
trockene Haut	8 (11,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Ekzem	6 (8,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	14
Rötung	5 (7,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	8
übermäßiges Granulationsgewebe	3 (4,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	6
Hautgranulom	3 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	7
Hitzeausschlag	4 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Kontaktdermatitis	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hautausschlag makular	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hautkrankheit	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Nesselsucht	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Blase	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Druckgeschwür	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Dermatitis	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hautausschlag generalisiert	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Ausschlag makulo-papulös	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Hautausschlag papulös	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hautläsion	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Spidernävus	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Haarausfall	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Dermatitis allergisch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Dermatitis atopisch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Ekzem infantil	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Intertrigo	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erworbene Lipodystrophie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Livedo Reticularis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pruritus allergisch	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Roter-Mann-Syndrom	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Narbe	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
seborrhoische Dermatitis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Verfärbung der Haut	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautdystrophie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautablösung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautreizung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hautgeschwür	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
subkutaner Knoten	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
geschwollenes Gesicht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Untersuchungen	17 (24,6)	11 (15,9)	5 (7,2)	197
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (1,4)	2 (2,9)	4 (5,8)	68
erhöhte ALT	5 (7,2)	1 (1,4)	0 (0,0)	8
erhöhte AST	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Vitamin D Mangel	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	6
erniedrigtes Blutkalium	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	7
erniedrigtes Hämoglobin	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	5
Pseudomonastest positiv	0 (0,0)	3 (4,3)	0 (0,0)	4
erhöhte Atemfrequenz	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	7
verminderte Harnproduktion	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
vermindertes Gewicht	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Blutphosphor erniedrigt	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Blutnatrium erniedrigt	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Herzgeräusch	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Kristallurie	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Urinkultur positiv	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
erhöhte Herzfrequenz	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Leber tastbar unter Rippenbogen	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Lymphknoten tastbar	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Staphylokokkentest positiv	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Acinetobactertest positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
tracheale Aspiration	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
bakterieller Test positiv	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Blood 25-Hydroxycholecalciferol decreased	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Blutbikarbonat erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Blutbikarbonat erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutcalcium erniedrigt	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutchlorid erniedrigt	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutmagnesium erniedrigt	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutphosphor erhöht	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Blutnatrium erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutkalium erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Harnsäure im Blut erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Körpergröße unter dem Normalwert	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Atem klingt ungewöhnlich	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Kohlendioxid erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Brust-Röntgenbild anormal	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Clostridium-Test positiv	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Komplementfaktor c3 erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Liquor Druck	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Liquor Test abnormal	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kultur positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Enterobacter-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Enterovirus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erhöhte y-GT	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Haemophilus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Herzfrequenz abnormal	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Leberenzym erhöht	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Humaner Rhinovirus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Augeninnendruck erhöht	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Klebsiella-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Moraxella Test positiv	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
neurologische Untersuchung abnormal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Kernspinresonanztomographie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erniedrigte Thrombozytenzahl	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pneumocystistest positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Respiratory Syncytial Virus Test positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
erhöhter rechtsventrikulärer systolischer Druck	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Serratia Test positiv	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Auswurf ungewöhnlich	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erhöhter Harnstickstoff	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Harn-Leukozytenesterase-positiv	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
erhöhtes Vitamin D	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erhöhtes Gewicht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
weiße Blutkörperchen im Urin positiv	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	12 (17,4)	13 (18,8)	7 (10,1)	52
Kraniosynostose	4 (5,8)	10 (14,5)	5 (7,2)	24
Kongenitale Verbiegung der langen Knochen	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Arnold-Chiari-Fehlbildung	0 (0,0)	2 (2,9)	1 (1,4)	5
Hydrozele	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Laryngomalazie	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	2
Schädelmissbildung	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Vorhofseptumdefekt	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Brachycephalie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
angeborene arterielle Missbildung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hypophosphatasie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Kehlkopfspalte	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Pectus carinatum (Kielbrust)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Plagiozephalie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Lungenhypoplasie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Spinale Muskelatrophie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Zahnhypoplasie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (17,4)	13 (18,8)	6 (8,7)	95
Hypokalzämie	6 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	8
Hypoglykämie	2 (2,9)	4 (5,8)	0 (0,0)	6
Hypokaliämie	4 (5,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	8
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1 (1,4)	2 (2,9)	1 (1,4)	10
Hyperphosphatämie	3 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	4
Hyponatriämie	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,9)	8
Gedeihstörung	1 (1,4)	0 (0,0)	2 (2,9)	6
Flüssigkeitsüberschuss	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	6
Hyperkalzämie	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Metabolische Azidose	2 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Dehydrierung	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	2
Fütterungsstörung	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	3
Hypalbuminämie	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	3
<u>Hypochlorämie</u>	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hypophosphatämie	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Vitamin D Mangel	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Gewichtszunahme schlecht	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	4
Körperfett Störung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
dystrophische Verkalkung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Flüssigkeitsretention	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hyperkaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Hypernatriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Hypervolämie	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
<u>Hypophagie</u>	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Blutvolumenmangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Lipomatose	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Metabolische Alkalose	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Übergewicht	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Untergewicht	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Nervensystems	9 (13,0)	17 (24,6)	5 (7,2)	81
Kopfschmerzen	6 (8,7)	3 (4,3)	1 (1,4)	24
Hirndruck erhöht	3 (4,3)	2 (2,9)	1 (1,4)	6
Hirnventrikeldilatation	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	6
Krampf	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
grobmotorische Störungen	0 (0,0)	3 (4,3)	0 (0,0)	3
Hydrocephalus	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (2,9)	7
Syringomyelie	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	3
Lethargie	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hirnödem	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Läsion des zentralen Nervensystems	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hirnerkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hirngefässerkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Klonus	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Weinen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Dyskinesie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Enzephalitis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Epilepsie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fieberkrampf	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Fontanelle vorgewölbt	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schlaganfall	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Titubation des Kopfes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Liquorverlustsyndrom	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
motorische Entwicklungsstörungen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
motorische Störungen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Myoklonus	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
neurologische Symptomatik	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Petit-mal-Epilepsie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Schläfrigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sprachstörungen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (15,9)	13 (18,8)	6 (8,7)	127
Schmerzen in den Extremitäten	8 (11,6)	3 (4,3)	0 (0,0)	14
Kyphose	3 (4,3)	1 (1,4)	2 (2,9)	10
Knie deformität	2 (2,9)	3 (4,3)	0 (0,0)	5
Arthralgie	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	5
Knochenerkrankungen	0 (0,0)	3 (4,3)	1 (1,4)	23
Wachstumsverzögerung	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	5
Osteopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,3)	10
Rippendeformität	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Skoliose	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	6
Arthropathie	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Rückenschmerzen	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
abnormale Knochenentwicklung	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Abflachung der Halswirbelsäule	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Thoraxdeformation	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
verzögerter Verschluss der Fontanelle	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Gelenkkontrakturen	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
pathologische Frakturen	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	3
Rachitis	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Wirbelsäulendeformität	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Wirbelsäulenerkrankung	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	2
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Knochenschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erweiterung der Schädelnähte	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verzögerter Epiphysenschluss	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Fußdeformität	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hypermobilitätssyndrom	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Gelenkschwellung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Kyphoskoliose	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gliedmaßendeformität	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Raumforderung an den unteren Extremitäten	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Muskelatrophie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Brustmuskelschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Osteoporose	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Weichteilerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Sehnenerkrankung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Torticollis	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Belastungsschwierigkeiten	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Augenerkrankungen	21 (30,4)	6 (8,7)	0 (0,0)	55
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	7 (10,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	17
Papillenödem	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	8
Okulare Hyperämie	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Strabismus	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Astigmatismus	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hornhautablagerung	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Augenlidödem	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hypermetropie	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Sehnervenscheidenstörung	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Amblyopie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Konjunktivale Hyperämie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Trockene Augen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Exophthalmus	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
allergische Augen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Augenausfluss	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Augentzündung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Augenschmerzen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
okulare, vaskuläre Störung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Sehnervschwund	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sehnervstörung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Optikusneuropathie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Netzhautblutung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (13,0)	9 (13,0)	1 (1,4)	31
Anämie	2 (2,9)	7 (10,1)	0 (0,0)	13
Lymphadenopathie	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7
Neutropenie	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	4
Lymphozytose	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Koagulopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Leukozytose	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Monozytose	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Splenomegalie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Thrombozytose	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (18,8)	2 (2,9)	0 (0,0)	20
Nephrokalzinose	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
Hämaturie	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Nephrolithiasis (Nierenstein)	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Anurie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Harnsteine	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Polyurie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nierenzyste	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Nierenerkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Harninkontinenz	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Harnverhaltung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Psychiatrische Erkrankungen	4 (5,8)	7 (10,1)	0 (0,0)	23
Agitiertheit/ Unruhe	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	11
Schlafangst	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Atemanhalten	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Angst	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts- Störung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Drogenabhängigkeit	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Veränderung des mentalen Status	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Ruhelosigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schlafstörung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Starren	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Herzerkrankungen	1 (1,4)	2 (2,9)	7 (10,1)	68
Bradykardie	1 (1,4)	1 (1,4)	4 (5,8)	17
Tachykardie	2 (2,9)	4 (5,8)	0 (0,0)	16
Herzstillstand	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,8)	5
Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	4
Zyanose	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	18
Arrhythmie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Kardiomegalie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Kardiopulmonales Versagen	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
kardiovaskuläre Insuffizienz	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Ventrikuläre Tachykardie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	3
Erkrankungen des Immunsystems	6 (8,7)	3 (4,3)	1 (1,4)	12
Medikamentenüberempfindlichkeit	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	5
Saisonale Allergie	3 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Lebensmittelallergie	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Hypersensitivität	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Milchallergie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (8,7)	3 (4,3)	0 (0,0)	28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Ohrenschmalzpfropf	5 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	11
Schalleitungsschwerhörigkeit	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0,0)	7
Taubheit	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Ohrenerkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Ohrenschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Hörbeeinträchtigung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Innenohrentzündung	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Mittelohrerguss	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Otorrhoe	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Trommelfellperforation	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	2
Gefäßerkrankungen	6 (8,7)	1 (1,4)	2 (2,9)	9
Hypertonie	3 (4,3)	1 (1,4)	0 (0,0)	4
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Hämatom	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hyperämie	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Hypotonie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Periphere Kälte	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (1,4)	4 (4,3)	1 (1,4)	7
Entfernung der Trachealkanüle	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	2
Schädeloperation	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Entfernung des medizinischen Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Trachealoperation	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1
Tracheotomie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1
Beatmung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	5
Hepatomegalie	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0,0)	4
Leberläsionen	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6
Balanoposthitis	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Genitaler Ausfluss	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Adhäsion der Labia	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Skrotalschwellung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
vulvovaginale Rötung	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	3
Nebennieren-Insuffizienz	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Asfotase Alfa (N = 69)			
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Ereignisse n
Hyperparathyreoidismus	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Gleiches gilt für die Einteilung nach PT.
Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.
Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.

In Tabelle 4-258 werden die UEs nach SOC und PT nach ihrem durch den Prüfarzt eingestuftem Schweregrad zusammengefasst. Die Mehrzahl der UEs wurden als mild oder moderat eingestuft. Milde UEs wurden bei 68 der 69 Patienten festgestellt, moderate UEs erlitten 64 Patienten. Milde UEs betrafen überwiegend Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (38 Patienten), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (33 Patienten) oder Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (29 Patienten). Moderate UEs waren am häufigsten in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (27 Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (22 Patienten) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (18 Patienten) festzustellen. Zudem sind bei 31 Patienten 199 schwere UEs festgestellt worden, die am häufigsten in den SOCs Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auftraten (15 Patienten). In der Mehrheit der Fälle wurden die unter der Behandlung mit AA festgestellten schweren UEs auch als schwerwiegendes UE gekennzeichnet (132/199).

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-259: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Patienten mit einem Ereignis	69 (100,0)	49 (71,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 (88,4)	3 (4,3)
Infektion der oberen Atemwege	19 (27,5)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	18 (26,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	17 (24,6)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	16 (23,2)	0 (0,0)
Pneumonie	13 (18,8)	1 (1,4)
Ohrinfektion	13 (18,8)	0 (0,0)
Rhinitis	10 (14,5)	0 (0,0)
Bronchitis	9 (13,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	8 (11,6)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Influenza	7 (10,1)	0 (0,0)
Gerätebezogene Infektion	6 (8,7)	0 (0,0)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	6 (8,7)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	5 (7,2)	0 (0,0)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	5 (7,2)	0 (0,0)
Mandelentzündung	5 (7,2)	0 (0,0)
Virale Infektion	5 (7,2)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	5 (7,2)	0 (0,0)
Gastrointestinal Infektion	4 (5,8)	0 (0,0)
Rhinovirus-Infektion	4 (5,8)	0 (0,0)
Sepsis	4 (5,8)	0 (0,0)
Bakterielle Infektion	3 (4,3)	0 (0,0)
Entzündung an der Einstichstelle	3 (4,3)	0 (0,0)
Pilzinfektion	3 (4,3)	0 (0,0)
Gastroenteritis Rotavirus	3 (4,3)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	2 (2,9)	1 (1,4)
Pharyngitis	3 (4,3)	0 (0,0)
Virale Pneumonie	3 (4,3)	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	3 (4,3)	0 (0,0)
Respiratorischer Syncytial- Virusinfektion	3 (4,3)	0 (0,0)
Windpocken	3 (4,3)	0 (0,0)
Bronchiolitis	2 (2,9)	0 (0,0)
Bronchopneumonie	2 (2,9)	0 (0,0)
Clostridium-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Clostridium-difficile-Kolitis	2 (2,9)	0 (0,0)
Coronavirus-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Krupp infektiös	2 (2,9)	0 (0,0)
Enterobacter-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Augeninfektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Pilzinfektion der Haut	2 (2,9)	0 (0,0)
Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Kopflausbefall	2 (2,9)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	2 (2,9)	0 (0,0)
Metapneumovirus-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
orale Candidiasis Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Parainfluenzavirus-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Paronychie	2 (2,9)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Wundinfektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Virale Infektion der Atemwege	2 (2,9)	0 (0,0)
Scharlach Fieber	2 (2,9)	0 (0,0)
Serratia-Infektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	2 (2,9)	0 (0,0)
Infektion nach Tracheotomie	2 (2,9)	0 (0,0)
Acinetobacter-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Akute Tonsillitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Adenovirus-Infektion der oberen Atemwege	1 (1,4)	0 (0,0)
Bakterielle Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Bakterielle Tracheitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Beta-hämolytische Streptokokken-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Bindehautentzündung bakteriell	1 (1,4)	0 (0,0)
Bindehautentzündung infektiös	1 (1,4)	0 (0,0)
Coxsackie-Virus-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Zystitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	1 (1,4)	0 (0,0)
Ringelröteln	1 (1,4)	0 (0,0)
Escherichia-Infektion der Harnwege	1 (1,4)	0 (0,0)
Furunkel	1 (1,4)	0 (0,0)
Infektion des Zahnfleisches	1 (1,4)	0 (0,0)
Helminthen-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Herpangina	1 (1,4)	0 (0,0)
Pfeiffersches Drüsenfieber	1 (1,4)	0 (0,0)
Abszess an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,4)
Kehlkopfentzündung	1 (1,4)	0 (0,0)
Lungeninfektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Staphylokokken-Meningitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Otitis media chronisch	1 (1,4)	0 (0,0)
bakterielle Überbesiedlung	1 (1,4)	0 (0,0)
Parasitäre Gastroenteritis	1 (1,4)	0 (0,0)
Escherichia-Pneumonie	1 (1,4)	0 (0,0)
Infektion nach dem Eingriff	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Salmonellose	1 (1,4)	0 (0,0)
Serratia-Sepsis	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautpilz Candida	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautinfektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Staphylokokkensepsis	1 (1,4)	0 (0,0)
Stenotrophomonas-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Streptokokkeninfektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Tinea-Infektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Zahnabszess	1 (1,4)	0 (0,0)
Zahninfektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Tracheitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion durch Pseudomonas	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautausschlag viral	1 (1,4)	0 (0,0)
Wundinfektion	1 (1,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (24,6)	44 (63,8)
Pyrexie	43 (62,3)	4 (5,8)
Rötung an der Injektionsstelle	1 (1,4)	32 (46,4)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	12 (17,4)
Verhärtung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	11 (15,9)
Hämatom an der Injektionsstelle	0 (0,0)	10 (14,5)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	8 (11,6)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	8 (11,6)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	7 (10,1)
Juckreiz an der Injektionsstelle	0 (0,0)	6 (8,7)
Rötung an der Einstichstelle	5 (7,2)	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	0 (0,0)	5 (7,2)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	1 (1,4)	4 (5,8)
Reizbarkeit	5 (7,2)	0 (0,0)
Entzündung an der Einstichstelle	4 (5,8)	0 (0,0)
Verschluss des Gerätes	4 (5,8)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	0 (0,0)	4 (5,8)
Blutung an der Injektionsstelle	2 (2,9)	1 (1,4)
Schmerz	3 (4,3)	0 (0,0)
Hautausschlag an der Applikationsstelle	2 (2,9)	0 (0,0)
Entwicklungsverzögerung	2 (2,9)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Geräteschäden	2 (2,9)	0 (0,0)
Generalisiertes Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)
Grippeähnliche Krankheit	2 (2,9)	0 (0,0)
Extravasation an der Injektionsstelle	1 (1,4)	1 (1,4)
Entzündung an der Einstichstelle	0 (0,0)	2 (2,9)
Knoten an der Einstichstelle	0 (0,0)	2 (2,9)
Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)
peripheres Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)
Schwäche/ Kraftlosigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)
Ausfluss an der Einstichstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (1,4)
Komplikation bei der Entfernung des Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)
Verschiebung des Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (1,4)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	1 (1,4)	0 (0,0)
Gangstörung	1 (1,4)	0 (0,0)
Rötung an der Implantatstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Schwellung an der Implantatstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,4)
Raumforderung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,4)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,4)
Reaktion an der Stelle des medizinischen Gerätes?	1 (1,4)	0 (0,0)
Schwellung	1 (1,4)	0 (0,0)
Durst	1 (1,4)	0 (0,0)
Reaktion an der Impfstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Schwellung an der Impfstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (82,6)	3 (4,3)
Zahnverlust	41 (59,4)	0 (0,0)
Erbrechen	29 (42,0)	2 (2,9)
Diarrhoe	18 (26,1)	2 (2,9)
Verstopfung	16 (23,2)	0 (0,0)
Refluxkrankheit	9 (13,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	7 (10,1)	0 (0,0)
Zahnkaries	7 (10,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Zahnen	5 (7,2)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	5 (7,2)	0 (0,0)
Flatulenz	3 (4,3)	0 (0,0)
Oberbauchschmerzen	2 (2,9)	0 (0,0)
Enteritis	2 (2,9)	0 (0,0)
Lippenschwellung	2 (2,9)	0 (0,0)
Zahnerkrankungen	2 (2,9)	0 (0,0)
Blähungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Abnormaler Stuhlgang	1 (1,4)	0 (0,0)
Dysphagie	1 (1,4)	0 (0,0)
Schmelzanomalie	1 (1,4)	0 (0,0)
verfärbter Stuhlgang	1 (1,4)	0 (0,0)
häufige Stuhlgänge	1 (1,4)	0 (0,0)
Schwellung der Gingiva	1 (1,4)	0 (0,0)
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	1 (1,4)	0 (0,0)
Glossoptose	1 (1,4)	0 (0,0)
Hämatochezie	1 (1,4)	0 (0,0)
Darmlähmung	1 (1,4)	0 (0,0)
Leistenbruch	1 (1,4)	0 (0,0)
Wackelige Zähne	1 (1,4)	0 (0,0)
Schleimiger Stuhlgang	1 (1,4)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (1,4)	0 (0,0)
Ösophagitis	1 (1,4)	0 (0,0)
orale Schmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
akute Pankreatitis	1 (1,4)	0 (0,0)
parodontale Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Pneumatosis intestinalis	1 (1,4)	0 (0,0)
schlechter dentaler Zustand	1 (1,4)	0 (0,0)
Rektumprolaps	1 (1,4)	0 (0,0)
Würgen	1 (1,4)	0 (0,0)
veränderter Speichel	1 (1,4)	0 (0,0)
Zungenulzeration	1 (1,4)	0 (0,0)
Störungen der Zahnentwicklung	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (66,7)	1 (1,4)
Husten	17 (24,6)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Dyspnoe (Luftnot)	8 (11,6)	0 (0,0)
Atelektase	7 (10,1)	0 (0,0)
Verwendung von zusätzlichen Atemmuskeln	7 (10,1)	0 (0,0)
Störung der Atmung	6 (8,7)	0 (0,0)
Lungenversagen	6 (8,7)	0 (0,0)
Tachypnoe	6 (8,7)	0 (0,0)
Apnoe	5 (7,2)	0 (0,0)
Atemfunktionsstörung	5 (7,2)	0 (0,0)
Keuchen	5 (7,2)	0 (0,0)
Asthma	4 (5,8)	0 (0,0)
oropharygealer Schmerz	4 (5,8)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	4 (5,8)	0 (0,0)
Tracheomalazie	4 (5,8)	0 (0,0)
akuter Atemstillstand	3 (4,3)	0 (0,0)
Bronchomalazie	3 (4,3)	0 (0,0)
vermehrtes Bronchialsekret	3 (4,3)	0 (0,0)
Lungenfunktionsstörung	3 (4,3)	0 (0,0)
verstopfte Nase	3 (4,3)	0 (0,0)
Pleuraerguss	3 (4,3)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	3 (4,3)	0 (0,0)
Schlafapnoesyndrom	3 (4,3)	0 (0,0)
adenoider Hypertrophie	2 (2,9)	0 (0,0)
Nasenbluten	2 (2,9)	0 (0,0)
vermehrte Sekretbildung der oberen Atemwege	2 (2,9)	0 (0,0)
laryngeale Stenose	2 (2,9)	0 (0,0)
Lungenüberblähung	2 (2,9)	0 (0,0)
Pharyngeale Rötung	2 (2,9)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	2 (2,9)	0 (0,0)
Atemstillstand	1 (1,4)	1 (1,4)
akutes Atemnotsyndrom	1 (1,4)	0 (0,0)
Bronchospasmen	1 (1,4)	0 (0,0)
Lungenkollaps	1 (1,4)	0 (0,0)
Grunzen	1 (1,4)	0 (0,0)
Hyperkapnie	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypopnoe	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Hypoxie	1 (1,4)	0 (0,0)
Entzündung der unteren Atemwege	1 (1,4)	0 (0,0)
mediastinale Verschiebung	1 (1,4)	0 (0,0)
Weiten der Nasenflügel	1 (1,4)	0 (0,0)
obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)
oropharyngeale Blasenbildung	1 (1,4)	0 (0,0)
Rachenstörung	1 (1,4)	0 (0,0)
Lungenentzündung	1 (1,4)	0 (0,0)
pulmonales Granulom	1 (1,4)	0 (0,0)
Lungenhochdruck	1 (1,4)	0 (0,0)
Lungenödem	1 (1,4)	0 (0,0)
Rasselnde Atmung	1 (1,4)	0 (0,0)
Respiratorische Azidose	1 (1,4)	0 (0,0)
Nasennebenhöhlen Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Halsreizung	1 (1,4)	0 (0,0)
Trachealstenose	1 (1,4)	0 (0,0)
Obstruktion der oberen Atemwege	1 (1,4)	0 (0,0)
Entzündung der oberen Atemwege	1 (1,4)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	39 (56,5)	3 (4,3)
Prellung	9 (13,0)	1 (1,4)
Sturz	7 (10,1)	0 (0,0)
Rippenfraktur	6 (8,7)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	5 (7,2)	0 (0,0)
verfahrensbedingte Schmerzen	5 (7,2)	0 (0,0)
Komplikationen mit der Ernährungssonde	4 (5,8)	0 (0,0)
Oberschenkelfraktur	4 (5,8)	0 (0,0)
Zahnfrakturen	4 (5,8)	0 (0,0)
Speichenfraktur	3 (4,3)	0 (0,0)
Tracheostomie-Fehlfunktion	3 (4,3)	0 (0,0)
Komplikation der endotrachealen Intubation	2 (2,9)	0 (0,0)
Exkoration	2 (2,9)	0 (0,0)
Wadenbeinfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)
Handfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Oberarmfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)
falsche Dosis verabreicht	0 (0,0)	2 (2,9)
Gliedmaßenverletzung	2 (2,9)	0 (0,0)
Postprozedurale Komplikation	2 (2,9)	0 (0,0)
Postprozeduales Ödem	2 (2,9)	0 (0,0)
Anwendungsbedingte Komplikation	2 (2,9)	0 (0,0)
Schienbeinfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)
Unterschenkelfraktur	2 (2,9)	0 (0,0)
Dehizensz der Bauchwunde	1 (1,4)	0 (0,0)
anale Verletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
Gehirnprolaps	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenliedverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
Fibrinablagerung auf postoperativer Linse	1 (1,4)	0 (0,0)
Schädelimpressionsfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)
Fehlgeschlagene Gastrostomie	1 (1,4)	0 (0,0)
Kopfverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
Komplikation an der Inzisionsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Gelenklockerung	1 (1,4)	0 (0,0)
Gelenkverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	1 (1,4)	0 (0,0)
Mundverletzung	1 (1,4)	0 (0,0)
operative Blutung	1 (1,4)	0 (0,0)
verfahrenstechnische Nachblutung	1 (1,4)	0 (0,0)
verfahrenstechnische Kopfschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
verfahrenstechnische Reaktionen an der Anwendungsstelle	1 (1,4)	0 (0,0)
Pseudomeningocele	1 (1,4)	0 (0,0)
Kratzer	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautwunde	1 (1,4)	0 (0,0)
spinale Kompressionsfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)
thermische Verbrennung	1 (1,4)	0 (0,0)
Brustwirbelfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)
Ringfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)
tracheale Obstruktion	1 (1,4)	0 (0,0)
traumatische Verletzung des Gehirns	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Fraktur der oberen Gliedmaßen	1 (1,4)	0 (0,0)
vaskuläre Verfahrenskomplikation	1 (1,4)	0 (0,0)
Handgelenkfraktur	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (47,8)	5 (7,2)
Hautausschlag	11 (15,9)	0 (0,0)
Windeldermatitis	10 (14,5)	0 (0,0)
trockene Haut	8 (11,6)	0 (0,0)
Ekzem	7 (10,1)	0 (0,0)
Rötung	6 (8,7)	0 (0,0)
übermäßiges Granulationsgewebe	5 (7,2)	0 (0,0)
Hautgranulom	4 (5,8)	0 (0,0)
Hitzeausschlag	4 (5,8)	0 (0,0)
Kontaktdermatitis	3 (4,3)	0 (0,0)
Hautausschlag makular	3 (4,3)	0 (0,0)
Hautkrankheit	3 (4,3)	0 (0,0)
Nesselsucht	3 (4,3)	0 (0,0)
Blase	2 (2,9)	0 (0,0)
Druckgeschwür	2 (2,9)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (1,4)	1 (1,4)
Hautausschlag generalisiert	2 (2,9)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	2 (2,9)	0 (0,0)
Hautausschlag papulös	1 (1,4)	1 (1,4)
Hautläsion	2 (2,9)	0 (0,0)
Spidernävus	2 (2,9)	0 (0,0)
Haarausfall	1 (1,4)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (1,4)	0 (0,0)
Dermatitis atopisch	1 (1,4)	0 (0,0)
Ekzem infantil	1 (1,4)	0 (0,0)
Intertrigo	1 (1,4)	0 (0,0)
erworbene Lipodystrophie	0 (0,0)	1 (1,4)
Livedo Reticularis	1 (1,4)	0 (0,0)
Pruritus allergisch	1 (1,4)	0 (0,0)
Roter-Mann-Syndrom	1 (1,4)	0 (0,0)
Narbe	1 (1,4)	0 (0,0)
seborrhoische Dermatitis	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Verfärbung der Haut	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautdystrophie	0 (0,0)	1 (1,4)
Hautablösung	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautreizung	1 (1,4)	0 (0,0)
Hautgeschwür	1 (1,4)	0 (0,0)
subkutaner Knoten	0 (0,0)	1 (1,4)
geschwollenes Gesicht	1 (1,4)	0 (0,0)
Untersuchungen	27 (39,1)	6 (8,7)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	7 (10,1)	0 (0,0)
erhöhte ALT	6 (8,7)	0 (0,0)
erhöhte AST	5 (7,2)	0 (0,0)
Vitamin D Mangel	4 (5,8)	0 (0,0)
erniedrigtes Blutkalium	3 (4,3)	0 (0,0)
erniedrigtes Hämoglobin	3 (4,3)	0 (0,0)
Pseudomonastest positiv	3 (4,3)	0 (0,0)
erhöhte Atemfrequenz	3 (4,3)	0 (0,0)
verminderte Harnproduktion	3 (4,3)	0 (0,0)
vermindertes Gewicht	3 (4,3)	0 (0,0)
Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht	2 (2,9)	0 (0,0)
Blutphosphor erniedrigt	1 (1,4)	1 (1,4)
Blutnatrium erniedrigt	2 (2,9)	0 (0,0)
Herzgeräusch	2 (2,9)	0 (0,0)
Kristallurie	2 (2,9)	0 (0,0)
Urinkultur positiv	2 (2,9)	0 (0,0)
erhöhte Herzfrequenz	2 (2,9)	0 (0,0)
Leber tastbar unter Rippenbogen	2 (2,9)	0 (0,0)
Lymphknoten tastbar	2 (2,9)	0 (0,0)
Staphylokokkentest positiv	1 (1,4)	1 (1,4)
Acinetobactertest positiv	2 (2,9)	0 (0,0)
tracheale Aspiration	1 (1,4)	0 (0,0)
bakterieller Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Blood 25-Hydroxycholecalciferol decreased	0 (0,0)	1 (1,4)
Blutbikarbonat erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,4)
Blutbikarbonat erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutcalcium erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Blutchlorid erniedrigt	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutmagnesium erniedrigt	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutphosphor erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutnatrium erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutkalium erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Harnsäure im Blut erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Körpergröße unter dem Normalwert	1 (1,4)	0 (0,0)
Atem klingt ungewöhnlich	1 (1,4)	0 (0,0)
Kohlendioxid erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Brust-Röntgenbild anormal	1 (1,4)	0 (0,0)
Clostridium-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Komplementfaktor c3 erhöht	0 (0,0)	1 (1,4)
Liquor Druck	1 (1,4)	0 (0,0)
Liquor Test abnormal	1 (1,4)	0 (0,0)
Kultur positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Enterobacter-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Enterovirus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
erhöhte y-GT	1 (1,4)	0 (0,0)
Haemophilus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Herzfrequenz abnormal	1 (1,4)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Humaner Rhinovirus-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Augeninnendruck erhöht	1 (1,4)	0 (0,0)
Klebsiella-Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Moraxella Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
neurologische Untersuchung abnormal	1 (1,4)	0 (0,0)
Kernspinresonanztomographie	1 (1,4)	0 (0,0)
erniedrigte Thrombozytenzahl	1 (1,4)	0 (0,0)
Pneumocystistest positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
erhöhter rechtsventrikulärer systolischer Druck	1 (1,4)	0 (0,0)
Serratia Test positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Auswurf ungewöhnlich	1 (1,4)	0 (0,0)
erhöhter Harnstickstoff	1 (1,4)	0 (0,0)
Harn-Leukozytenesterase-positiv	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
erhöhtes Vitamin D	1 (1,4)	0 (0,0)
erhöhtes Gewicht	1 (1,4)	0 (0,0)
weiße Blutkörperchen im Urin positiv	1 (1,4)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	30 (43,5)	2 (2,9)
Kraniosynostose	18 (26,1)	1 (1,4)
Kongenitale Verbiegung der langen Knochen	5 (7,2)	0 (0,0)
Arnold-Chiari-Fehlbildung	2 (2,9)	1 (1,4)
Hydrozele	2 (2,9)	0 (0,0)
Laryngomalazie	2 (2,9)	0 (0,0)
Schädelmissbildung	2 (2,9)	0 (0,0)
Vorhofseptumdefekt	1 (1,4)	0 (0,0)
Brachycephalie	1 (1,4)	0 (0,0)
angeborene arterielle Missbildung	1 (1,4)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (40,6)	3 (4,3)
Hypokalzämie	3 (4,3)	3 (4,3)
Hypoglykämie	6 (8,7)	0 (0,0)
Hypokaliämie	6 (8,7)	0 (0,0)
Nahrungsmittelenverträglichkeit	4 (5,8)	0 (0,0)
Hyperphosphatämie	3 (4,3)	1 (1,4)
Hyponatriämie	4 (5,8)	0 (0,0)
Gedeihstörung	3 (4,3)	0 (0,0)
Flüssigkeitsüberschuss	3 (4,3)	0 (0,0)
Hyperkalzämie	3 (4,3)	0 (0,0)
Metabolische Azidose	3 (4,3)	0 (0,0)
Dehydrierung	2 (2,9)	0 (0,0)
Fütterungsstörung	2 (2,9)	0 (0,0)
Hypalbuminämie	2 (2,9)	0 (0,0)
<u>Hypochlorämie</u>	2 (2,9)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	2 (2,9)	0 (0,0)
Vitamin D Mangel	2 (2,9)	0 (0,0)
Gewichtszunahme schlecht	2 (2,9)	0 (0,0)
Körperfett Störung	1 (1,4)	0 (0,0)
dystrophische Verkalkung	1 (1,4)	0 (0,0)
Flüssigkeitsretention	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Hyperkaliämie	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypernatriämie	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypervolämie	1 (1,4)	0 (0,0)
<u>Hypophagie</u>	1 (1,4)	0 (0,0)
Blutvolumenmangel	1 (1,4)	0 (0,0)
Lipomatose	1 (1,4)	0 (0,0)
Metabolische Alkalose	1 (1,4)	0 (0,0)
Übergewicht	1 (1,4)	0 (0,0)
Untergewicht	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (43,5)	1 (1,4)
Kopfschmerzen	10 (14,5)	0 (0,0)
Hirndruck erhöht	6 (8,7)	0 (0,0)
Hirnventrikeldilatation	4 (5,8)	0 (0,0)
Krampf	4 (5,8)	0 (0,0)
grobmotorische Störungen	3 (4,3)	0 (0,0)
Hydrocephalus	3 (4,3)	0 (0,0)
Syringomyelie	2 (2,9)	1 (1,4)
Lethargie	2 (2,9)	0 (0,0)
Hirnödem	1 (1,4)	0 (0,0)
Läsion des zentralen Nervensystems	1 (1,4)	0 (0,0)
Hirnerkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Hirngefässerkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Klonus	1 (1,4)	0 (0,0)
Weinen	1 (1,4)	0 (0,0)
Dyskinesie	1 (1,4)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (1,4)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (1,4)	0 (0,0)
Epilepsie	1 (1,4)	0 (0,0)
Fieberkrampf	1 (1,4)	0 (0,0)
Fontanelle vorgewölbt	1 (1,4)	0 (0,0)
Schlaganfall	1 (1,4)	0 (0,0)
Titubation des Kopfes	1 (1,4)	0 (0,0)
Liquorverlustsyndrom	1 (1,4)	0 (0,0)
motorische Entwicklungsstörungen	1 (1,4)	0 (0,0)
motorische Störungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Myoklonus	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
neurologische Symptomatik	1 (1,4)	0 (0,0)
Petit-mal-Epilepsie	1 (1,4)	0 (0,0)
Schläfrigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)
Sprachstörungen	1 (1,4)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	28 (40,6)	2 (2,9)
Schmerzen in den Extremitäten	11 (15,9)	0 (0,0)
Kyphose	5 (7,2)	1 (1,4)
Knied deformität	5 (7,2)	0 (0,0)
Arthralgie	4 (5,8)	0 (0,0)
Knochenkrankungen	4 (5,8)	0 (0,0)
Wachstumsverzögerung	3 (4,3)	0 (0,0)
Osteopenie	3 (4,3)	0 (0,0)
Rippendeformität	3 (4,3)	0 (0,0)
Skoliose	3 (4,3)	0 (0,0)
Arthropathie	2 (2,9)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	2 (2,9)	0 (0,0)
abnormale Knochenentwicklung	2 (2,9)	0 (0,0)
Abflachung der Halswirbelsäule	2 (2,9)	0 (0,0)
Thoraxdeformation	2 (2,9)	0 (0,0)
verzögerter Verschluss der Fontanelle	2 (2,9)	0 (0,0)
Gelenkkontrakturen	2 (2,9)	0 (0,0)
pathologische Frakturen	2 (2,9)	0 (0,0)
Rachitis	2 (2,9)	0 (0,0)
Wirbelsäulendeformität	2 (2,9)	0 (0,0)
Wirbelsäulenerkrankung	2 (2,9)	0 (0,0)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	2 (2,9)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
Erweiterung der Schädelnähte	1 (1,4)	0 (0,0)
Verzögerter Epiphysenschluss	1 (1,4)	0 (0,0)
Fußdeformität	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypermobilitätssyndrom	1 (1,4)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	1 (1,4)	0 (0,0)
Kyphoskoliose	1 (1,4)	0 (0,0)
Gliedmaßendeformität	1 (1,4)	0 (0,0)
Raumforderung an den unteren Extremitäten	1 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Muskelatrophie	1 (1,4)	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
Osteoporose	1 (1,4)	0 (0,0)
Weichteilerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,4)
Sehnenerkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)
Torticollis	1 (1,4)	0 (0,0)
Belastungsschwierigkeiten	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	27 (39,1)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	8 (11,6)	0 (0,0)
Papillenödem	5 (7,2)	0 (0,0)
Okulare Hyperämie	3 (4,3)	0 (0,0)
Strabismus	3 (4,3)	0 (0,0)
Astigmatismus	2 (2,9)	0 (0,0)
Hornhautablagerung	2 (2,9)	0 (0,0)
Augenlidödem	2 (2,9)	0 (0,0)
Hypermetropie	2 (2,9)	0 (0,0)
Sehnervenscheibenstörung	2 (2,9)	0 (0,0)
Amblyopie	1 (1,4)	0 (0,0)
Konjunktivale Hyperämie	1 (1,4)	0 (0,0)
Trockene Augen	1 (1,4)	0 (0,0)
Exophthalmus	1 (1,4)	0 (0,0)
allergische Augen	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenausfluss	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenblutung	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenentzündung	1 (1,4)	0 (0,0)
Augenschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
okulare, vaskuläre Störung	1 (1,4)	0 (0,0)
Sehnervschwund	1 (1,4)	0 (0,0)
Sehnervstörung	1 (1,4)	0 (0,0)
Optikusneuropathie	1 (1,4)	0 (0,0)
Netzhautblutung	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (20,3)	5 (7,2)
Anämie	9 (13,0)	0 (0,0)
Lymphadenopathie	3 (4,3)	2 (2,9)
Neutropenie	3 (4,3)	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Lymphozytose	0 (0,0)	2 (2,9)
Koagulopathie	1 (1,4)	0 (0,0)
Leukozytose	1 (1,4)	0 (0,0)
Monozytose	1 (1,4)	0 (0,0)
Splenomegalie	1 (1,4)	0 (0,0)
Thrombozytose	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (21,7)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	5 (7,2)	0 (0,0)
Hämaturie	2 (2,9)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	2 (2,9)	0 (0,0)
Anurie	1 (1,4)	0 (0,0)
Harnsteine	1 (1,4)	0 (0,0)
Polyurie	1 (1,4)	0 (0,0)
Nierenzyste	1 (1,4)	0 (0,0)
Nierenerkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (1,4)	0 (0,0)
Harninkontinenz	1 (1,4)	0 (0,0)
Harnverhaltung	1 (1,4)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (15,9)	0 (0,0)
Agitiertheit/ Unruhe	4 (5,8)	0 (0,0)
Schlafangst	3 (4,3)	0 (0,0)
Atemanhalten	1 (1,4)	0 (0,0)
Angst	2 (2,9)	0 (0,0)
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	1 (1,4)	0 (0,0)
Drogenabhängigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)
Veränderung des mentalen Status	1 (1,4)	0 (0,0)
Ruhelosigkeit	1 (1,4)	0 (0,0)
Schlafstörung	1 (1,4)	0 (0,0)
Starren	1 (1,4)	0 (0,0)
Herzkrankungen	10 (14,5)	0 (0,0)
Bradykardie	6 (8,7)	0 (0,0)
Tachykardie	6 (8,7)	0 (0,0)
Herzstillstand	4 (5,8)	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	2 (2,9)	0 (0,0)
Zyanose	2 (2,9)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Arrhythmie	1 (1,4)	0 (0,0)
Kardiomegalie	1 (1,4)	0 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	1 (1,4)	0 (0,0)
kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (1,4)	0 (0,0)
Ventrikuläre Tachykardie	1 (1,4)	0 (0,0)
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (11,6)	2 (2,9)
Medikamentenüberempfindlichkeit	3 (4,3)	1 (1,4)
Saisonale Allergie	3 (4,3)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	1 (1,4)
Lebensmittelallergie	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (1,4)	0 (0,0)
Milchallergie	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (13,0)	0 (0,0)
Ohrenschmalzpfropf	5 (7,2)	0 (0,0)
Schalleitungsschwerhörigkeit	3 (4,3)	0 (0,0)
Taubheit	1 (1,4)	0 (0,0)
Ohrenerkrankung	1 (1,4)	0 (0,0)
Ohrenschmerzen	1 (1,4)	0 (0,0)
Hörbeeinträchtigung	1 (1,4)	0 (0,0)
Innenohrentzündung	1 (1,4)	0 (0,0)
Mittelohrerguss	1 (1,4)	0 (0,0)
Otorrhoe	1 (1,4)	0 (0,0)
Trommelfellperforation	1 (1,4)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	9 (13,0)	0 (0,0)
Hypertonie	4 (5,8)	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	1 (1,4)	0 (0,0)
Hämatom	1 (1,4)	0 (0,0)
Hyperämie	1 (1,4)	0 (0,0)
Hypotonie	1 (1,4)	0 (0,0)
periphere Kälte	1 (1,4)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	6 (8,7)	0 (0,0)
Entfernung der Trachealkanüle	2 (2,9)	0 (0,0)
Schädeloperation	1 (1,4)	0 (0,0)
Entfernung des medizinischen Gerätes	1 (1,4)	0 (0,0)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase alfa (n = 69)	
	Nicht zusammenhängend n (%) ^c	Zusammenhängend n (%) ^b
Trachealoperation	1 (1,4)	0 (0,0)
Tracheotomie	1 (1,4)	0 (0,0)
Beatmung	1 (1,4)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (5,8)	1 (1,4)
Hepatomegalie	3 (4,3)	1 (1,4)
Leberläsionen	1 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (5,8)	0 (0,0)
Balanoposthitis	1 (1,4)	0 (0,0)
genitaler Ausfluss	1 (1,4)	0 (0,0)
Adhäsion der Labia	1 (1,4)	0 (0,0)
Skrotalschwellung	1 (1,4)	0 (0,0)
vulvovaginale Rötung	1 (1,4)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	2 (2,9)	0 (0,0)
Nebennieren-Insuffizienz	1 (1,4)	0 (0,0)
Hyperparathyreoidismus	1 (1,4)	0 (0,0)
Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. a: Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Gleiches gilt für die Einteilung nach PT. b: Zusammenhängende UEs sind definiert als möglich, wahrscheinlich oder definitiv zusammenhängend. c: Nicht zusammenhängende UEs sind als nicht oder unwahrscheinlich zusammenhängend definiert.		

Obige Tabelle 4-259 fasst die UEs nach SOC und PT sowie nach deren Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammen. Bei 49 der insgesamt 69 Patienten der Studie wurden insgesamt 643 UEs festgestellt, die durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden. Die am häufigsten aufgetretenen UEs waren Erytheme, Verhärtungen oder Verfärbungen an der Injektionsstelle. Die Mehrzahl der mit der Studienmedikation in Verbindung stehenden unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt mit milder oder moderater Schwere eingestuft. Ausgenommen waren drei Patienten, die schwere mit der Studienmedikation zusammenhängende UEs erlitten:

Patient 010-13-01 erlitt am Tag 707 eine Kyphosis (Dauer 202 Tage), die durch den Prüfarzt als schweres und möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängendes UE eingeschätzt wurde. Die Dosis für den Patienten wurde im weiteren Studienverlauf nicht angepasst.

Patient 010-16-11 erlitt an Studientag 442 eine über sechs Tage andauernde anaphylaktische Reaktion, die als schweres UE und definitiv mit dem Studienmedikament zusammenhängend beurteilt wurde. Der Patient wurde aufgrund dieses Ereignisses in ein Krankenhaus eingeliefert. Das Ereignis selbst wurde als SUE bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient 010–19–01 erlebte an Tag 94 eine Pneumonie über die Dauer von 111 Tagen, die vom Prüfarzt als schweres und schwerwiegendes UE eingestuft wurde, das als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Der Patient wurde aufgrund dessen in ein Krankenhaus eingeliefert und die Studienmedikation abgebrochen. An Tag 108 erlitt der Patient einen Atemstillstand, der vom Prüfarzt als schweres UE und möglicherweise mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stehend eingestuft wurde. Der Patient verstarb innerhalb der Studie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-260: Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Patienten mit einem Ereignis	297	50 (72,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59	22 (31,9)
Pneumonie	9	8 (11,6)
Pneumonie viral	3	3 (4,3)
Gerätebezogene Infektion	5	2 (2,9)
Gastroenteritis	2	2 (2,9)
Gastroenteritis Rotavirus	2	2 (2,9)
Respiratorischer Syncytial-Virusinfektion	2	2 (2,9)
Rhinovirus-Infektion	3	2 (2,9)
Sepsis	2	2 (2,9)
Infektion der oberen Atemwege	2	2 (2,9)
Virale Infektion	2	2 (2,9)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2	2 (2,9)
Adenovirus-Infektion der oberen Atemwege	1	1 (1,4)
Bakterielle Infektion	2	1 (1,4)
Beta-hämolytische Streptokokken-Infektion	1	1 (1,4)
Bronchiolitis	1	1 (1,4)
Bronchitis	1	1 (1,4)
Clostridium-difficile-Kolitis	1	1 (1,4)
Coronavirus-Infektion	1	1 (1,4)
Enterobacter-Infektion	1	1 (1,4)
Gastroenteritis viral	1	1 (1,4)
Influenza	1	1 (1,4)
Infektion der unteren Atemwege	1	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Staphylokokken-Meningitis	1	1 (1,4)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	2	1 (1,4)
Parainfluenzavirus-Infektion	1	1 (1,4)
Verfahrensbedingte Wundinfektion	1	1 (1,4)
Pseudomonas-Infektion	1	1 (1,4)
Infektion der Atemwege	1	1 (1,4)
Virale Infektion der Atemwege	1	1 (1,4)
Serratia-Infektion	1	1 (1,4)
Serratia-Sepsis	1	1 (1,4)
Staphylokokken-Infektion	1	1 (1,4)
Staphylokokken-Sepsis	1	1 (1,4)
Stenotrophomonas-Infektion	1	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	52	20 (29,0)
Lungenerkrankungen	6	4 (5,3)
Apnoe	5	3 (4,3)
Atemnot	4	3 (4,3)
Lungenversagen	3	2 (2,9)
Akutes Lungenversagen	3	2 (2,9)
Atelektase	2	2 (2,9)
Dyspnoe (Luftnot)	8	2 (2,9)
Aspirationspneumonie	2	1 (1,4)
Rachenmandelwucherung	1	1 (1,4)
Asthma	1	1 (1,4)
Bronchospasmen	1	1 (1,4)
Lungenkollaps	2	1 (1,4)
Hypoxie	5	1 (1,4)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1	1 (1,4)
Pneumonitis	1	1 (1,4)
Pulmonale Hypertonie	1	1 (1,4)
Lungenödem	1	1 (1,4)
Atemstillstand	2	1 (1,4)
Entzündung der oberen Atemwege	3	1 (1,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	19	17 (24,6)
Kraniosynostose	13	13 (18,8)
Arnold-Chiari-Fehlbildung	5	3 (4,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Hypophosphatasie	1	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	24	15 (21,7)
Hydrozephalus	4	3 (4,3)
Hirndruck erhöht	3	3 (4,3)
Syringomyelie	3	3 (4,3)
Krampf	2	2 (2,9)
Kopfschmerzen	2	2 (2,9)
Hirnödem	1	1 (1,4)
Enzephalitis	1	1 (1,4)
Fieberkrampf	2	1 (1,4)
Schlaganfall	1	1 (1,4)
Liquorverlustsyndrom	1	1 (1,4)
motorische Entwicklungsstörungen	1	1 (1,4)
motorische Störungen	1	1 (1,4)
neurologische Symptomatik	1	1 (1,4)
Petit-mal-Epilepsie	1	1 (1,4)
Untersuchungen	24	10 (14,5)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	14	4 (5,8)
tracheale Aspiration	1	1 (1,4)
Liquordruck	1	1 (1,4)
Enterovirus-Test positiv	1	1 (1,4)
Leberenzym erhöht	1	1 (1,4)
Humaner Rhinovirus-Test positiv	1	1 (1,4)
neurologische Untersuchung abnormal	1	1 (1,4)
Kernspinresonanztomographie	1	1 (1,4)
erhöhte Atemfrequenz	1	1 (1,4)
Respiratory Syncytial Virus Test positiv	1	1 (1,4)
vermindertes Gewicht	1	1 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21	8 (11,6)
Fieber (Pyrexie)	14	6 (8,7)
Reizbarkeit	2	2 (2,9)
Schüttelfrost	1	1 (1,4)
Verlagerung des Gerätes	1	1 (1,4)
Rötung an der Injektionsstelle	2	1 (1,4)
Ödem	1	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18	8 (11,6)
Oberschenkelfraktur	3	3 (4,3)
Komplikationen mit der Ernährungssonde	6	2 (2,9)
Dehiscenz der Bauchwunde	1	1 (1,4)
Gehirnprolaps	1	1 (1,4)
Komplikation der endotrachealen Intubation	3	1 (1,4)
Augenverletzung	1	1 (1,4)
Oberarmfraktur	1	1 (1,4)
falsche Dosis verabreicht	1	1 (1,4)
Rippenfraktur	1	1 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23	8 (11,6)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	5	4 (5,8)
Gedeihstörung	3	2 (2,9)
Fütterungsstörung	2	2 (2,9)
Hyponatriämie	2	2 (2,9)
Dehydrierung	1	1 (1,4)
dystrophische Verkalkung	1	1 (1,4)
Flüssigkeitsüberschuss	1	1 (1,4)
Hyperkaliämie	1	1 (1,4)
Hypernatriämie	1	1 (1,4)
Hyperphosphatämie	1	1 (1,4)
Hypervolämie	1	1 (1,4)
Hypalbuminämie	1	1 (1,4)
Hypokaliämie	1	1 (1,4)
Hypophagie	2	1 (1,4)
Herzerkrankungen	24	7 (10,1)
Bradykardie	10	3 (4,3)
Herzstillstand	4	3 (4,3)
Herz- und Atemstillstand	4	2 (2,9)
Zyanose	3	2 (2,9)
Arrhythmie	1	1 (1,4)
Kardiopulmonales Versagen	1	1 (1,4)
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	1	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	7 (10,1)
Erbrechen	4	3 (4,3)
Refluxkrankheit	1	1 (1,4)
Leistenbruch	1	1 (1,4)
akute Pankreatitis	1	1 (1,4)
Pneumatisches Intestinal	1	1 (1,4)
Rektumprolaps (Mastdarmvorfall)	2	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7	5 (7,2)
Osteopenie	3	2 (2,9)
Arthralgie	1	1 (1,4)
Gelenkkontrakturen	1	1 (1,4)
Schmerzen in den Extremitäten	1	1 (1,4)
pathologische Frakturen	1	1 (1,4)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5	4 (5,8)
Schädeloperation	1	1 (1,4)
Entfernung des medizinischen Gerätes	1	1 (1,4)
Trachealoperation	1	1 (1,4)
Tracheotomie	1	1 (1,4)
Beatmung	1	1 (1,4)
Erkrankungen des Immunsystems	3	3 (4,3)
Medikamentenüberempfindlichkeit	2	2 (2,9)
anaphylaktoide Reaktion	1	1 (1,4)
Augenerkrankungen	2	2 (2,9)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	1	1 (1,4)
Optikusneuropathie	1	1 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	1 (1,4)
Koagulopathie (Gerinnungsstörung)	1	1 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	1	1 (1,4)
Hyperparathyreoidismus	1	1 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	2	1 (1,4)
Atemanhalten	1	1 (1,4)
Starren	1	1 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	1 (1,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Nierenversagen	1	1 (1,4)
Gefäßerkrankungen	1	1 (1,4)
Tiefe Venenthrombose	1	1 (1,4)

a: Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Gleiches gilt für die Einteilung nach PT.
b: Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.
c: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Obige Tabelle 4-260 stellt die insgesamt bei 50 der 69 Patienten festgestellten 297 SUEs, inklusive den SUEs der verstorbenen 9 Patienten, dar. Die Mehrzahl der SUE betrafen die SOCs Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (52/297) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (59/297). Zudem erlitten 8 Patienten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, von denen bekannt ist, dass sie häufig zusammen mit der HPP Erkrankung auftreten. Dazu zählen u.a. Nahrungsmittelintoleranz (4 Patienten), Gedeihstörungen und Fütterungsstörung im Säuglings- oder Kleinkindalter (jeweils 2 Patienten), Dehydrierung, Fütterungsstörung, Flüssigkeitsüberschuss, Hyperkaliämie, Hybernatriämie, Hyperphosphatämie, Hyponatriämie und Hypophagie (jeweils ein Patient). Die überwiegende Mehrzahl der SUEs (286/297, 96,3 %) wurden durch den Prüfarzt als unwahrscheinlich oder nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Therapieabbrüche aufgrund von UEs und Todesfälle

Tabelle 4-261: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (ENB-010-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Patienten mit einem Ereignis	12	7 (10,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	3 (4,3)
Pneumonie	2	2 (2,9)
Rhinitis	1	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2	2 (2,9)
Lungenversagen	2	2 (2,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	1 (1,4)
Anämie	1	1 (1,4)
Herzerkrankungen	1	1 (1,4)
Herz- und Atemstillstand	1	1 (1,4)
Kongenitale, familiäre und genetische	1	1 (1,4)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa (N = 69)	
	Ereignisse, n ^b	Patienten, n (%) ^c
Erkrankungen		
Hypophosphatasie	1	1 (1,4)
Untersuchungen	1	1 (1,4)
neurologische Untersuchung abnormal	1	1 (1,4)
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen und	2	1 (1,4)
Hypoglykämie	1	1 (1,4)
Metabolische Azidose	1	1 (1,4)
Gefäßerkrankungen	1	1 (1,4)
Hypotonie	1	1 (1,4)
<p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13.0 codiert. Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt. Gleiches gilt für die Einteilung nach PT.</p> <p>b: Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.</p> <p>c: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.</p>		

Bei 7 Patienten wurden insgesamt 12 UEs festgestellt, die zum (teilweisen) Therapieabbruch führten oder zum Tod führten. Insgesamt verstarben im Verlauf der Studie 9 der 69 Patienten. Zusätzlich starb ein weiterer siebenjähriger Patient noch bevor die Behandlung mit der Studienmedikation begonnen werden konnte. Alle nachfolgend einzeln betrachteten Todesfälle bis auf eine Pneumonie, die beim Patienten 010–19–01 zum Tod führte, wurden vom Studienarzt als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft:

Patient 010–01–07 erhielt von Geburt an eine invasive mechanische Beatmung und eine Behandlung mit Astofase Alfa. Der Patient blieb zu Lebzeiten durchgehend im Krankenhaus und erlitt im Verlauf der Studie unter anderem schwere Arrhythmien, einen Lungenkollaps, ein akutes respiratorisches Versagen sowie pulmonale Hypertonie. Zum Zeitpunkt seines Todes waren bereits 14 Monate (62 Wochen) mit der Behandlung mit AA vergangen. In den zwei Wochen vor seinem Tod erlebte der Patient separate Episoden schwerwiegender Atemstillstände sowohl mit schwerwiegender Hypertonie als auch mit schwerwiegender Bradykardie und weitere drei separate Episoden eines kardiopulmonalen Stillstandes, die jeweils eine Reanimation erforderten. Der Patient starb an Studientag 436 in Folge eines Herz-Lungen-Versagens, das durch den Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament zusammenhängend beurteilt wurden, sondern auf die bereits bestehende weit fortgeschrittene HPP-Erkrankung zurückzuführen war. Die post-mortem durchgeführte Lungenbiopsie bestätigte die Lungenhypoplasie als Haupttodesursache.

Patient 010–13–01 erlitt diverse SUE, die allesamt nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurden, sondern Manifestationen der Grunderkrankung darstellten. Hierzu zählten unter anderem Krampfanfälle, Pyrexie, Hyperkaliämie, Hyper- und Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, Herz-Kreislaufstillstand sowie erhöhter intrakranieller

Druck und das Vorhandensein eines Hirnödems. Die SUEs führten etwa 28 Monate nach Studienbeginn zu dem Tod des Patienten.

Patient 010–16–03 erlebte Krampfanfälle durch hypoxische Episoden unmittelbar vor seiner ersten Behandlung. Er erhielt zwei Dosen der Studienmedikation und brach nach familiärem sowie medizinischem Konsens die Therapie aufgrund von Hirnläsionen und Enzephalopathie ab. Der Patient starb innerhalb einer Woche an Atemstillstand und zerebralem Tod. Die abnormalen neurologischen Befunde wurden durch den Prüfarzt als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Patient 010–16–14 erlebte plötzliche Asystolien unbekannter Herkunft 10 Stunden nach seiner Extubation. Für ungefähr 25 Minuten wurde erfolglos 4-mal (50 Mikrogramm) Adrenalin intravenös verabreicht. Zum Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses hatte der Patient bereits seit 3 Monaten und 7 Tagen die Studienmedikation abgebrochen. Die endgültige Todesursache war eine schwere kardiopulmonale Insuffizienz, die als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend bewertet wurde.

Patient 010–18–03 erlebte einen tödlichen Atemstillstand, der nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang gebracht wurde. Der Patient entwickelte während der Studie eine akute fiebrige Atemwegserkrankung, so dass er in Studienwoche 45 in ein Krankenhaus eingeliefert werden musste. Die Atemwegsinfektion mündete in eine Lungenentzündung mit Atemstillstand. Daraufhin wurde die Studienmedikation abgesetzt. In Studienwoche 47 verstarb der Patient aufgrund akuten Atemwegsversagens.

Patient 010–19–01 erlebte ein tödliches UE in Form einer Pneumonie, das durch den Prüfarzt als möglicherweise im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wurde. Ungefähr 13 Wochen nach Studienbeginn erlebte der Patient eine virale Pneumonie sowie eine Rotavirus-Gastroenteritis. Infolgedessen wurde der Patient am nächsten Tag unter Sauerstoffzufuhr, intravenöser Hydratation, Oseltamivir- und Cefuroxim-Gabe in ein Krankenhaus eingeliefert. Das Gastroenteritis-Ereignis verschwand nach ca. 1 Woche und wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingestuft. In den folgenden vier Monaten erlitt der Patient weitere UEs einschließlich Zyanose, Atemstillstand und Hyperkalzämie. Am Tag vor seinem Tod wurde der Patient aufgrund von Verstopfung, die bei den Erziehungsberechtigten Beunruhigung hervorriefen, in ein Krankenhaus gebracht und nach sechsstündiger Beobachtung unter engmaschigem Telefonkontakt wieder entlassen. Am darauffolgenden Tag rief die Mutter des Patienten im Krankenhaus an und berichtete von einem kaputten Sauerstoff-Apparat. Die Sauerstoffsättigung des Patienten verschlechterte sich im Anschluss so sehr, dass er zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus bereits einen Herzstillstand erlitten hatte. Nach erfolgreicher Wiederbelebung wurde er auf die Intensivstation aufgenommen. Der Patient konnte sich jedoch nicht wieder erholen, so dass er schließlich an den Folgen des Herzstillstands starb.

Patient 010–18–04 starb nach Einschätzung des Prüfarztes aufgrund von Komplikationen der HPP-Erkrankung und nicht aufgrund der Studienmedikation. Die Patientin wurde 6 Wochen nach Start mit der Studienmedikation durch ihre Familie in einem nicht mehr ansprechbaren

Zustand aufgefunden. Eingeleitete Wiederbelebungsversuche waren nicht erfolgreich. Die Autopsie stellte den Tod aufgrund der Folgen der HPP-Erkrankung fest.

Patient 010–19–03 hatte gleich mehrere UEs, die mit dem Abbruch der Studie in Verbindung standen. Zum einen entwickelte sie nach circa zweimonatiger Behandlung mit AA eine schwere Lungenentzündung (unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend). Zum anderen erlebte die Patientin während der Studienphase einen schweren Atemstillstand, eine moderate Hypoglykämie, eine schwere Hypotonie sowie eine moderate Anämie, die allesamt als unwahrscheinlich bzw. nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurden. Zwei Tage nach der letzten Dosis AA erlebte die Patientin ein Multiorganversagen, das zum Tod führte. Als Todesursache identifizierte der Prüfarzt die Lungenentzündung, die er als mit der HPP-Erkrankung im Zusammenhang stehend beurteilte.

Patient 010–19–05 hatte für ungefähr 2 Monate die AA-Behandlung erhalten, als er eine schwere Lungenentzündung und Sepsis erlebte, die zur Krankenhausaufnahme führte. Er wurde zur Behandlung auf die Intensivstation gebracht und intubiert. Nach ca. 4 Monaten kontinuierlicher Behandlung verschlechterte sich der Zustand des Patienten, bis er schließlich einen Herzstillstand erlitt. Wiederbelebungsversuche blieben erfolglos. Die Todesursache – eine schwere Lungenentzündung sowie Sepsis – wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend betrachtet.

Zusätzlich zählt Patient 010–31–01 zu den Patienten, die ihre Therapie aufgrund von UEs zwischenzeitlich abbrechen, aber nicht während des Studienverlaufs verstorben sind. Der Patient erlebte eine Rhinitis, die als mild und nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurde. Die Studienmedikation wurde zum Zeitpunkt des auftretenden Ereignisses zwischenzeitlich unterbrochen, im Anschluss nach Abklingen des Ereignisses aber wieder aufgenommen.

Hypersensibilität (Injektions-/Infusions-assoziierte Reaktionen, IARs)

Sechs Patienten erlitten innerhalb der Studie ein IAR (11 Ereignisse). Sämtliche dieser Ereignisse, mit Ausnahme eines Ereignisses, wurden mit milder oder moderater Schwere bewertet und standen möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Drei Patienten erlitten fünf IARs, die den SUEs zugeordnet wurden. Alle aufgetretenen IARs konnten jedoch behandelt werden und verschwanden im weiteren Studienverlauf.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)

43 Patienten erlebten innerhalb der Studie insgesamt 593 ISRs. Die meisten davon betrafen allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und waren Erytheme, Hautknoten, Verhärtungen und Verfärbungen an der Injektionsstelle. Fast alle (98,8 %) der ISRs wurden als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend bewertet und waren überwiegend von milder (93,1 %) bis moderater (6,9 %) Schwere. Keines der ISRs wurde als schweres UE gekennzeichnet. Jedoch erlebte ein Patient zwei ISRs (moderate Erythem an der Injektionsstelle und wahrscheinlich mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend), die als SUEs eingestuft wurden.

Krampfanfälle

Während des Studienverlaufs traten krankheitsassoziierte Krampfanfälle bei 7 der 69 Patienten auf. Alle Anfälle wurden als unwahrscheinlich oder nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend bewertet. Die AA-Dosis wurde für die Patienten nicht verändert. Fünf der sieben Patienten hatten bereits eine diesbezügliche Vorgeschichte und bei drei Patienten wurden die Ereignisse als SUE eingeordnet.

Frakturen

Zudem litten 16 der 69 Patienten im Studienverlauf an krankheitsassoziierten unerwünschten Ereignissen wie Frakturen. Diese wurden als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend angesehen und die AA-Dosis wurde nicht verändert. Sechs dieser Patienten litten bereits vor Studienbeginn unter solchen UEs und bei fünf Patienten wurde dies als schwerwiegendes UE betrachtet.

Ektope Kalzifizierung

Bei acht Patienten (11,6 %) wurde bei der Augenuntersuchung eine ektope Kalzifizierung festgestellt, die bei zwei Patienten als UE festgehalten wurde.

46 Patienten zeigten im Ultraschall der Nieren Anzeichen von Nephrokalzinose. Bei 4 dieser Patienten wurde der Nephrokalzinose-Befunde als UE erfasst. Zusätzlich hatte ein weiterer Patient ein UE einer Nephrokalzinose, welches im Ultraschall der Nieren nicht feststellbar war. Weitere 7 Patienten litten an UEs wie Kalziumoxalatkristallen im Urin, Drusen des Sehnervs, Nephrolithiasis und Verkalkung von Gewebe, die nicht als ektope Kalzifizierung oder Nephrokalzinose erfasst wurden, jedoch nach ärztlicher Untersuchung als mit der ektopischen Kalzifikation in Verbindung stehend angesehen wurde. Eines dieser Ereignisse, die dystrophische Verkalkung (rechter Oberschenkel) von Patient 010–38–03, wurde als SUE eingestuft.

Lipodystrophie

Bei fünf Patienten traten 16 UEs auf, die als Lipodystrophie mit milder oder moderater Schwere gekennzeichnet sowie definitiv nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden. Keines dieser Ereignisse wurde als SUE bewertet.

Kraniosynostose

Bei 28 Patienten traten 46 UEs in Form einer Kraniosynostose auf. Alle Ereignisse wurden als unwahrscheinlich bzw. nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet. 7 Ereignisse wurden als mild oder moderat eingestuft und weitere 7 Ereignisse als schwere UEs und SUEs. Einer der betroffenen Patienten verstarb im Laufe der Studie.

Chronische Hepatitis

Bei 13 Patienten traten insgesamt 22 UEs der chronischen Hepatitis auf, die alle einen milden bis moderaten Schweregrad aufwiesen und bis auf eine als unwahrscheinlich oder nicht zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet wurden. Bei einem Patienten kam es zu erhöhten Leberenzymwerten, die als SUE betrachtet wurden.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt erlitt jeder der 69 Patienten innerhalb der Studie mindestens eines der 3052 berichteten UE. Die Mehrheit der UEs wurden durch den Prüfarzt als mild (69,6 %) oder moderat (23,9 %) bewertet und standen in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (78,9 %). Die behandlungsbedingten UEs betrafen in erster Linie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (817 Ereignisse; 61 Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (478 Ereignisse; 64 Patienten) und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (368 Ereignisse; 60 Patienten). Zudem war die überwiegende Mehrzahl der mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UEs ISRs (594/ 643) oder bekannte, mit der Krankheit HPP oder des jungen Alters der Patienten assoziierten unerwünschten Ereignisse.

ENB-006-09/ENB-008-10**Überblick über aufgetretene unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-262: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Kategorie der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten nach Dosierung					
	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (N = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (N = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Patienten mit Ereignissen	353	6 (100,0)	273	7 (100,0)	626	13 (100,00)
UEs	353	6 (100,0)	273	7 (100,0)	626	13 (100,00)
nicht zusammenhängende UEs	212	6 (100,0)	136	7 (100,0)	348	13 (100,00)
zusammenhängende UEs	1414	6 (100,0)	137	6 (85,7)	278	12 (92,3)
Mild	311	6 (100,0)	222	7 (100,0)	533	13 (100,00)
Moderat	41	6 (100,0)	50	6 (85,7)	91	12 (92,3)
Schwer	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Therapieabbruch durch UEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	133	6 (100,0)	127	6 (85,7)	260	12 (92,3)
Hypersensibilität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IARs)	5	1 (16,7)	7	5 (71,4)	12	6 (46,2)
Ektopie Kalzifizierung	5	3 (50,0)	7	5 (71,4)	12	8 (61,5)
Lipodystrophie	4	2 (33,3)	4	2 (28,6)	8	4 (30,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.						

Tabelle 4-262 fasst die bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 aufgetretenen UEs zusammen. Alle Patienten erlebten mindestens ein mildes UE. Bei insgesamt 12 Patienten traten moderate UEs und bei 2 Patienten je ein schweres UE auf. Grundsätzlich konnte keine Dosisabhängigkeit hinsichtlich des generellen Auftretens von UEs festgestellt werden. Außerdem berichteten drei Patienten, die mit einer Dosis von 9 mg/kg/Woche behandelt wurden, von Gangstörungen, während diese in der Gruppe mit 6 mg/kg/Woche nicht auftraten. Insgesamt 8 Patienten (61,5 %) berichteten zudem von einer ektopischen Kalzifikation und 4 Patienten litten an einer Lipodystrophie. SUEs, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden in der Studie nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-263: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Schweregrad (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Patienten mit einem Ereignis	6 (100,0)	6 (100,0)	1 (16,7)	353	7 (100,0)	6 (85,7)	1 (14,3)	273	13 (100,0)	12 (92,3)	2 (15,4)	626
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (100,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	142	7 (100,0)	6 (85,7)	1 (14,3)	135	13 (100,0)	9 (69,2)	1 (7,7)	13
Rötung an der Injektionsstelle	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	31	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)	43	7 (53,8)	5 (38,5)	0 (0,0)	12
Hautfleck an der Injektionsstelle	4 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	31	5 (71,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	35	9 (69,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9
Hypertrophie an der Injektionsstelle	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	14	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	13	5 (38,5)	3 (23,1)	0 (0,0)	8
Juckreiz an der Injektionsstelle	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	20	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	3	5 (38,5)	2 (15,4)	0 (0,0)	7
Atrophie an der Injektionsstelle	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	10	2 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	8	4 (30,8)	1 (7,7)	1 (7,7)	6
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	7	4 (30,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	6
Verfärbung an der Injektionsstelle	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	9	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	8	3 (23,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	5
Fatigue	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	3
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	3	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	3	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	9	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	3
Fieber (Pyrexie)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Unwohlsein	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Blutung an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Knoten an der Einstichstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Papel an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Reizbarkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
peripheres Ödem	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (83,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	30	6 (85,7)	3 (42,9)	0 (0,0)	14	11 (84,6)	7 (53,8)	0 (0,0)	44

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	3	1 (7,7)	6 (46,2)	0 (0,0)	10
Prellung	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Sturz	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Gelenkverstauchung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Verletzung der Gliedmaßen	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	3	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	4
Arthropodenbiss	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Exkoration	5 (83,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	0	6 (85,7)	3 (42,9)	0 (0,0)	2	11 (84,6)	7 (53,8)	0 (0,0)	2
versehentliche Exposition	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	6 (46,2)	0 (0,0)	2
Tierbiss	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fußknöchelfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Arthropodenstich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Fehler bei der Medikamenten- verabreichung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Fremdkörper	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Gelenkverletzung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Platzwunde	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Muskelzerrung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Periorbitales Hämatom	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Posttraumatische Schmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Hodenverletzung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zungenverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (83,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	48	5 (71,4)	3 (42,9)	0 (0,0)	43	10 (76,9)	5 (38,5)	0 (0,0)	91
Infektion der oberen Atemwege	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	25	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)	23	7 (53,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	48
Gastroenteritis	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	5	4 (30,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	8
Otitis media/ Mittelohrentzündung	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	3	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	3
Bronchitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
virale Gastroenteritis	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Nasopharyngitis	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Sinusitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5
virale Infektion	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Ohreninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Influenza	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	2
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Pharyngitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Streptokokken Pharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Tinea cruris	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Tonsillitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	5 (83,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	23	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)	13	10 (76,9)	3 (23,1)	1 (7,7)	36
Erbrechen	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	6 (46,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Zahnkaries	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2
Durchfall	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Mundschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Analfissur	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zahnbeschwerden	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Lebensmittel-vergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Übelkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zahnen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zahnfehlstellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Zahnverlust	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	6 (100,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	30	3 (42,9)	3 (42,9)	0 (0,0)	11	9 (69,2)	4 (30,8)	0 (0,0)	41

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Knochenkrankungen												
Arthralgie	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	7 (53,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Schmerzen in den Extremitäten	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	6 (46,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9
Myalgie	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	5
Gelenkschwellung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	2
Nackenschmerzen	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Rückenschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
vorzeitige Fusion der Epiphysen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Gelenkhyperextension	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Mediales Tibiales Stress- Syndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Muskuloskeletale Steifheit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Sehnenentzündung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Augenerkrankungen	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	10	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7	8 (61,5)	2 (15,4)	0 (0,0)	17
Konjunktivale Ablagerung	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	5	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	5 (38,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	8
Bindehautentzündung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
allergische Bindehautentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
allergische Augen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Drusenpapille	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Netzhautgefäßstörung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	18	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	17	8 (61,5)	2 (15,4)	0 (0,0)	35
Husten	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	6	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	4 (30,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	8
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	7	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	8
verstopfte Nase	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4
Oropharyngeale Schmerzen	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	4	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	6
allergische Rhinitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
allergischer Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
allergische Sinusitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Nebenhöhlenverstopfung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Nervensystems	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	21	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5	7 (53,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	26
Kopfschmerzen	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	20	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5	7 (53,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	25
Schwindel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0,0)	10	4 (30,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	12
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	2
Kontaktdermatitis	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	2
eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	2
allergische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Verfärbung der Haut	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Nesselsucht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Psychiatrische Erkrankungen	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	4	3 (23,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	6
Angst	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	3
Akute Belastungsstörung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Immunsystems	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	10	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	11
Hypersensitivität	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9
Saisonale Allergie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Untersuchungen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	3	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
verringertes 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
erniedrigtes Vitamin B6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	11	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12
Papillom der Haut	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8
Hämangiom	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Melanozytärer Nävus	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	7	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	7
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	6	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	6
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	2
Ohrenschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)				Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)				Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)			
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b	Ereignisse n
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Wachstumshormon-mangel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
verminderter Appetit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
Balanitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1

a: Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13,0 codiert, Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt, Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.

b: Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-263 stellt die aufgetretenen UEs nach SOC und PT sowie nach Schweregrad dar. Die häufigsten UEs (mehr als 50 Ereignisse) traten in den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (277 Ereignisse, 13 Patienten) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (91 Ereignisse, 11 Patienten) auf. Moderate UEs wurden in den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (9 Patienten), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (7 Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5 Patienten) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (4 Patienten) berichtet. Die häufigsten als moderat eingestuften Ereignisse waren verfahrensbedingte Schmerzen (6 Patienten), Rötung an der Injektionsstelle (5 Patienten), Hypertrophie an der Injektionsstelle (3 Patienten) und Fatigue (3 Patienten). Alle anderen moderaten Ereignisse traten lediglich bei maximal 2 Patienten auf.

Bei 2 Patienten wurde jeweils ein schweres UE beobachtet: Patient 006–02–02 hatte dentalen Karies und wies an Studientag 11 eine Verschlechterung des Zahnschmerzes auf, die vom Prüfarzt als schwer und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Das Ereignis hielt bis zum 19. Behandlungstag an, verschwand jedoch anschließend. Bei Patient 006–02–03 wurde an Tag 1451 eine Atrophie an der Injektionsstelle (Gesäß) beobachtet, die vom Prüfarzt als schwer und mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurde. Die Dosis von AA musste im Verlauf der Studie jedoch nicht angepasst werden. Das Ereignis blieb bis zum Ende der Studie bestehen.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-264: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT und Zusammenhang mit der Studienmedikation (ENB-006-09/ENB-008-10) – alle mit AA behandelten Patienten (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Patienten mit einem Ereignis	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (85,7)	7 (100,0)	12 (92,3)	13 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (100,0)	4 (66,7)	6 (85,7)	5 (71,4)	12 (92,3)	9 (69,2)
Rötung an der Injektionsstelle	5 (83,3)	0 (0,0)	6 (85,7)	1 (14,3)	11 (84,6)	1 (7,7)
Hautfleck an der Injektionsstelle	4 (66,7)	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	9 (69,2)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	4 (66,7)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	8 (61,5)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	4 (66,7)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (53,8)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (38,5)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Blutung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Knoten an der Einstichstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
peripheres Ödem	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Augenerkrankungen	3 (50,0)	3 (50,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (53,8)	6 (46,2)
Konjunktivale Ablagerung	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
allergische Bindehautentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
allergische Augen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Drusenpapille	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Netzhautgefäßstörung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (16,7)	6 (100,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	1 (7,7)	11 (84,6)
Arthralgie	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	7 (53,8)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (16,7)	4 (66,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)	5 (38,5)
Myalgie	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (30,8)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
vorzeitige Fusion der Epiphysen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Gelenkhyperextension	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Mediales Tibiales Stress- Syndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)	5 (71,4)	1 (7,7)	10 (76,9)
Erbrechen	0 (0,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	6 (46,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Zahnkaries	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Durchfall	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
Mundschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Analfissur	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zahnbeschwerden	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Übelkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zahnen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zahnfehlstellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zahnverlust	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	11 (84,6)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	9 (69,2)
Gastroenteritis	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	5 (38,5)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
virale Gastroenteritis	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
virale Infektion	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Ohreninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Influenza	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Streptokokken Pharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tinea cruris	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	11 (84,6)
verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (53,8)
Prellung	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)
Sturz	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)
Gelenkverstauchung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)
Verletzung der Gliedmaßen	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Arthropodenbiss	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Exkoriation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
versehentliche Exposition	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tierbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Fußknöchelfraktur	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Arthropodenstich	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Fehler bei der Medikamentenverabreichung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Fremdkörper	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Gelenkverletzung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Platzwunde	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Muskelzerrung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Hodenverletzung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zungenverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	9 (69,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Husten	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (38,5)
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)
verstopfte Nase	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
allergischer Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
allergische Sinusitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Nebenhöhlenverstopfung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	8 (61,5)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	8 (61,5)
Schwindel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (7,7)	6 (46,2)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
Kontaktdermatitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
allergische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Verfärbung der Haut	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Nesselsucht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	5 (38,5)
Angst	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Akute Belastungsstörung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Hypersensitivität	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (7,7)	2 (15,4)
verringertes 25- Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
verringertes 1,25- Dihydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
erniedrigtes Vitamin B6	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)
Papillom der Haut	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Hämangiom	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Melanozytärer Nävus	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	2 (15,4)	1 (7,7)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Ohrenschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Wachstumshormonmangel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
verminderter Appetit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^a	Asfotase Alfa 6 mg/kg/Woche (n = 6)		Asfotase Alfa 9 mg/kg/Woche (n = 7)		Asfotase Alfa Kombiniert (N = 13)	
	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c	zusammenhängend n (%) ^b	nicht zusammenhängend n (%) ^c
Brustdrüse						
Balanitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)

a: Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 13,0 codiert, Hatte ein Patient mehr als ein Ereignis in einer SOC, wurde er nur einmal je SOC gezählt, Ebenso wurde vorgegangen, wenn für einen Patienten eine Erkrankung mehr als einmal berichtet wurde.

b: Zusammenhängende UEs sind definiert als UEs bei denen möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht.

c: Nicht zusammenhängende UEs sind als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend definiert.

Tabelle 4-264 zeigt eine Übersicht der UEs nach SOC und PT (MedDRA v13.0) und deren vom Prüfarzt eingeschätzten Zusammenhang mit der Studienmedikation. Bei 12 der insgesamt 13 Patienten traten insgesamt 278 mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehende UEs während des Studienverlaufs auf. Die überwiegende Mehrzahl dieser UEs wurde dem milden bis moderaten Schweregrad zugeordnet und betraf insbesondere Erytheme (11 Patienten), Hautfleckchen (9 Patienten) und Hypertrophien (8 Patienten) an der Injektionsstelle. Lediglich ein Patient entwickelte eine schwere ISR. Keines der mit der Studienmedikation in Verbindung stehenden UEs wurde als schwerwiegendes UE bewertet.

Bei einem Patienten wurde aufgrund eines mit der Studienmedikation auftretenden UEs die Dosis reduziert: Patient 006-01-02, ein 10-jähriger weißer Junge, wies am Tag 34 einen Mangel an Vitamin B6 auf. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt mit moderater Schwere bewertet und stand im definitiven Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Als Reaktion auf dieses Ereignis wurde die Dosis des Patienten von 3 mg/kg auf 2 mg/kg 3-mal pro Woche bis zum Ende der 24. Studienwoche reduziert. Ab Studientag 85 trat kein Mangel an Vitamin B6 mehr auf.

Hypersensibilität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IARs)

Sechs der 13 Patienten (46,2 %) erlebten unter der Behandlung mit AA eine IAR. Einer dieser sechs Patienten erhielt zu Beginn der Studie eine Dosis von 2 mg/kg/Woche, während die anderen 5 Patienten bereits die höhere Dosierung von 3 mg/kg/Woche erhielten. Bei 5 der 6 Patienten stuft der Prüfarzt die IAR als mild und möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Studienmedikament zusammenhängend ein. Bei dem verbleibenden Patienten wurde die IAR als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend beurteilt.

Es wurden keine schwerwiegenden oder systemischen IARs im Verlauf der Studie beobachtet. Außerdem musste die Dosis vom Prüfarzt für keinen der Patienten aufgrund des Auftretens von IARs verändert werden.

Die überwiegende Mehrzahl der IARs betrafen Reaktionen an der Injektionsstelle. Ausnahme stellte der Patient 006-02-01 dar, der neben einem peripheren Ödem zusätzlich Übelkeit sowie Schwellungs- und Erythemreaktionen während des Studienverlaufs aufwies. Diese Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mild und definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet und klangen im weiteren Studienverlauf ab. Die Laboranalyse am Studientag 37 zeigte eine niedrige Leukozyten- sowie Neutrophilenanzahl und ein Neutrophilen-/Leukozytenverhältnis in Höhe von 32 %. Alle anderen Laboranalysen befanden sich im Normbereich. Dosisanpassungen wurden für diesen Patienten nicht vorgenommen. Nach Studienende wurden für diesen Patienten ebenfalls milde bis moderate IARs berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)

Insgesamt berichteten 12 der 13 Patienten von 260 ISRs. Einige der betroffenen Patienten erhielten eine präventive Behandlung oder eine Akutbehandlung der ISRs, hauptsächlich durch die Gabe von Antihistaminika und/oder entzündungshemmenden Medikamenten bzw. Analgetika. Die häufigsten ISRs waren Erytheme (28,1 %) sowie Hautfleckchen an der Injektionsstelle (25,4 %). Auch Hypertrophien an der Injektionsstelle wurden festgestellt (27 Ereignisse, 8 Patienten). Die Mehrheit dieser ISRs waren mild (87,7 %) bis moderat (11,9 %). Die moderaten ISRs traten bei 8 Patienten auf und dauerten bei 5 dieser Patienten noch über

das Studienende hinaus an. Dies betraf insbesondere Hypertrophien an der Injektionsstelle (61,5 %), Atrophien an der Injektionsstelle (23 %) und Verfärbungen an der Injektionsstelle (15,4 %). Alle anderen moderaten ISRs sind im Laufe der Studie abgeklungen.

Keines der ISRs wurde als schwerwiegendes UE eingestuft. Einer der 12 Patienten wies jedoch eine schwere Atrophie an der Injektionsstelle auf und bei einem anderen Patienten wurde die Dosierung aufgrund von auftretenden ISRs reduziert: Patient 006-02-03 gehörte nach Randomisierung der Dosierungsgruppe mit 3 mg/kg an. Der Patient berichtete ab Tag 8 von leichten Schmerzen an der Injektionsstelle sowie leichtem Pruritus und Erythem ab Tag 10. Weitere milde bis moderate ISRs (Verfärbung an der Injektionsstelle, Atrophie an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle) wurden während des Studienverlaufs festgestellt. So wurde an Tag 1073 von moderatem Erythem und Ausdünnung der Haut an den Injektionsstellen des Gesäßes berichtet. Zudem verschlechterte sich das Hautbild an den Injektionsstellen im weiteren Studienverlauf (Behandlungstag 1451). Des Weiteren stuft der Prüfarzt die festgestellte Atrophie als schwer und mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend ein. Die Dosis von AA musste im Verlauf der Studie jedoch nicht verändert werden. Das Ereignis war auch über das Studienende hinaus noch nachweisbar. Patient 006-01-06 wurde in die Dosierungsgruppe mit 3 mg/kg randomisiert und entwickelte im Laufe der Studie milde multiple ISRs wie Erytheme oder Hautflecken an der Injektionsstelle, sodass die Dosierung in mehreren Reduktionsschritten bis zu Beginn der ETP auf 3 mg/kg/Woche (1 mg/kg, 3-mal wöchentlich) reduziert wurde (Studientag 104). Da bei diesem Patienten im weiteren Verlauf UEs auftraten, die mit einer geringeren Wirksamkeit des Medikaments zusammenhängen (z.B. Fatigue und Muskelschwund), wurde die Dosierung wieder auf 6 mg/kg/Woche (1 mg/kg, 6-mal wöchentlich) bis zum Ende der Extensionsstudie erhöht.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurde von keinen SUEs, Todesfällen oder Therapieabbrüchen aufgrund von UEs berichtet. Bei allen Patienten trat mindestens ein UE im Verlauf der Studie auf. Insgesamt wurden 626 UEs beobachtet. 85,1 % aller behandlungsbedürftigen UEs wurden dem Schweregrad mild (533 Ereignisse) und 14,5 % dem Schweregrad moderat (91 Ereignisse) durch den Prüfarzt zugeordnet. Nur zwei durch die Therapie hervorgerufene Ereignisse wurden durch den Prüfarzt als schwer kategorisiert. 44,4 % der berichteten UEs wurden als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet, von denen wiederum 93,5 % Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) betrafen (12 Patienten). Insgesamt ergab sich ein gutes Sicherheitsprofil durch die Behandlung mit AA in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10.

Studie ALX-HPP-501 (Patientenregister)

Patienten unter 18 Jahre

Tabelle 4-265: Häufigkeit von EOI und SUE bei globalen und europäischen, jemals mit AA behandelten Patienten unter 18 Jahren – Register ALX-HPP-501

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 107)		Europäische Patienten (N = 27)	
	n (%)	E	n (%)	E
Ereignis von Interesse oder schweres unerwünschtes Ereignis	47 (43,9 %)	162	9 (33,3 %)	13
Ereignis von Interesse (EOI)	33 (30,8 %)	82	6 (22,2 %)	6
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Atemdepression	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Pneumonie	1 (3,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Schallleitungsschwerhörigkeit	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Kraniosynostose	5 (15,2 %)	7	0 (0,0 %)	0
Ektope Kalzifizierung	8 (24,2 %)	12	0 (0,0 %)	0
Injektionsassoziierte Reaktion (IAR)	1 (3,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Reaktion an der Injektionsstelle (ISR)	22 (66,7 %)	36	6 (100,0 %)	6
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Systemische immunkomplexvermittelte Reaktionen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Reaktion bei der Verabreichung	3 (9,1 %)	19	0 (0,0 %)	0
Hypokalzämie	3 (9,1 %)	3	0 (0,0 %)	0
Antikörper gegen AA	1 (3,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	22 (20,6 %)	102	3 (11,1 %)	7
Kein Zusammenhang	17 (77,3 %)	67	2 (66,7 %)	3
Zusammenhang unwahrscheinlich	2 (9,1 %)	4	0 (0,0 %)	0
Möglicherweise besteht ein Zusammenhang	1 (4,5 %)	2	0 (0,0 %)	0
Zusammenhang wahrscheinlich	2 (9,1 %)	6	0 (0,0 %)	0
Definitiver Zusammenhang	4 (18,2 %)	11	0 (0,0 %)	0
Nicht zutreffend	2 (9,1 %)	2	0 (0,0 %)	0

Insgesamt wurden bei den globalen Patienten unter 18 Jahren bei 33/107 Patienten (30,8 %) EOI und bei 22/107 Patienten (20,6 %) SUE berichtet. Bei den europäischen Patienten war der Anteil von 6/27 Patienten (22,2 %) mit EOI und von 3/27 Patienten (11,1 %) mit SUE jeweils etwas geringer (siehe Tabelle 4-265). Dabei waren in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den globalen Patienten traten ISR bei 22/33 Patienten (66,7 %) auf. Bei den europäischen Patienten handelte es sich dagegen bei allen dokumentierten EOI um ISR. Bei den globalen Patienten traten zusätzlich die EOI ektope Kalzifizierung (8/33 Patienten, 24,2 %), Kraniosynostose (5/33 Patienten, 15,2 %), Reaktion bei der Verabreichung (3/33 Patienten, 9,1 %), Hypokalzämie (3/33 Patienten, 9,1 %) sowie Pneumonie, IAR und Antikörper gegen AA (jeweils 1/33 Patienten, 3,0 %) auf.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung (global: 67/102 Ereignissen, Europa: 3/7 Ereignissen). Ein definitiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SUE und der Behandlung mit AA wurde nur bei den globalen Patienten bei 11/102 Ereignissen und bei 4/22 Patienten (18,2 %) festgestellt.

Tabelle 4-266: Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahren – Register ALX-HPP-501

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 107)		Europäische Patienten (N = 27)	
	n (%)	E	n (%)	E
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (7,5 %)	10	6 (22,2 %)	6
Reaktion an der Injektionsstelle	7 (87,5 %)	9	5 (83,3 %)	5
Atrophie an der Injektionsstelle	1 (12,5 %)	1	1 (16,7 %)	1
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Brustbeschwerden	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Arzneimittel unwirksam	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Kältegefühl	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Schmerz an der Injektionsstelle	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,9 %)	5	0 (0,0 %)	0
Oberbauchschmerzen	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Colitis ulcerosa	1 (50,0 %)	3	0 (0,0 %)	0
Hämatochezie (Blutstuhl)	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Magengeschwür	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Beeinträchtigte Magenentleerung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,9 %)	3	0 (0,0 %)	0
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Pneumonie	1 (50,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Blinddarmentzündung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,9 %)	2	0 (0,0 %)	0
Oberschenkelfraktur	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Injektionsassoziierte Reaktion	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Schenkelhalsfraktur	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Gelenkversetzung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Untersuchungen	2 (1,9 %)	3	1 (3,7 %)	2
Im Hirnstamm akustisch evozierte Reaktion	1 (50,0 %)	1	1 (100,0 %)	1
Bildgebende Untersuchung	1 (50,0 %)	1	1 (100,0 %)	1
Vermindertes Gewicht	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 107)		Europäische Patienten (N = 27)	
	n (%)	E	n (%)	E
Immunologischer Test	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,9 %)	1	0 (0,0 %)	0
febrile Neutropenie	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,9 %)	1	0 (0,0 %)	0
Kraniosynostose	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,9 %)	1	1 (3,7 %)	1
Kniedeformation	1 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)	1
Osteoarthritis	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Schmerzen in den Extremitäten	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,9 %)	2	0 (0,0 %)	0
Chronisches Atemversagen	1 (100,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,9 %)	2	0 (0,0 %)	0
Lipohypertrophie	1 (100,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Erworbene Lipodystrophie	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Hautausschlag makular	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Überempfindlichkeit	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Kopfschmerzen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Migräne	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Mentale Statusänderungen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Drogenmissbrauch	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0

In Tabelle 4-266 ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten unter 18 Jahren dargestellt. Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (global: 8/107 Patienten, 7,5 %; Europa: 6/27 Patienten, 22,2 %). Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (global: 9/10 Ereignisse, Europa: 5/6 Ereignisse).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei den globalen Patienten traten außerdem bei jeweils 2/107 Patienten (1,9 %) UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Untersuchungen“ auf. Bei jeweils einem Patienten (0,9 %) traten außerdem febrile Neutropenie, Kraniosynostose, Knie deformation, chronisches Atemversagen sowie Lipohypertrophie auf. Bei den europäischen Patienten trat bei jeweils einem Patient (3,7 %) eine im Hirnstamm akustisch evozierte Reaktion und eine Knie deformation auf.

Patienten über 18 Jahre

Tabelle 4-267: Häufigkeit von EOI und SUE bei globalen und europäischen, jemals mit AA behandelten Patienten über 18 Jahren – Register ALX-HPP-501

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 93)		Europäische Patienten (N = 24)	
	n (%)	E	n (%)	E
Ereignis von Interesse oder schweres unerwünschtes Ereignis	30 (32,3 %)	329	6 (25,0 %)	6
Ereignis von Interesse (EOI)	23 (24,7 %)	318	4 (16,7 %)	4
Mangelnde Wirksamkeit	2 (8,7 %)	2	0 (0,0 %)	0
Atemdepression	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Pneumonie	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Schallleitungsschwerhörigkeit	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Kraniosynostose	1 (4,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Ektopie Kalzifizierung	1 (4,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Injektionsassoziierte Reaktion (IAR)	8 (34,8 %)	12	1 (25,0 %)	1
Reaktion an der Injektionsstelle (ISR)	19 (82,6 %)	300	3 (75,0 %)	3
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Systemische immunkomplexvermittelte Reaktionen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Reaktion bei der Verabreichung	1 (4,3 %)	2	0 (0,0 %)	0
Hypokalzämie	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Antikörper gegen AA	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)	11 (11,8 %)	14	2 (8,3 %)	2
Kein Zusammenhang	5 (45,5 %)	6	1 (50,0 %)	1
Zusammenhang unwahrscheinlich	1 (9,1 %)	3	0 (0,0 %)	0
Möglicherweise besteht ein Zusammenhang	2 (18,2 %)	2	0 (0,0 %)	0
Zusammenhang wahrscheinlich	2 (18,2 %)	2	1 (50,0 %)	1
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Nicht zutreffend	1 (9,1 %)	1	0 (0,0 %)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Insgesamt wurden bei den globalen Patienten über 18 Jahren bei 23/93 Patienten (24,7 %) EOI und bei 11/93 Patienten (11,8 %) SUE berichtet. Auch bei den über 18-jährigen Patienten war der Anteil mit EOI und SUE bei den europäischen Patienten mit 4/24 Patienten (16,7 %) bzw. 2/24 Patienten (8,3 %) jeweils etwas geringer (siehe Tabelle 4-267). Dabei waren auch hier in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den globalen Patienten traten ISR bei 19/23 Patienten (82,6 %) auf und bei den europäischen Patienten bei 3/4 Patienten (75,0 %). Bei den globalen Patienten traten zusätzlich IAR (8/23 Patienten, 34,8 %) sowie die EOI mangelnde Wirksamkeit (2/23 Patienten, 8,7 %) und ektope Kalzifizierung, Kraniosynostose und Reaktion bei der Verabreichung (jeweils 1/23 Patienten, 4,3 %) auf. Antikörper gegen AA wurden bei den globalen, unter 18-jährigen Patienten nicht nachgewiesen. Bei den europäischen Patienten trat bei einem Patienten (1/4 Patienten, 25,0 %) eine IAR auf.

Im globalen Patientenkollektiv bestand bei 6/14 SUE kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung. Bei jeweils 2/14 SUE bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der Behandlung mit AA bzw. ein Zusammenhang war wahrscheinlich. Bei keinem SUE konnte ein definitiver Zusammenhang mit der AA-Behandlung festgestellt werden.

Tabelle 4-268: Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahren – Register ALX-HPP-501

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 93)		Europäische Patienten (N = 24)	
	n (%)	E	n (%)	E
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (17,2 %)	265	3 (12,5 %)	3
Reaktion an der Injektionsstelle	13 (81,3 %)	260	2 (66,7 %)	2
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	1 (6,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Brustbeschwerden	1 (6,3 %)	1	1 (33,3 %)	1
Arzneimittel unwirksam	1 (6,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Kältegefühl	1 (6,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Schmerz an der Injektionsstelle	1 (6,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Atrophie an der Injektionsstelle	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (7,5 %)	7	2 (8,3 %)	2
Erworbene Lipodystrophie	3 (42,9 %)	3	2 (100,0 %)	2
Urtikaria (Nesselallergie)	2 (28,6 %)	2	0 (0,0 %)	0
Lipohypertrophie	1 (14,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Hautausschlag makular	1 (14,3 %)	1	0 (0,0 %)	0
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (6,5 %)	37	1 (4,2 %)	1
Injektionsassoziierte Reaktion	3 (50,0 %)	34	0 (0,0 %)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 93)		Europäische Patienten (N = 24)	
	n (%)	E	n (%)	E
Gelenkversetzung	2 (33,3 %)	2	1 (100,0 %)	1
Schenkelhalsfraktur	1 (16,7 %)	1	0 (0,0 %)	0
Oberschenkelfraktur	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,2 %)	2	0 (0,0 %)	0
Osteoarthritis	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Schmerzen in den Extremitäten	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Knieverformung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,2 %)	3	0 (0,0 %)	0
Kopfschmerzen	2 (100,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Migräne	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,2 %)	3	0 (0,0 %)	0
Mentale Statusänderungen	1 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Drogenmissbrauch	1 (50,0 %)	2	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1 %)	2	0 (0,0 %)	0
Magengeschwür	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Beeinträchtigte Magenentleerung	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Oberbauchschmerzen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Colitis ulcerosa	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Hämatochezie (Blutstuhl)	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,1 %)	1	0 (0,0 %)	0
Überempfindlichkeit	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,1 %)	1	0 (0,0 %)	0
Blinddarmentzündung	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Otitis media/ Mittelohrentzündung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Pneumonie	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Untersuchungen	1 (1,1 %)	1	0 (0,0 %)	0
Immunologischer Test	1 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)	0
Im Hirnstamm akustisch evozierte Reaktion	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Bildgebende Untersuchung	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Vermindertes Gewicht	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
febrile Neutropenie	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahre			
	Globale Patienten (N = 93)		Europäische Patienten (N = 24)	
	n (%)	E	n (%)	E
Kraniosynostose	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0
Chronisches Atemversagen	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)	0

In Tabelle 4-268 ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT für globale und europäische, jemals mit AA behandelte Patienten über 18 Jahren dargestellt. Auch bei den über 18-jährigen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (global: 16/93 Patienten, 17,2 %; Europa: 3/24 Patienten, 12,5 %). Dabei waren auch hier die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (global: 260/265 Ereignisse, Europa: 2/3 Ereignisse).

Bei den globalen bzw. europäischen Patienten traten außerdem bei 7/93 Patienten (7,5 %) bzw. 2/24 Patienten (8,3 %) UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und bei 6/93 Patienten (6,5 %) bzw. 1/24 Patienten (4,2 %) UE der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf. Von den globalen Patienten erlitten außerdem jeweils 2/93 Patienten (2,2 %) UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“. Bei jeweils 1/93 Patienten (1,1 %) wurden UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Immunsystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ berichtet.

Zusammenschau der Ergebnisse

Sowohl bei den Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren als auch bei den Erwachsenen über 18 Jahren traten nur bei einem geringen Anteil an Patienten unter der Behandlung mit AA EOI und SUE auf. Dabei waren ISR die häufigsten EOI. Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung. Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle. Somit wurde die gute Verträglichkeit von AA auch im Rahmen des Registers ALX-HPP-501 sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen bestätigt.

EmPATHY***Unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-269: Aufgetretene unerwünschte Ereignisse pro Patient mit Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation – EmPATHY

Patient	UE	Ende des UEs bekannt	Schweregrad	Zusammenhang mit der Studienmedikation
21001	Vorübergehende Konzentrationsstörung	Nein	NA	Kein Zusammenhang
	Vitamin-D-Mangel	Nein	NA	NA
	Rückenschmerzen	Ja	NA	NA
21002	Bursitis olecrani	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Fatigue	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
	Leistungsverlust	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
	Pusteln an den Handflächen und Fußsohlen	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Abdominelle Schmerzen	Ja	Mild	Kein Zusammenhang
	Augenflimmern	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Starke Schmerzen	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
21003	Sporadischer Kopfschmerz	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Degeneration der Wirbelsäule	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Taubheitsgefühl im proximalen Femur	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Gewichtszunahme seit der Strensiq-Therapie	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Knieschmerzen durch Gartenarbeit und langes Stehen	Ja	Mild	Kein Zusammenhang
21004	Varusgonarthrose rechts	Nein	Mild	NA
	Aggressiver und vergesslicher	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	erhöhter Augeninnendruck	Nein	NA	NA
	Gewichtszunahme	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
	Allergie gegen Aciclovir	Ja	Mild	Kein Zusammenhang
	Sturz	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
21005	Herpes zoster	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Insuffizienzfraktur	Ja	NA	NA
21006	Erhöhter Blutdruck	Ja	Mild	Kein Zusammenhang
	Lumbago	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
21007	Kopfschmerzen	Nein	Mild	NA
	Schmerzen im oberen linken Sprunggelenk	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
21008	Myogelose	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
21009	Schnitt oberhalb der Augenhöhle	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Zerrung des rechten Sprunggelenks	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Sturz - Geprellter Knochen im Thorax	Nein	Mild	Kein Zusammenhang

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient	UE	Ende des UEs bekannt	Schweregrad	Zusammenhang mit der Studienmedikation
21010	Verdacht auf Angstzustände	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Bursitis trochanterica	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Kopfschmerzen	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Lumbago	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Sonnenempfindlichkeit	Nein	NA	Kein Zusammenhang
21011	Hautirritation	Nein	Mild	Möglicherweise besteht ein Zusammenhang
21012	Dünndarmverschluss	Ja	NA	NA
21014	Erhöhung des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Verdacht auf Bandinstabilität beider Knie	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Korrektive Operation des rechten Unterschenkels	Ja	Mild	Kein Zusammenhang
	Entfernung von Marknagel aus dem distalen Oberschenkel	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Entfernung eines externen Fixateurs und eines Oberschenkelgipses	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
	Handgelenkschmerzen, auch im Ruhezustand	Nein	Mild	Kein Zusammenhang
21015	Fatigue	Nein	Mild	NA
	Ersatz einer Oberschenkelprothese	Ja	Moderat	Kein Zusammenhang

In Tabelle 4-269 sind die UE aller Patienten für die retrospektive Phase der Studie EmPATHY dargestellt.

Insgesamt traten bei den 14 Patienten 46 UE auf, wobei bei jedem Patienten mindestens ein UE auftrat. Der Schweregrad von 37 UE (97,4 %) UE wurde als mild gewertet und nur ein UE (2,6 %) (Oberschenkelprothesenersatz) wurde als moderat eingestuft. Es wurden keine schweren und keine schwerwiegenden UE berichtet.

Bei den folgenden 6 UE (15,8 %) bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der Studienmedikation: Fatigue, Leistungsverlust, starke Schmerzen, Gewichtszunahme, Myogelose und Hautirritation. Bei 32 UE (84,2 %) konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt werden. Das Ende des UE war bei 9 UE (19,6 %) bekannt und bei 37 UE (80,4 %) unbekannt.

Insgesamt wurde die Behandlung mit AA von den Patienten gut toleriert und das gute Sicherheitsprofil von AA konnte bestätigt werden.

4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit von AA für Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn sowie für Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren Subgruppenanalysen nach Krankheitsbeginn bzw. Alter a priori geplant. Zur vergleichenden Analyse des Einflusses der AA-Therapie auf unterschiedliche Altersgruppen der HPP-Patienten wurde die Studienpopulation unterteilt in:

- Patienten mit perinatalem/infantilem HPP-Krankheitsbeginn („infantiler Beginn“; erste Krankheitsanzeichen im Alter von unter 6 Monaten)
- Patienten mit juvenilem HPP-Krankheitsbeginn („juveniler Beginn“; erste Krankheitsanzeichen im Alter zwischen 6 Monaten und unter 18 Jahren)
- Adoleszente Patienten („Adoleszente“; erreichten im Laufe der Studie ein Alter zwischen 13 und 17 Jahren)

Aufgrund der geringen Populationsgrößen werden für die verschiedenen Subgruppen jeweils nur die Ergebnisse der kombinierten AA-Behandlungsgruppen gezeigt. Außerdem konnten aufgrund der geringen Populationsgrößen keine Interaktions- oder Homogenitätstests zur statistischen Testung einer potenziellen Effektmodifikation durchgeführt werden. Innerhalb der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 hatten 5 Patienten einen infantilen Krankheitsbeginn und 8 Patienten einen juvenilen Krankheitsbeginn. Die Ergebnisse von 16 historischen Kontrollpatienten wurden zum Teil zum Vergleich herangezogen, davon hatten 7 einen infantilen Krankheitsbeginn und 9 einen juvenilen Krankheitsbeginn. 9 Studienteilnehmer wurden im Laufe der Studie 13 bis 17 Jahre alt.

Tabelle 4-270: Demographische und Baseline-Charakteristika der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10

Parameter	Variable	Infantiler Beginn		Juveniler Beginn		Adoleszente
		Historische Kontrolle (N = 7)	AA (N = 5)	Historische Kontrolle (N = 9)	AA (N = 8)	AA (N = 9)
Alter (in Monaten) zu Beginn der ersten HPP-Symptome	n	7	5	9	8	9
	Mittelwert (SD)	1,6 (1,27)	3,0 (2,00)	11,9 (10,74)	15,3 (4,03)	11,7 (7,819)
	Median	1,0	3,0	8,0	13,5	12,0
	Min; Max	0; 4	1; 5	6; 40	12; 22	1; 122
Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Studienbeginns	n	7	5	9	8	9
	Mittelwert (SD)	5,6 (0,77)	9,3 (2,67)	6,3 (2,29)	8,5 (1,99)	9,5 (1,94)
	Median	5,6	10,0	5,3	8,4	8,6
	Min; Max	4; 7	6; 12	4; 11	6; 12	7; 12
Geschlecht, n (%)	Männlich	3 (42,9)	5 (100,0)	8 (88,9)	6 (75,0)	8 (88,9)
	Weiblich	4 (57,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (25,0)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Variable	Infantiler Beginn		Jugendlicher Beginn		Adoleszente
		Historische Kontrolle (N = 7)	AA (N = 5)	Historische Kontrolle (N = 9)	AA (N = 8)	AA (N = 9)
Rasse, n (%)	Weiß	NA	4 (80,0)	NA	8 (100,0)	9 (100,0)
	Andere		1 (20,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
Baseline RSS	N	NA	5	NA	8	9
	Mittelwert (SD)		2,60 (2,104)		2,88 (0,694)	3,00 (1,392)
	Median		2,00		3,00	3,00
	Min; Max		0,5; 6,0		1,5; 3,5	1,5; 6,0
Baseline PPi (µM)	n	NA	5	NA	8	9
	Mittelwert (SD)		5,298 (0,9103)		4,835 (1,0283)	4,828 (0,9672)
	Median		5,450		4,585	4,810
	Min; Max		3,98; 6,51		3,74; 6,96	3,74; 6,96
Baseline PLP (ng/mL)	n	7	5	9	8	9
	Mittelwert (SD)	416,99 (188,539)	200,44 (87,055)	249,62 (136,920)	223,16 (151,404)	245,59 (135,589)
	Median	443,50	232,50	196,30	187,00	232,50
	Min; Max	139,7; 726,0	76,2; 297,5	85,0; 451,1	84,3; 527,0	84,3; 527,0
Baseline Alkalische Phosphatase (U/L)	n	7	5	9	8	9
	Mittelwert (SD)	32,1 (15,60)	44,4 (17,70)	25,3 (9,25)	47,4 (11,07)	40,2 (10,28)
	Median	26,0	37,0	24,0	49,0	37,0
	Min; Max	15; 62	27; 68	15; 48	29; 65	27; 54
Baseline Phosphat (mmol/L)	n	7	5	9	8	9
	Mittelwert (SD)	2,099 (0,1786)	1,912 (0,1121)	1,960 (0,1330)	2,146 (0,1470)	2,060 (0,1727)
	Median	2,130	1,940	1,970	2,100	2,030
	Min; Max	1,84; 2,29	1,78; 2,03	1,78; 2,13	1,97; 2,36	1,78; 2,36
Baseline Zurückgelegte Strecke – Vorhergesagte Prozent, n (%)	< 25%	NA	0 (0,0)	NA	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥ 25% bis ≤ 75%		5 (100,0)		6 (75,0)	8 (88,9)
	> 75%		0 (0,0)		2 (25,0)	1 (11,1)

Prozentangaben bezogen sich auf die gesamte Anzahl an Patienten.

Referenzbereiche:

PPi (µM): < 0,75–5,71 µM; (variiert nach Alter)

PLP (ng/mL): 5,74–61,15 ng/mL

Alkaline Phosphatase (U/L): 51–385 U/L (variiert nach Alter)

Phosphate (mmol/L): 1,03–1,97 mmol/L

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

In Tabelle 4-270 sind die demographischen und Baseline-Charakteristika der Subgruppenpatienten angegeben. Insgesamt war zu sehen, dass die Kontrollpatienten mit infantilem Krankheitsbeginn und die Patienten der AA-Subgruppe „Infantiler Beginn“ ähnliche Baseline-Charakteristika aufwiesen. Es waren lediglich Unterschiede bezüglich des Alters zu Beginn der Studie mit einem Mittelwert von 5,6 (SD = 0,77, Median = 5,6) Jahren bzw. 9,3 (SD = 2,67, Median = 10,0) Jahren, bezüglich des Baseline-PLP-Werts mit einem Mittelwert von 416,99 ng/mL (SD = 188,539, Median = 443,50) bzw. 200,44 ng/mL (SD = 87,055, Median = 232,50) und bezüglich des Geschlechts mit 42,9 % bzw. 100,0 % männlichen Patienten zu beobachten.

Auch die Kontrollpatienten mit juvenilem Krankheitsbeginn wiesen ähnliche Baseline-Charakteristika wie die Patienten der entsprechenden AA-Subgruppe „Juveniler Beginn“ auf. Die Ausnahmen bildeten hier das Alter zu Beginn der Studie mit einem Mittelwert von 6,3 (SD = 2,29, Median = 5,3) Jahren bzw. 8,5 (SD = 1,99, Median = 8,4) Jahren und der Wert zur Baseline der Aktivität der Alkalischen Phosphatase mit einem Mittelwert von 25,3 U/L (SD = 9,25, Median = 24,0) bzw. 47,4 U/L (SD = 11,07, Median = 49,0). Für die Subgruppe der Adoleszenten gab es keine historische Kontrollgruppe.

Verbesserung des Wachstums

Körpergröße

Tabelle 4-271: Veränderung von Körpergröße im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
Baseline ENB-006-09^a						
n	5	5	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	119,40 (21,334)	-2,63 (2,485)	121,85 (12,951)	-1,51 (1,261)	124,19 (18,295)	-2,14 (2,041)
95 %-KI	(92,91; 145,89)	(-5,72; 0,45)	(111,02; 132,68)	(-2,57; -0,46)	(110,13; 138,25)	(-3,70; -0,57)
Median	117,00	-1,26	118,65	-1,13	122,50	-1,26
Min; Max	89,0; 143,8	-6,6; -0,7	107,7; 141,8	-3,8; -0,0	89,0; 143,8	-6,6; -0,0
Woche 12						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	121,10 (25,290)	-2,49 (2,953)	122,69 (12,628)	-1,56 (1,155)	125,24 (18,354)	-2,17 (2,080)
95 %-KI	(80,86; 161,34)	(-7,19; 2,21)	(112,13; 133,24)	(-2,53; -0,59)	(111,14; 139,35)	(-3,77; -0,57)
Median	125,3h5	-1,13	120,05	-1,27	123,90	-1,38
Min; Max	89,0; 144,7	-6,9; -0,8	109,3; 141,5	-3,7; -0,3	89,0; 144,7	-6,9; -0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 12						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	1,10 (1,036)	-0,08 (0,200)	0,84 (0,707)	-0,05 (0,130)	1,06 (0,862)	-0,03 (0,164)
95 %-KI	(-0,55; 2,75)	(-0,39; 0,24)	(0,25; 1,43)	(-0,16; 0,06)	(0,39; 1,72)	(-0,16; 0,09)
Median	0,95	-0,10	0,95	-0,06	1,30	0,01
Min; Max	0,0; 2,5	-0,3; 0,2	-0,3; 1,6	-0,2; 0,2	-0,3; 2,5	-0,3; 0,2
p-Wert ^b	0,1238	0,5014	0,0122	0,3364	0,0063	0,5797
Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	122,78 (25,425)	-2,43 (2,970)	124,38 (12,928)	-1,48 (1,227)	126,84 (18,677)	-2,11 (2,118)
95 %-KI	(82,32; 163,23)	(-7,16; 2,29)	(113,57; 135,18)	(-2,51; -0,46)	(112,49; 141,20)	(-3,74; -0,48)
Median	126,95	-1,10	121,60	-1,19	125,50	-1,32
Min; Max	90,5; 146,7	-6,9; -0,7	109,8; 143,7	-3,8; -0,1	90,5; 146,7	-6,9; -0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,77 (1,024)	-0,02 (0,200)	2,52 (0,673)	0,03 (0,115)	2,66 (0,781)	0,03 (0,144)
95 %-KI	(1,15; 4,40)	(-0,33; 0,30)	(1,96; 3,09)	(-0,07; 0,12)	(2,06; 3,26)	(-0,09; 0,14)
Median	2,80	-0,02	2,55	0,07	2,60	0,05
Min; Max	1,5; 4,0	-0,3; 0,2	1,5; 3,5	-0,2; 0,1	1,5; 4,0	-0,3; 0,2
p-Wert ^b	0,0123	0,8810	< 0,0001	0,5210	< 0,0001	0,6147
Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	124,50 (25,633)	-2,39 (3,057)	126,10 (12,790)	-1,43 (1,157)	128,52 (18,718)	-2,05 (2,130)
95 %-KI	(83,71; 165,29)	(-7,25; 2,48)	(115,41; 136,79)	(-2,40; -0,46)	(114,13; 142,91)	(-3,69; -0,41)
Median	129,65	-1,10	123,75	-1,07	128,80	-1,23
Min; Max	91,0; 147,7	-6,9; -0,4	111,8; 145,6	-3,7; -0,3	91,0; 147,7	-6,9; -0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	4,50 (1,951)	0,03 (0,320)	4,25 (1,563)	0,08 (0,273)	4,33 (1,718)	0,08 (0,296)
95 %-KI	(1,40; 7,60)	(-0,48; 0,54)	(2,94; 5,56)	(-0,15; 0,31)	(3,01; 5,65)	(-0,14; 0,31)
Median	4,95	0,06	4,15	0,10	4,20	0,17
Min; Max	2,0; 6,1	-0,3; 0,3	1,5; 6,3	-0,3; 0,5	1,5; 6,3	-0,3; 0,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
p-Wert ^b	0,0192	0,8648	0,0001	0,4239	< 0,0001	0,4176
Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	126,50 (26,154)	-2,29 (3,072)	128,00 (12,779)	-1,34 (1,120)	130,39 (19,031)	-1,96 (2,118)
95 %-KI	(84,88; 168,12)	(-7,18; 2,60)	(117,32; 138,68)	(-2,27; -0,40)	(115,76; 145,02)	(-3,59; -0,33)
Median	132,05	-0,97	125,30	-1,03	130,00	-1,17
Min; Max	92,5; 149,4	-6,9; -0,4	113,3; 148,1	-3,5; -0,2	92,5; 149,4	-6,9; -0,2
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	6,50 (2,557)	0,13 (0,409)	6,15 (1,423)	0,18 (0,250)	6,20 (2,011)	0,17 (0,327)
95 %-KI	(2,43; 10,57)	(-0,52; 0,78)	(4,96; 7,34)	(-0,03; 0,39)	(4,65; 7,75)	(-0,08; 0,43)
Median	6,50	0,07	6,35	0,22	6,30	0,33
Min; Max	3,5; 9,5	-0,2; 0,6	3,3; 8,0	-0,3; 0,4	3,3; 9,5	-0,3; 0,6
p-Wert ^b	0,0147	0,5682	< 0,0001	0,0866	< 0,0001	0,1495
Woche 60						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	128,25 (26,424)	-2,24 (3,033)	129,24 (14,137)	-1,47 (1,141)	132,04 (20,704)	-2,14 (2,146)
95 %-KI	(86,20; 170,30)	(-7,07; 2,59)	(116,17; 142,32)	(-2,52; -0,41)	(114,73; 149,35)	(-3,94; -0,35)
Median	134,00	-0,92	123,00	-1,02	138,30	-1,21
Min; Max	94,0; 151,0	-6,7; -0,4	113,8; 150,9	-3,6; -0,4	94,0; 151,0	-6,7; -0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	8,25 (2,946)	0,18 (0,437)	7,41 (1,846)	0,17 (0,265)	7,57 (2,588)	0,18 (0,368)
95 %-KI	(3,56; 12,94)	(-0,52; 0,87)	(5,71; 9,12)	(-0,08; 0,41)	(5,41; 9,74)	(-0,13; 0,49)
Median	8,00	0,09	7,70	0,24	7,45	0,25
Min; Max	5,0; 12,0	-0,2; 0,7	4,3; 10,3	-0,3; 0,5	4,3; 12,0	-0,3; 0,7
p-Wert ^b	0,0112	0,4772	< 0,0001	0,1462	< 0,0001	0,2114
Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	130,25 (26,612)	-2,17 (3,000)	131,10 (13,387)	-1,26 (1,105)	133,66 (19,648)	-1,87 (2,066)
95 %-KI	(87,90;	(-6,94;	(119,91;	(-2,18;	(118,55;	(-3,46;

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
	172,60)	2,61)	142,29)	-0,34)	148,76)	-0,28)
Median	136,45	-0,87	128,15	-0,87	132,60	-1,09
Min; Max	95,5; 152,6	-6,6; -0,3	115,2; 153,7	-3,5; -0,3	95,5; 153,7	-6,6; -0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	10,25 (3,422)	0,25 (0,471)	9,25 (2,191)	0,25 (0,293)	9,47 (2,899)	0,27 (0,386)
95 %-KI	(4,80; 15,70)	(-0,50; 1,00)	(7,42; 11,08)	(0,01; 0,50)	(7,24; 11,69)	(-0,03; 0,56)
Median	10,00	0,19	9,25	0,35	9,20	0,35
Min; Max	6,5; 14,5	-0,2; 0,8	5,7; 13,1	-0,3; 0,6	5,7; 14,5	-0,3; 0,8
p-Wert ^b	0,0093	0,3673	< 0,0001	0,0439	< 0,0001	0,0731
Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	134,35 (27,811)	-1,98 (3,048)	134,50 (13,612)	-1,17 (1,049)	137,17 (20,453)	-1,75 (2,042)
95 %-KI	(90,10; 178,60)	(-6,83; 2,87)	(123,12; 145,88)	(-2,04; -0,29)	(121,44; 152,89)	(-3,32; -0,18)
Median	141,65	-0,71	130,65	-0,78	136,00	-1,10
Min; Max	97,6; 156,5	-6,5; -0,0	118,8; 158,2	-3,2; -0,1	97,6; 158,2	-6,5; -0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	14,35 (4,943)	0,44 (0,568)	12,65 (2,541)	0,34 (0,336)	12,98 (3,835)	0,38 (0,450)
95 %-KI	(6,49; 22,21)	(-0,46; 1,35)	(10,53; 14,77)	(0,06; 0,63)	(10,03; 15,93)	(0,03; 0,73)
Median	14,25	0,41	12,00	0,43	11,80	0,45
Min; Max	8,6; 20,3	-0,2; 1,1	9,0; 17,6	-0,4; 0,7	8,6; 20,3	-0,4; 1,1
p-Wert ^b	0,0102	0,2180	< 0,0001	0,0228	< 0,0001	0,0349
Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	137,63 (28,106)	-1,85 (2,884)	137,96 (14,288)	-1,03 (0,968)	141,19 (21,571)	-1,65 (2,027)
95 %-KI	(92,90; 182,35)	(-6,43; 2,74)	(124,74; 151,17)	(-1,92; -0,13)	(123,15; 159,22)	(-3,35; 0,04)
Median	144,80	-0,66	137,80	-0,77	144,65	-0,93
Min; Max	100,5; 160,4	-6,1; 0,0	121,4; 161,7	-3,1; -0,1	100,5; 161,7	-6,1; -0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
Mittelwert (SD)	17,62 (4,960)	0,57 (0,481)	15,17 (3,460)	0,28 (0,504)	15,89 (4,618)	0,38 (0,566)
95 %-KI	(9,73; 25,52)	(-0,19; 1,34)	(11,97; 18,37)	(-0,18; 0,75)	(12,03; 19,75)	(-0,09; 0,86)
Median	17,80	0,62	15,30	0,47	15,65	0,50
Min; Max	11,5; 23,4	-0,1; 1,1	9,5; 21,1	-0,8; 0,7	9,5; 23,4	-0,8; 1,1
p-Wert ^b	0,0057	0,0981	< 0,0001	0,1868	< 0,0001	0,0962
Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	131,25 (42,356)	-3,20 (4,122)	144,02 (13,626)	-0,88 (0,763)	142,16 (21,861)	-1,58 (2,129)
95 %-KI	(-249,30; 511,80)	(-40,24; 33,83)	(129,72; 158,32)	(-1,68; -0,08)	(121,94; 162,38)	(-3,55; 0,39)
Median	131,25	-3,20	141,15	-0,75	141,30	-0,77
Min; Max	101,3; 161,2	-6,1; -0,3	130,1; 164,8	-2,2; 0,1	101,3; 164,8	-6,1; 0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	19,25 (9,829)	0,74 (0,329)	18,00 (3,745)	0,32 (0,556)	18,41 (5,300)	0,46 (0,557)
95 %-KI	(-69,06; 107,56)	(-2,22; 3,70)	(14,07; 21,93)	(-0,26; 0,91)	(13,51; 23,32)	(-0,06; 0,97)
Median	19,25	0,74	18,05	0,48	18,50	0,53
Min; Max	12,3; 26,2	0,5; 1,0	13,6; 24,2	-0,7; 0,8	12,3; 26,2	-0,7; 1,0
p-Wert ^b	0,2206	0,1943	< 0,0001	0,2128	< 0,0001	0,0725
Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	134,67 (31,550)	-2,19 (3,319)	133,20 (6,553)	-1,20 (1,201)	134,14 (23,208)	-2,32 (2,342)
95 %-KI	(56,29; 213,04)	(-10,44; 6,05)	(125,06; 141,34)	(-2,70; 0,29)	(105,32; 162,96)	(-5,23; 0,59)
Median	134,50	-0,71	133,20	-0,57	133,20	-2,05
Min; Max	103,2; 166,3	-6,0; 0,1	125,0; 143,0	-2,9; 0,0	103,2; 166,3	-6,0; 0,0
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	19,67 (4,735)	0,61 (0,211)	19,22 (1,587)	0,65 (0,291)	18,58 (3,260)	0,71 (0,234)
95 %-KI	(7,90; 31,43)	(0,08; 1,13)	(17,25; 21,19)	(0,29; 1,02)	(14,53; 22,63)	(0,42; 1,00)
Median	22,30	0,63	19,50	0,66	17,90	0,66

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
Min; Max	14,2; 22,5	0,4; 0,8	17,3; 21,0	0,3; 1,0	14,2; 22,5	0,4; 1,0
p-Wert ^b	0,0188	0,0380	< 0,0001	0,0074	0,0002	0,0025
Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	144,38 (29,844)	-1,62 (2,871)	144,39 (14,209)	-1,15 (0,941)	146,38 (21,435)	-1,58 (1,836)
95 %-KI	(96,89; 191,86)	(-6,19; 2,95)	(131,24; 157,53)	(-2,03; -0,28)	(129,90; 162,85)	(-2,99; -0,17)
Median	151,10	-0,39	143,70	-0,75	145,00	-0,75
Min; Max	105,0; 170,3	-5,9; 0,2	127,4; 166,7	-2,8; -0,1	105,0; 170,3	-5,9; -0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	24,38 (5,836)	0,80 (0,110)	21,40 (2,747)	0,45 (0,576)	22,19 (4,472)	0,55 (0,527)
95 %-KI	(15,09; 33,66)	(0,63; 0,97)	(18,86; 23,94)	(-0,08; 0,98)	(18,75; 25,63)	(0,15; 0,96)
Median	26,00	0,81	21,20	0,52	21,20	0,69
Min; Max	16,0; 29,5	0,7; 0,9	17,4; 26,1	-0,7; 1,1	16,0; 29,5	-0,7; 1,1
p-Wert ^b	0,0036	0,0007	< 0,0001	0,0833	< 0,0001	0,0137
Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	146,85 (30,214)	-1,55 (2,902)	146,56 (12,721)	-0,99 (0,866)	149,48 (21,147)	-1,50 (1,842)
95 %-KI	(98,77; 194,93)	(-6,17; 3,06)	(135,93; 157,20)	(-1,71; -0,26)	(133,22; 165,73)	(-2,92; -0,09)
Median	153,30	-0,29	143,00	-0,74	149,40	-0,93
Min; Max	106,9; 173,9	-5,9; 0,3	132,7; 166,7	-2,4; 0,1	106,9; 173,9	-5,9; 0,1
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	26,85 (6,078)	0,86 (0,138)	24,71 (1,843)	0,53 (0,565)	25,29 (4,060)	0,63 (0,547)
95 %-KI	(17,18; 36,52)	(0,64; 1,08)	(23,17; 26,25)	(0,06; 1,00)	(22,17; 28,41)	(0,21; 1,05)
Median	29,20	0,84	24,70	0,53	25,00	0,74
Min; Max	17,9; 31,1	0,7; 1,0	21,8; 27,4	-0,5; 1,4	17,9; 31,1	-0,5; 1,4
p-Wert ^b	0,0031	0,0011	< 0,0001	0,0334	< 0,0001	0,0086
Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
Mittelwert (SD)	148,78 (29,922)	-1,51 (2,922)	149,28 (11,920)	-0,94 (0,761)	151,73 (20,685)	-1,46 (1,809)
95 %-KI	(101,16; 196,39)	(-6,16; 3,14)	(139,31; 159,24)	(-1,58; -0,31)	(135,83; 167,63)	(-2,85; -0,07)
Median	154,95	-0,29	145,55	-0,73	150,80	-0,93
Min; Max	108,8; 176,4	-5,8; 0,4	138,2; 167,8	-2,0; -0,0	108,8; 176,4	-5,8; 0,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	28,78 (6,016)	0,91 (0,319)	27,43 (1,823)	0,57 (0,659)	27,54 (3,859)	0,67 (0,656)
95 %-KI	(19,20; 38,35)	(0,40; 1,41)	(25,90; 28,95)	(0,02; 1,12)	(24,58; 30,51)	(0,17; 1,18)
Median	31,35	0,92	27,10	0,53	27,20	0,63
Min; Max	19,8; 32,6	0,5; 1,3	24,6; 30,5	-0,5; 1,9	19,8; 32,6	-0,5; 1,9
p-Wert ^b	0,0024	0,0107	< 0,0001	0,0442	< 0,0001	0,0152
Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	150,10 (29,661)	-1,55 (2,966)	152,50 (11,461)	-0,86 (0,733)	154,34 (20,347)	-1,40 (1,854)
95 %-KI	(102,90; 197,30)	(-6,27; 3,17)	(142,92; 162,08)	(-1,47; -0,24)	(138,70; 169,98)	(-2,82; 0,03)
Median	156,20	-0,33	148,70	-0,64	154,90	-0,96
Min; Max	110,1; 177,9	-5,9; 0,4	142,3; 169,8	-2,0; 0,1	110,1; 177,9	-5,9; 0,3
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	30,10 (6,181)	0,87 (0,469)	30,65 (2,719)	0,66 (0,675)	30,16 (4,309)	0,74 (0,686)
95 %-KI	(20,26; 39,94)	(0,12; 1,62)	(28,38; 32,92)	(0,09; 1,22)	(26,84; 33,47)	(0,21; 1,26)
Median	32,55	0,89	29,80	0,52	30,00	0,70
Min; Max	21,1; 34,2	0,3; 1,4	28,0; 36,1	-0,3; 2,1	21,1; 36,1	-0,3; 2,1
p-Wert ^b	0,0023	0,0340	< 0,0001	0,0285	< 0,0001	0,0122
Woche 288						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	151,48 (29,388)	-1,50 (2,893)	155,14 (10,439)	-0,83 (0,731)	156,40 (19,895)	-1,35 (1,828)
95 %-KI	(104,71; 198,24)	(-6,11; 3,10)	(146,41; 163,86)	(-1,44; -0,22)	(141,11; 171,69)	(-2,75; 0,06)
Median	157,30	-0,35	151,20	-0,69	158,90	-0,98

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
Min; Max	112,1; 179,2	-5,7; 0,4	145,8; 172,0	-2,0; 0,1	112,1; 179,2	-5,7; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	31,47 (5,740)	0,91 (0,494)	33,29 (3,655)	0,69 (0,671)	32,21 (4,818)	0,79 (0,696)
95 %-KI	(22,34; 40,61)	0;13; 1,70)	(30,23; 36,34)	(0,12; 1,25)	(28,51; 35,91)	(0,25; 1,32)
Median	33,70	0,90	32,40	0,59	32,40	0,72
Min; Max	23,1; 35,4	0,3; 1,5	28,1; 39,2	-0,2; 2,1	23,1; 39,2	-0,2; 2,1
p-Wert ^b	0,0016	0,0345	< 0,0001	0,0234	< 0,0001	0,0094
Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	152,73 (28,836)	-1,49 (2,864)	157,80 (10,186)	-0,76 (0,780)	158,47 (19,631)	-1,28 (1,838)
95 %-KI	(106,84; 198,61)	(-6,04; 3,07)	(149,28; 166,32)	(-1,41; -0,11)	143,38; 173,56)	(-2,70; 0,13)
Median	159,70	-0,30	154,60	-0,69	165,70	-0,91
Min; Max	113,0; 178,5	-5,7; 0,4	147,4; 173,5	-1,8; 0,4	113,0; 178,5	-5,7; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	32,73 (6,227)	0,93 (0,426)	35,95 (5,167)	0,75 (0,658)	34,28 (6,151)	0,85 (0,651)
95 %-KI	(22,82; 42,63)	(0,25; 1,61)	(31,63; 40,27)	(0,20; 1,30)	(29,55; 39,01)	(0,35; 1,35)
Median	34,10	0,98	35,65	0,63	33,50	0,93
Min; Max	24,0; 38,7	0,4; 1,4	28,4; 43,7	-0,1; 2,0	24,0; 43,7	-0,1; 2,0
p-Wert ^b	0,0018	0,0222	< 0,0001	0,0145	< 0,0001	0,0044
Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	154,48 (27,896)	-1,41 (2,733)	159,89 (9,138)	-0,77 (0,733)	160,02 (18,891)	-1,24 (1,745)
95 %-KI	(110,09; 198,86)	(-5,76; 2,94)	(152,25; 167,53)	(-1,38; -0,16)	(145,50; 174,54)	(-2,59; 0,10)
Median	161,30	-0,33	156,95	-0,69	167,90	-0,95
Min; Max	115,7; 179,6	-5,4; 0,4	150,3; 173,6	-1,9; 0,3	115,7; 179,6	-5,4; 0,4
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	34,48 (6,235)	1,01 (0,531)	38,04 (6,104)	0,74 (0,663)	35,83 (6,668)	0,89 (0,684)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score	Rohwerte (cm)	Z-Score
95 %-KI	(24,55; 44,40)	(0,17; 1,86)	(32,93; 43,14)	(0,19; 1,29)	(30,71; 40,96)	(0,36; 1,42)
Median	34,70	1,12	38,95	0,65	34,00	0,97
Min; Max	26,7; 41,8	0,3; 1,5	29,0; 45,9	-0,2; 1,9	26,7; 45,9	-0,2; 1,9
p-Wert ^b	0,0016	0,0318	< 0,0001	0,0160	< 0,0001	0,0045
Letzte Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	154,93 (27,900)	-1,41 (2,733)	160,06 (9,096)	-0,77 (0,728)	160,18 (18,872)	-1,24 (1,744)
95 %-KI	(110,53; 199,32)	(-5,76; 2,94)	(152,46; 167,67)	(-1,38; -0,16)	(145,67; 174,68)	(-2,58; 0,10)
Median	162,20	-0,33	157,65	-0,69	167,90	-0,95
Min; Max	115,7; 179,6	-5,4; 0,4	150,3; 173,6	-1,9; 0,3	115,7; 179,6	-5,4; 0,4
Veränderung von Baseline zu letzter Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	34,93 (6,962)	1,01 (0,531)	38,21 (6,255)	0,74 (0,666)	35,99 (6,846)	0,89 (0,686)
95 %-KI	(23,85; 46,00)	(0,17; 1,86)	(32,98; 43,44)	(0,19; 1,30)	(30,73; 41,25)	(0,37; 1,42)
Median	34,70	1,12	38,95	0,65	34,00	0,97
Min; Max	26,7; 43,6	0,3; 1,5	29,0; 45,9	-0,2; 1,9	26,7; 45,9	-0,2; 1,9
p-Wert ^b	0,0021	0,0318	< 0,0001	0,0160	< 0,0001	0,0045
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wurde relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen wurden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise war Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wurde im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basierten auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Der Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, der Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten; die älter als 36 Monate waren, verwendet.</p> <p>^a Baseline war definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes.</p> <p>^b p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest und testete, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abwich.</p>						

Während der Behandlung mit AA war ein positiver Effekt auf die Entwicklung des Wachstums der betrachteten Subgruppen zu sehen (siehe Tabelle 4-271). Der Z-Score betrug zur Baseline im Mittel bei Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn -2,63 (SD = 2,485, Median = -1,26), bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn -1,51 (SD = 1,261, Median = -1,13) und bei den adoleszenten Patienten -2,14 (SD = 2,041, Median = -1,26). Somit zeigten die Patienten aller Subgruppen zur Baseline Beeinträchtigungen der Körpergrößenentwicklung im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es trat jedoch bei allen Subgruppen schon ab Woche 24 der Behandlung mit AA eine positive Veränderung der Z-Scores auf. Diese Veränderung steigerte sich im gesamten Verlauf der Studie, so dass die Körpergröße zum Zeitpunkt der letzten Messung mit einem mittleren Z-Score von $-1,41$ (SD = 2,733, Median = $-0,33$) für Patienten mit infantilem Beginn, $-0,77$ (SD = 0,728, Median = $-0,69$) für Patienten mit juvenilem Beginn und $-1,24$ (SD = 1,744, Median = $-0,95$) für Adoleszente deutlich weniger vom Durchschnitt gesunder Gleichaltriger abwichen. Diese Verbesserungen waren im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline insbesondere ab Woche 168 für alle Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Gewicht und Body Mass Index (BMI)

Tabelle 4-272: Veränderung vom BMI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Baseline ENB-006-09^a						
n	5	5	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,36 (2,480)	-0,40 (0,956)	17,41 (5,936)	-0,20 (1,268)	17,51 (5,494)	-0,26 (1,186)
95 %-KI	(13,28; 19,44)	(-1,59; 0,79)	(12,45; 22,37)	(-1,26; 0,86)	(13,29; 21,73)	(-1,17; 0,65)
Median	15,91	-0,68	14,97	-0,56	15,19	-0,57
Min; Max	14,1; 20,2	-1,2; 1,2	14,0; 31,1	-1,4; 2,4	14,0; 31,1	-1,4; 2,4
Woche 12						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,39 (1,725)	-0,21 (0,276)	17,67 (4,926)	0,14 (1,069)	17,99 (4,515)	0,12 (0,999)
95 %-KI	(13,65; 19,14)	(-0,65; 0,23)	(13,55; 21,79)	(-0,76; 1,03)	(14,52; 21,46)	(-0,64; 0,89)
Median	16,17	-0,17	15,52	-0,12	16,03	-0,07
Min; Max	14,9; 18,3	-0,5; 0,0	14,2; 28,5	-1,3; 2,2	14,2; 28,5	-1,3; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	1,00 (0,412)	0,60 (0,191)	0,26 (1,225)	0,33 (0,324)	0,48 (1,242)	0,38 (0,318)
95 %-KI	(0,35; 1,66)	(0,30; 0,90)	(-0,76; 1,28)	(0,06; 0,60)	(-0,48; 1,43)	(0,14; 0,63)
Median	1,03	0,58	0,57	0,31	0,84	0,41
Min; Max	0,5; 1,4	0,4; 0,8	-2,7; 1,2	-0,2; 0,9	-2,7; 1,4	-0,2; 0,9
p-Wert ^b	0,0166	0,0081	0,5665	0,0231	0,2812	0,0070
Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Mittelwert (SD)	16,56 (1,796)	-0,17 (0,320)	17,72 (4,187)	0,27 (0,970)	17,97 (3,889)	0,17 (0,945)
95 %-KI	(13,71; 19,42)	(-0,68; 0,34)	(14,22; 21,22)	(-0,54; 1,08)	(14,98; 20,96)	(-0,55; 0,90)
Median	16,57	-0,23	16,11	0,15	16,44	0,02
Min; Max	15,0; 18,1	-0,5; 0,3	14,1; 26,9	-1,4; 2,1	14,1; 26,9	-1,4; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	1,17 (0,704)	0,64 (0,293)	0,31 (1,928)	0,47 (0,594)	0,46 (1,895)	0,43 (0,536)
95 %-KI	(0,05; 2,29)	(0,17; 1,10)	(-1,31; 1,92)	(-0,03; 0,97)	(-1,00; 1,92)	(0,02; 0,84)
Median	0,93	0,65	0,89	0,52	0,92	0,47
Min; Max	0,6; 2,2	0,3; 0,9	-4,2; 2,1	-0,3; 1,4	-4,2; 2,2	-0,3; 1,4
p-Wert ^b	0,0447	0,0224	0,6669	0,0609	0,4880	0,0429
Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,32 (1,530)	-0,33 (0,195)	17,83 (4,273)	0,25 (1,034)	17,96 (3,962)	0,10 (0,995)
95 %-KI	(13,89; 18,76)	(-0,64; -0,02)	(14,26; 21,40)	(-0,62; 1,11)	(14,92; 21,01)	(-0,67; 0,86)
Median	16,34	-0,29	16,15	0,18	16,60	-0,14
Min; Max	14,7; 17,9	-0,6; -0,1	14,0; 26,8	-1,5; 2,0	14,0; 26,8	-1,5; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	0,93 (0,371)	0,48 (0,234)	0,42 (2,033)	0,44 (0,614)	0,45 (1,905)	0,36 (0,533)
95 %-KI	(0,34; 1,52)	(0,11; 0,85)	(-1,28; 2,12)	(-0,07; 0,96)	(-1,01; 1,92)	(-0,05; 0,76)
Median	0,85	0,56	1,09	0,40	0,94	0,31
Min; Max	0,6; 1,4	0,1; 0,7	-4,3; 2,3	-0,4; 1,4	-4,3; 2,3	-0,4; 1,4
p-Wert ^b	0,0153	0,0261	0,5758	0,0807	0,4973	0,0804
Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,35 (1,687)	-0,38 (0,235)	18,19 (5,033)	0,22 (1,137)	18,27 (4,704)	0,04 (1,113)
95 %-KI	(13,66; 19,03)	(-0,75; -0,01)	(13,98; 22,39)	(-0,73; 1,17)	(14,65; 21,88)	(-0,81; 0,90)
Median	16,22	-0,34	16,32	0,21	16,77	-0,15
Min; Max	14,8; 18,1	-0,7; -0,1	14,3; 28,8	-1,4; 2,2	14,3; 28,8	-1,4; 2,2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	0,96 (0,465)	0,43 (0,270)	0,78 (1,562)	0,42 (0,649)	0,76 (1,477)	0,30 (0,559)
95 %-KI	(0,22; 1,70)	(-0,00; 0,86)	(-0,53; 2,08)	(-0,13; 0,96)	(-0,38; 1,89)	(-0,13; 0,73)
Median	0,90	0,39	1,20	0,41	0,98	0,25
Min; Max	0,5; 1,6	0,2; 0,8	-2,3; 2,4	-0,5; 1,4	-2,3; 2,4	-0,5; 1,4
p-Wert ^b	0,0261	0,0505	0,2030	0,1133	0,1626	0,1450
Woche 60						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	16,38 (1,700)	-0,41 (0,302)	18,94 (6,011)	0,30 (1,187)	18,89 (5,594)	0,05 (1,182)
95 %-KI	(13,68; 19,08)	(-0,89; 0,07)	(13,38; 24,50)	(-0,80; 1,40)	(14,21; 23,57)	(-0,94; 1,04)
Median	16,05	-0,37	16,27	0,01	16,73	-0,28
Min; Max	14,8; 18,6	-0,8; -0,1	14,4; 30,8	-1,3; 2,3	14,4; 30,8	-1,3; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	0,99 (0,442)	0,40 (0,398)	1,09 (0,987)	0,37 (0,370)	0,98 (0,947)	0,21 (0,210)
95 %-KI	(0,29; 1,69)	(-0,23; 1,04)	(0,18; 2,00)	(0,03; 0,71)	(0,19; 1,77)	(0,03; 0,38)
Median	1,02	0,25	1,26	0,40	0,74	0,17
Min; Max	0,4; 1,5	0,1; 1,0	-0,3; 2,8	-0,1; 1,0	-0,3; 2,8	-0,1; 0,6
p-Wert ^b	0,0208	0,1360	0,0266	0,0377	0,0223	0,0266
Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,38 (1,877)	-0,49 (0,330)	18,86 (5,070)	0,42 (1,037)	18,80 (4,811)	0,15 (1,107)
95 %-KI	(13,40; 19,37)	(-1,01; 0,04)	(14,62; 23,10)	(-0,44; 1,29)	(15,10; 22,50)	(-0,70; 1,01)
Median	15,92	-0,52	16,65	0,21	17,03	-0,08
Min; Max	14,8; 18,9	-0,8; -0,1	14,5; 29,5	-1,3; 2,2	14,5; 29,5	-1,3; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	0,99 (0,572)	0,32 (0,346)	1,45 (1,594)	0,62 (0,672)	1,29 (1,536)	0,41 (0,611)
95 %-KI	(0,08; 1,90)	(-0,23; 0,87)	(0,11; 2,78)	(0,06; 1,18)	(0,11; 2,47)	(-0,06; 0,88)
Median	0,89	0,24	1,56	0,47	1,28	0,36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Min; Max	0,4; 1,8	0,0; 0,8	-1,6; 3,7	-0,2; 1,9	-1,6; 3,7	-0,2; 1,9
p-Wert ^b	0,0403	0,1605	0,0372	0,0349	0,0362	0,0778
Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	16,72 (2,092)	-0,45 (0,310)	19,40 (5,771)	0,43 (1,033)	19,52 (5,332)	0,28 (1,039)
95 %-KI	(13,39; 20,05)	(-0,94; 0,05)	(14,57; 24,22)	(-0,43; 1,29)	(15,42; 23,61)	(-0,52; 1,08)
Median	16,49	-0,45	17,07	0,14	17,54	-0,01
Min; Max	14,6; 19,3	-0,8; -0,1	15,1; 32,0	-1,1; 2,3	15,1; 32,0	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	1,33 (0,712)	0,36 (0,079)	1,99 (1,140)	0,63 (0,610)	2,01 (1,072)	0,54 (0,562)
95 %-KI	(0,20; 2,47)	(0,24; 0,49)	(1,03; 2,94)	(0,12; 1,14)	(1,18; 2,83)	(0,11; 0,97)
Median	1,33	0,36	1,67	0,45	1,79	0,37
Min; Max	0,5; 2,2	0,3; 0,5	0,9; 4,1	-0,1; 1,9	0,9; 4,1	-0,1; 1,9
p-Wert ^b	0,0334	0,0028	0,0017	0,0226	0,0005	0,0207
Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	17,13 (2,425)	-0,37 (0,366)	20,00 (6,432)	0,45 (1,155)	20,19 (5,863)	0,31 (1,136)
95 %-KI	(13,27; 20,99)	(-0,95; 0,22)	(14,05; 25,95)	(-0,62; 1,52)	(15,29; 25,10)	(-0,64; 1,26)
Median	16,70	-0,47	16,83	0,23	18,22	0,02
Min; Max	15,0; 20,1	-0,6; 0,1	15,3; 32,4	-1,1; 2,3	15,3; 32,4	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	1,74 (1,032)	0,44 (0,121)	2,27 (1,519)	0,60 (0,724)	2,39 (1,360)	0,53 (0,557)
95 %-KI	(0,10; 3,38)	(0,25; 0,63)	(0,87; 3,68)	(-0,07; 1,27)	(1,26; 3,53)	(0,06; 0,99)
Median	1,55	0,45	1,83	0,48	1,98	0,44
Min; Max	0,8; 3,0	0,3; 0,6	0,5; 4,6	-0,1; 1,8	1,0; 4,6	-0,1; 1,8
p-Wert ^b	0,0434	0,0053	0,0075	0,0712	0,0016	0,0314
Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	17,18 (1,830)	-0,34 (0,113)	20,94 (6,520)	0,57 (1,180)	20,51 (6,090)	0,38 (1,162)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
95 %-KI	(0,74; 33,62)	(-1,35; 0,68)	(14,10; 27,78)	(-0,67; 1,81)	(14,88; 26,14)	(-0,69; 1,46)
Median	17,18	-0,34	17,99	0,37	18,20	0,33
Min; Max	15,9; 18,5	-0,4; -0,3	15,5; 32,0	-1,1; 2,3	15,5; 32,0	-1,1; 2,3
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	2,03 (0,755)	0,48 (0,076)	2,71 (1,565)	0,70 (0,602)	2,58 (1,496)	0,57 (0,513)
95 %-KI	(-4,76; 8,81)	(-0,20; 1,16)	(1,07; 4,36)	(0,07; 1,33)	(1,20; 3,97)	(0,10; 1,04)
Median	2,03	0,48	2,62	0,73	2,56	0,53
Min; Max	1,5; 2,6	0,4; 0,5	0,8; 5,2	-0,1; 1,5	0,8; 5,2	-0,1; 1,5
p-Wert ^b	0,1640	0,0713	0,0081	0,0359	0,0038	0,0260
Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	16,90 (2,343)	-0,45 (0,359)	17,90 (1,416)	0,33 (0,429)	18,16 (1,900)	0,05 (0,705)
95 %-KI	(11,08; 22,72)	(-1,34; 0,44)	(16,14; 19,65)	(-0,20; 0,87)	(15,80; 20,52)	(-0,82; 0,93)
Median	15,70	-0,27	17,54	0,16	18,04	0,10
Min; Max	15,4; 19,6	-0,9; -0,2	16,6; 20,2	0,0; 1,1	15,4; 20,2	-0,9; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	1,68 (0,744)	0,40 (0,430)	3,17 (1,568)	1,04 (0,665)	2,96 (1,809)	0,77 (0,818)
95 %-KI	(-0,17; 3,53)	(-0,67; 1,47)	(1,22; 5,12)	(0,21; 1,86)	(0,71; 5,21)	(-0,25; 1,79)
Median	1,56	0,23	2,54	0,71	2,54	0,68
Min; Max	1,0; 2,5	0,1; 0,9	2,1; 5,9	0,5; 2,1	1,0; 5,9	0,1; 2,1
p-Wert ^b	0,0594	0,2472	0,0106	0,0252	0,0216	0,1031
Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	17,34 (2,418)	-0,55 (0,372)	21,28 (5,807)	0,63 (1,153)	20,63 (5,329)	0,29 (1,178)
95 %-KI	(13,49; 21,19)	(-1,14; 0,04)	(15,91; 26,65)	(-0,44; 1,70)	(16,53; 24,72)	(-0,62; 1,19)
Median	16,89	-0,57	18,71	0,31	18,71	-0,08
Min; Max	15,3; 20,3	-1,0; -0,1	15,6; 31,4	-1,2; 2,2	15,4; 31,4	-1,2; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Mittelwert (SD)	1,95 (1,031)	0,26 (0,225)	3,41 (2,557)	0,70 (0,825)	3,12 (2,350)	0,54 (0,768)
95 %-KI	(0,31; 3,59)	(-0,10; 0,62)	(1,05; 5,78)	(-0,07; 1,46)	(1,31; 4,92)	(-0,05; 1,13)
Median	1,80	0,28	2,45	0,52	2,45	0,36
Min; Max	1,0; 3,2	-0,0; 0,5	0,3; 7,4	-0,2; 2,4	0,3; 7,4	-0,2; 2,4
p-Wert ^b	0,0325	0,1038	0,0124	0,0669	0,0041	0,0664
Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	17,93 (2,815)	-0,42 (0,497)	21,11 (4,981)	0,64 (0,982)	21,10 (4,762)	0,39 (1,096)
95 %-KI	(13,45; 22,41)	(-1,21; 0,37)	(16,94; 25,27)	(-0,18; 1,46)	(17,44; 24,77)	(-0,45; 1,23)
Median	17,46	-0,40	18,49	0,34	19,32	0,13
Min; Max	15,6; 21,2	-1,0; 0,1	16,5; 28,9	-0,9; 1,9	15,6; 28,9	-1,0; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,54 (1,439)	0,39 (0,311)	3,70 (3,420)	0,84 (0,876)	3,59 (3,303)	0,65 (0,852)
95 %-KI	(0,25; 4,83)	(-0,11; 0,88)	(0,84; 6,55)	(0,11; 1,57)	(1,06; 6,13)	(-0,01; 1,30)
Median	2,44	0,52	3,02	0,68	3,41	0,53
Min; Max	1,2; 4,1	-0,1; 0,6	-2,2; 9,3	-0,5; 2,6	-2,2; 9,3	-0,5; 2,6
p-Wert ^b	0,0386	0,0882	0,0184	0,0304	0,0114	0,0523
Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	18,28 (3,344)	-0,43 (0,652)	21,48 (5,679)	0,59 (1,033)	21,58 (5,401)	0,39 (1,115)
95 %-KI	(12,96; 23,60)	(-1,47; 0,61)	(16,73; 26,23)	(-0,27; 1,46)	(17,43; 25,73)	(-0,46; 1,25)
Median	17,71	-0,59	18,23	0,21	19,54	-0,05
Min; Max	15,3; 22,4	-1,0; 0,4	16,9; 32,3	-0,8; 2,2	15,9; 32,3	-1,0; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,89 (1,951)	0,38 (0,364)	4,07 (2,558)	0,79 (0,820)	4,07 (2,554)	0,65 (0,772)
95 %-KI	(-0,21; 6,00)	(-0,20; 0,96)	(1,93; 6,21)	(0,11; 1,48)	(2,11; 6,03)	(0,06; 1,24)
Median	2,56	0,33	3,13	0,53	3,26	0,50
Min; Max	1,1; 5,3	-0,0; 0,8	1,2; 9,0	-0,2; 2,5	1,2; 9,0	-0,2; 2,5
p-Wert ^b	0,0593	0,1303	0,0028	0,0294	0,0014	0,0354

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	18,33 (3,160)	-0,52 (0,585)	22,45 (6,797)	0,64 (1,163)	22,31 (6,504)	0,37 (1,260)
95 %-KI	(13,30; 23,36)	(-1,46; 0,41)	(16,76; 28,13)	(-0,33; 1,61)	(17,31; 27,31)	(-0,60; 1,34)
Median	17,71	-0,66	18,52	0,29	19,42	-0,06
Min; Max	15,6; 22,3	-1,0; 0,3	17,4; 35,7	-0,7; 2,5	16,0; 35,7	-1,0; 2,5
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,94 (1,768)	0,29 (0,326)	5,04 (2,896)	0,84 (0,881)	4,80 (2,924)	0,63 (0,850)
95 %-KI	(0,12; 5,75)	(-0,23; 0,80)	(2,61; 7,46)	0,10; 1,58)	(2,56; 7,05)	(-0,03; 1,28)
Median	2,56	0,27	3,79	0,57	3,57	0,49
Min; Max	1,4; 5,2	-0,1; 0,7	2,4; 10,7	0,0; 2,7	1,6; 10,7	-0,1; 2,7
p-Wert ^b	0,0450	0,1788	0,0017	0,0310	0,0012	0,0575
Woche 288						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	18,07 (2,689)	-0,73 (0,401)	23,42 (7,299)	0,78 (1,130)	22,92 (7,098)	0,40 (1,295)
95 %-KI	(13,79; 22,35)	(-1,37; -0,10)	(17,32; 29,53)	(-0,16; 1,73)	(17,46; 28,37)	(-0,59; 1,40)
Median	17,81	-0,81	19,37	0,41	19,31	-0,11
Min; Max	15,4; 21,2	-1,1; -0,2	17,7; 38,2	-0,7; 2,6	16,3; 38,2	-1,0; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,68 (1,307)	0,08 (0,110)	6,01 (2,931)	0,98 (0,804)	5,41 (3,142)	0,66 (0,856)
95 %-KI	(0,60; 4,76)	(-0,10; 0,25)	(3,56; 8,46)	(0,31; 1,65)	(2,99; 7,82)	(0,00; 1,32)
Median	2,66	0,06	4,44	0,73	4,12	0,44
Min; Max	1,3; 4,1	-0,0; 0,2	3,7; 11,6	0,2; 2,8	1,9; 11,6	-0,0; 2,8
p-Wert ^b	0,0263	0,2595	0,0007	0,0107	0,0009	0,0498
Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	18,67 (3,205)	-0,62 (0,594)	23,38 (6,744)	0,78 (1,017)	23,12 (6,493)	0,47 (1,164)
95 %-KI	(13,57; 23,77)	(-1,56; 0,33)	(17,74; 29,01)	(-0,07; 1,63)	(18,12; 28,11)	(-0,42; 1,37)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
Median	18,31	-0,69	20,19	0,52	20,73	0,15
Min; Max	15,5; 22,6	-1,2; 0,1	18,2; 37,5	-0,6; 2,6	16,8; 37,5	-0,9; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	3,28 (1,822)	0,19 (0,286)	5,97 (2,061)	0,98 (0,669)	5,61 (2,283)	0,73 (0,709)
95 %-KI	(0,38; 6,18)	(-0,26; 0,64)	(4,24; 7,69)	(0,42; 1,54)	(3,85; 7,36)	(0,18; 1,27)
Median	3,16	0,12	5,22	0,79	5,48	0,59
Min; Max	1,3; 5,5	-0,1; 0,6	4,2; 9,5	0,2; 2,4	2,4; 9,5	0,1; 2,4
p-Wert ^b	0,0368	0,2760	< 0,0001	0,0044	< 0,0001	0,0150
Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	19,28 (3,741)	-0,52 (0,754)	23,82 (6,931)	0,78 (1,077)	23,69 (6,667)	0,52 (1,222)
95 %-KI	(13,32; 25,23)	(-1,72; 0,68)	(18,02; 29,61)	(-0,12; 1,68)	(18,57; 28,82)	(-0,42; 1,46)
Median	18,67	-0,70	21,60	0,77	23,41	0,44
Min; Max	15,9; 23,9	-1,1; 0,4	18,3; 38,3	-0,6; 2,6	16,6; 38,3	-1,1; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	3,89 (2,348)	0,29 (0,464)	6,41 (2,226)	0,98 (0,712)	6,18 (2,466)	0,78 (0,766)
95 %-KI	(0,15; 7,62)	(-0,45; 1,02)	(4,54; 8,27)	(0,38; 1,57)	(4,29; 8,08)	(0,19; 1,36)
Median	3,52	0,23	6,02	0,76	6,75	0,76
Min; Max	1,8; 6,8	-0,2; 0,9	3,9; 9,2	0,2; 2,2	2,2; 9,2	-0,2; 2,2
p-Wert ^b	0,0454	0,3063	< 0,0001	0,0061	< 0,0001	0,0162
Letzte Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	19,13 (3,919)	-0,64 (0,902)	23,82 (6,925)	0,77 (1,084)	23,70 (6,662)	0,51 (1,226)
95 %-KI	(12,90; 25,37)	(-2,08; 0,79)	(18,03; 29,61)	(-0,13; 1,68)	(18,58; 28,82)	(-0,43; 1,46)
Median	18,67	-0,71	21,60	0,77	23,41	0,44
Min; Max	15,3; 23,9	-1,6; 0,4	18,3; 38,3	-0,6; 2,6	16,6; 38,3	-1,1; 2,6
Veränderung von Baseline zu letzter Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	3,74 (2,531)	0,17 (0,588)	6,41 (2,217)	0,97 (0,719)	6,19 (2,459)	0,77 (0,771)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMI	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score	Rohwerte (kg/m ²)	Z-Score
95 %-KI	(-0,28; 7,77)	(-0,77; 1,10)	(4,56; 8,27)	(0,37; 1,57)	(4,30; 8,08)	(0,18; 1,36)
Median	3,52	0,10	6,02	0,76	6,75	0,76
Min; Max	1,2; 6,8	-0,4; 0,9	4,0; 9,2	0,2; 2,2	2,2; 9,2	-0,2; 2,2
p-Wert ^b	0,0596	0,6134	< 0,0001	0,0065	< 0,0001	0,0171

Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wurde relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen wurden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise war Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wurde im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.

Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basierten auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Der Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, der Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

^a Baseline war definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikaments.

^b p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest und testete, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abwich.

Tabelle 4-273: Veränderung von Körpergewicht im Zeitverlauf und Veränderung zu Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, jugendlicher Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
Historischer Befund						
n	1	1	–	–	1	1
Mittelwert (SD)	29,00 (NA)	-1,29 (NA)	–	–	29,00 (NA)	-1,29 (NA)
95 %-KI	NA	NA	–	–	NA	NA
Median	29,00	-1,29	–	–	29,00	-1,29
Min; Max	29,0; 29,0	-1,3; -1,3	–	–	29,0; 29,0	-1,3; -1,3
Baseline ENB-006-09^a						
n	5	5	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	24,26 (9,559)	-2,53 (3,150)	27,49 (16,059)	-1,09 (1,736)	28,77 (15,609)	-1,89 (2,854)
95 %-KI	(12,39; 36,13)	(-6,44; 1,38)	(14,06; 40,91)	(-2,54; 0,36)	(16,77; 40,76)	(-4,09; 0,30)
Median	27,70	-1,21	20,60	-1,18	21,30	-1,29
Min; Max	11,4; 35,4	-8,2; -1,0	17,4; 62,6	-3,5; 2,3	11,4; 62,6	-8,2; 2,3
Woche 6						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert	24,45	-2,70	27,94	-0,90	29,28	-1,75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
(SD)	(11,591)	(3,547)	(14,926)	(1,667)	(14,869)	(2,814)
95 %-KI	(6,01; 42,89)	(-8,34; 2,94)	(15,46; 40,42)	(-2,29; 0,49)	(17,85; 40,71)	(-3,91; 0,41)
Median	24,30	-1,02	21,50	-0,88	22,10	-1,12
Min; Max	11,6; 37,6	-8,0; -0,7	17,4; 59,2	-3,6; 2,1	11,6; 59,2	-8,0; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 6						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	1,05 (0,839)	0,22 (0,080)	0,45 (1,662)	0,19 (0,242)	0,51 (1,640)	0,14 (0,191)
95 %-KI	(-0,28; 2,38)	(0,09; 0,35)	(-0,94; 1,84)	(-0,01; 0,39)	(-0,75; 1,77)	(-0,00; 0,29)
Median	0,90	0,23	0,90	0,18	0,80	0,14
Min; Max	0,2; 2,2	0,1; 0,3	-3,4; 2,0	-0,2; 0,5	-3,4; 2,2	-0,2; 0,5
p-Wert ^b	0,0874	0,0116	0,4689	0,0606	0,3773	0,0550
Woche 12						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	25,55 (12,208)	-2,56 (3,639)	28,00 (14,188)	-0,87 (1,482)	29,87 (14,199)	-1,62 (2,772)
95 %-KI	(6,13; 44,97)	(-8,35; 3,23)	(16,14; 39,86)	(-2,11; 0,37)	(18,95; 40,78)	(-3,75; 0,51)
Median	26,00	-0,77	21,80	-0,92	23,60	-0,73
Min; Max	11,8; 38,4	-8,0; -0,7	18,6; 57,0	-2,9; 2,0	11,8; 57,0	-8,0; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,15 (1,535)	0,36 (0,192)	0,51 (2,562)	0,22 (0,319)	1,10 (2,733)	0,28 (0,320)
95 %-KI	(-0,29; 4,59)	(0,05; 0,66)	(-1,63; 2,65)	(-0,04; 0,49)	(-1,00; 3,20)	(0,03; 0,52)
Median	2,20	0,35	1,00	0,18	1,60	0,30
Min; Max	0,4; 3,8	0,1; 0,6	-5,6; 2,4	-0,4; 0,6	-5,6; 3,8	-0,4; 0,6
p-Wert ^b	0,0678	0,0330	0,5892	0,0877	0,2618	0,0314
Woche 18						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	26,15 (12,619)	-2,47 (3,607)	28,63 (14,264)	-0,78 (1,516)	30,51 (14,376)	-1,53 (2,772)
95 %-KI	(6,07; 46,23)	(-8,21; 3,27)	(16,70; 40,55)	(-2,05; 0,49)	(19,46; 41,56)	(-3,66; 0,60)
Median	26,70	-0,73	22,10	-0,77	25,40	-0,67
Min; Max	12,0; 39,2	-7,9; -0,5	18,8; 58,2	-3,0; 2,0	12,0; 58,2	-7,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 18						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	2,75 (2,009)	0,45 (0,205)	1,14 (2,431)	0,31 (0,398)	1,74 (2,736)	0,36 (0,389)
95 %-KI	(-0,45; 5,95)	(0,12; 0,78)	(-0,90; 3,17)	(-0,02; 0,64)	(-0,36; 3,85)	(0,06; 0,66)
Median	2,70	0,39	1,50	0,31	1,60	0,34
Min; Max	0,6; 5,0	0,3; 0,7	-4,4; 4,1	-0,3; 1,0	-4,4; 5,0	-0,3; 1,0
p-Wert ^b	0,0715	0,0218	0,2273	0,0630	0,0922	0,0234
Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	26,53 (12,583)	-2,43 (3,539)	28,66 (13,232)	-0,73 (1,423)	30,49 (13,603)	-1,53 (2,678)
95 %-KI	(6,50; 46,55)	(-8,06; 3,20)	(17,60; 39,72)	(-1,92; 0,45)	(20,03; 40,94)	(-3,59; 0,52)
Median	27,40	-0,75	22,40	-0,55	25,90	-0,81
Min; Max	12,3; 39,0	-7,7; -0,5	19,2; 55,6	-2,8; 1,8	12,3; 55,6	-7,7; 1,8
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	3,13 (2,214)	0,49 (0,242)	1,18 (3,448)	0,36 (0,503)	1,72 (3,669)	0,36 (0,491)
95 %-KI	(-0,40; 6,65)	(0,10; 0,87)	(-1,71; 4,06)	(-0,06; 0,78)	(-1,10; 4,54)	(-0,02; 0,74)
Median	2,80	0,47	2,10	0,53	2,00	0,42
Min; Max	0,9; 6,0	0,2; 0,8	-7,0; 4,6	-0,5; 1,0	-7,0; 6,0	-0,5; 1,0
p-Wert ^b	0,0666	0,0274	0,3673	0,0855	0,1967	0,0596
Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	26,70 (12,184)	-2,46 (3,341)	29,60 (13,360)	-0,70 (1,410)	31,18 (13,620)	-1,52 (2,589)
95 %-KI	(7,31; 46,09)	(-7,77; 2,86)	(18,43; 40,77)	(-1,87; 0,48)	(20,71; 41,65)	(-3,51; 0,47)
Median	27,55	-0,85	23,20	-0,54	27,20	-0,98
Min; Max	12,7; 39,0	-7,5; -0,7	19,6; 55,0	-2,9; 1,6	12,7; 55,0	-7,5; 1,6
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	3,30 (1,749)	0,46 (0,282)	2,11 (4,185)	0,39 (0,548)	2,41 (4,111)	0,38 (0,534)
95 %-KI	(0,52; 6,08)	(0,01; 0,91)	(-1,39; 5,61)	(-0,06; 0,85)	(-0,75; 5,57)	(-0,04; 0,79)
Median	3,20	0,55	2,80	0,53	3,00	0,56
Min; Max	1,3; 5,5	0,1; 0,7	-7,6; 5,9	-0,7; 1,2	-7,6; 5,9	-0,7; 1,2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
p-Wert ^b	0,0326	0,0464	0,1964	0,0809	0,1165	0,0682
Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	27,75 (12,954)	-2,46 (3,585)	31,30 (15,315)	-0,64 (1,599)	32,87 (15,436)	-1,51 (2,804)
95 %-KI	(7,14; 48,36)	(-8,17; 3,24)	(18,50; 44,10)	(-1,98; 0,70)	(21,00; 44,73)	(-3,66; 0,65)
Median	28,95	-0,76	24,30	-0,46	28,20	-0,94
Min; Max	12,7; 40,4	-7,8; -0,5	18,8; 60,6	-3,5; 1,9	12,7; 60,6	-7,8; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	4,35 (2,596)	0,46 (0,307)	3,81 (3,424)	0,45 (0,555)	4,10 (3,581)	0,39 (0,533)
95 %-KI	(0,22; 8,48)	(-0,03; 0,95)	(0,95; 6,67)	(-0,01; 0,92)	(1,35; 6,85)	(-0,02; 0,80)
Median	4,30	0,52	3,70	0,50	4,60	0,32
Min; Max	1,3; 7,5	0,1; 0,7	-2,0; 9,4	-0,5; 1,2	-2,0; 9,4	-0,5; 1,2
p-Wert ^b	0,0440	0,0586	0,0162	0,0554	0,0089	0,0606
Woche 60						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	28,55 (13,272)	-2,40 (3,505)	33,04 (16,884)	-0,51 (1,548)	34,48 (16,834)	-1,40 (2,756)
95 %-KI	(7,43; 49,67)	(-7,98; 3,17)	(18,92; 47,15)	(-1,81; 0,78)	(21,54; 47,42)	(-3,51; 0,72)
Median	29,35	-0,80	24,90	-0,40	29,50	-0,83
Min; Max	13,1; 42,4	-7,7; -0,4	20,2; 65,8	-3,0; 2,0	13,1; 65,8	-7,7; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	5,15 (2,598)	0,52 (0,268)	5,55 (3,298)	0,58 (0,480)	5,71 (3,422)	0,50 (0,459)
95 %-KI	(1,02; 9,28)	(0,09; 0,94)	(2,79; 8,31)	(0,17; 0,98)	(3,08; 8,34)	0,14; 0,85)
Median	5,80	0,51	4,50	0,63	5,00	0,51
Min; Max	1,7; 7,3	0,2; 0,9	2,8; 12,6	-0,3; 1,3	1,7; 12,6	-0,3; 1,3
p-Wert ^b	0,0287	0,0307	0,0021	0,0115	0,0010	0,0117
Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	29,48 (13,795)	-2,36 (3,406)	34,00 (16,357)	-0,40 (1,416)	35,48 (16,496)	-1,29 (2,669)
95 %-KI	(7,52; 51,43)	(-7,78; 3,06)	(20,33;)	(-1,58; 0,79)	(22,80;)	(-3,34; 0,76)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
			47,67)		48,16)	
Median	30,20	-0,78	25,80	-0,29	31,60	-0,78
Min; Max	13,5; 44,0	-7,5; -0,4	21,6; 64,2	-2,5; 1,9	13,5; 64,2	-7,5; 1,9
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	6,08 (3,074)	0,56 (0,242)	6,51 (4,149)	0,70 (0,622)	6,71 (4,257)	0,61 (0,592)
95 %-KI	(1,18; 10,97)	(0,18; 0,95)	(3,04; 9,98)	(0,18; 1,22)	(3,44; 9,98)	(0,15; 1,06)
Median	6,80	0,61	5,40	0,81	6,20	0,67
Min; Max	2,1; 8,6	0,2; 0,8	1,6; 14,8	-0,5; 1,5	1,6; 14,8	-0,5; 1,5
p-Wert ^b	0,0289	0,0186	0,0030	0,0158	0,0015	0,0153
Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	32,05 (15,280)	-2,06 (3,058)	36,89 (18,638)	-0,30 (1,386)	38,81 (18,519)	-1,04 (2,472)
95 %-KI	(7,74; 56,36)	(-6,92; 2,81)	(21,31; 52,47)	(-1,45; 0,86)	(24,58; 53,05)	(-2,94; 0,86)
Median	33,15	-0,58	27,30	-0,39	34,10	-0,69
Min; Max	14,7; 47,2	-6,6; -0,4	24,2; 72,8	-2,0; 2,1	14,7; 72,8	-6,6; 2,1
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	8,65 (4,696)	0,87 (0,491)	9,40 (4,441)	0,80 (0,606)	10,04 (4,702)	0,86 (0,634)
95 %-KI	(1,18; 16,12)	(0,08; 1,65)	(5,69; 13,11)	(0,29; 1,30)	(6,43; 13,66)	(0,37; 1,35)
Median	9,00	0,80	7,00	0,79	10,20	0,87
Min; Max	3,3; 13,3	0,3; 1,5	6,2; 18,8	-0,2; 1,6	3,3; 18,8	-0,2; 1,6
p-Wert ^b	0,0347	0,0388	0,0005	0,0075	0,0002	0,0037
Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	34,60 (16,858)	-1,83 (2,932)	40,13 (20,800)	-0,14 (1,444)	42,66 (20,417)	-0,89 (2,533)
95 %-KI	(7,78; 61,42)	(-6,49; 2,84)	(20,89; 59,37)	(-1,48; 1,19)	(25,59; 59,73)	(-3,01; 1,22)
Median	35,55	-0,39	29,00	-0,22	40,15	-0,38
Min; Max	15,5; 51,8	-6,2; -0,3	24,8; 74,2	-2,2; 2,0	15,5; 74,2	-6,2; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert	11,20 (6,156)	1,09 (0,584)	11,60 (6,456)	0,75 (0,672)	12,83 (6,619)	0,93 (0,717)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
(SD)						
95 %-KI	(1,40; 21,00)	(0,16; 2,02)	(5,63; 17,57)	(0,13; 1,37)	(7,29; 18,36)	(0,33; 1,53)
Median	12,15	0,93	8,80	1,02	12,65	1,00
Min; Max	4,1; 16,4	0,6; 1,9	6,6; 25,1	-0,3; 1,6	4,1; 25,1	-0,3; 1,9
p-Wert ^b	0,0358	0,0332	0,0031	0,0253	0,0009	0,0081
Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	32,15 (22,415)	-3,08 (3,929)	45,45 (22,044)	0,08 (1,326)	44,09 (22,294)	-0,77 (2,550)
95 %-KI	(-169,24; 233,54)	(-38,38; 32,23)	(22,32; 68,58)	(-1,31; 1,48)	(23,47; 64,70)	(-3,13; 1,59)
Median	32,15	-3,08	33,15	0,02	35,50	-0,30
Min; Max	16,3; 48,0	-5,9; -0,3	28,4; 77,2	-1,5; 2,0	16,3; 77,2	-5,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	2	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	11,95 (9,970)	1,64 (0,930)	14,77 (7,473)	0,82 (0,675)	14,64 (7,871)	1,02 (0,834)
95 %-KI	(-77,63; 101,53)	(-6,71; 10,00)	(6,92; 22,61)	(0,11; 1,52)	(7,36; 21,92)	(0,25; 1,80)
Median	11,95	1,64	12,40	1,07	14,20	1,13
Min; Max	4,9; 19,0	1,0; 2,3	9,8; 29,4	-0,3; 1,4	4,9; 29,4	-0,3; 2,3
p-Wert ^b	0,3393	0,2422	0,0047	0,0315	0,0027	0,0175
Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	33,00 (19,315)	-2,20 (3,376)	31,96 (5,534)	-0,52 (0,988)	34,28 (14,315)	-1,75 (2,609)
95 %-KI	(-14,98; 80,98)	(-10,58; 6,19)	(25,09; 38,83)	(-1,75; 0,70)	(16,51; 52,05)	(-4,98; 1,49)
Median	28,40	-0,44	30,00	-0,28	32,00	-1,18
Min; Max	16,4; 54,2	-6,1; -0,1	27,4; 41,4	-1,8; 0,8	16,4; 54,2	-6,1; 0,8
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	11,47 (6,941)	1,27 (0,748)	12,82 (4,135)	1,31 (0,461)	13,14 (6,293)	1,49 (0,579)
95 %-KI	(-5,77; 28,71)	(-0,59; 3,13)	(7,69; 17,95)	(0,74; 1,88)	(5,33; 20,95)	(0,78; 2,21)
Median	10,60	1,15	11,60	1,30	11,80	1,69
Min; Max	5,0; 18,8	0,6; 2,1	10,0; 20,1	0,7; 1,8	5,0; 20,1	0,6; 2,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
p-Wert ^b	0,1035	0,0989	0,0023	0,0031	0,0095	0,0045
Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	38,63 (19,061)	-1,70 (2,804)	46,47 (21,629)	-0,08 (1,478)	46,67 (21,190)	-0,77 (2,316)
95 %-KI	(8,29; 68,96)	(-6,16; 2,76)	(26,47; 66,48)	(-1,44; 1,29)	(30,38; 62,95)	(-2,55; 1,01)
Median	39,35	-0,36	34,40	-0,15	45,70	-0,45
Min; Max	17,0; 58,8	-5,9; -0,2	28,2; 79,6	-1,9; 2,0	17,0; 79,6	-5,9; 2,0
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	4	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	15,23 (8,279)	1,22 (0,691)	17,69 (8,513)	0,99 (0,825)	17,90 (8,619)	1,12 (0,828)
95 %-KI	(2,05; 28,40)	(0,12; 2,32)	(9,81; 25,56)	(0,22; 1,75)	(11,28; 24,52)	0,49; 1,76)
Median	15,95	0,89	14,20	1,25	17,00	1,25
Min; Max	5,6; 23,4	0,8; 2,3	10,8; 33,8	-0,4; 2,0	5,6; 33,8	-0,4; 2,3
p-Wert ^b	0,0348	0,0387	0,0015	0,0196	0,0003	0,0036
Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	41,53 (21,061)	-1,53 (2,784)	47,14 (19,788)	0,01 (1,240)	49,62 (20,823)	-0,62 (2,232)
95 %-KI	(8,01; 75,04)	(-5,96; 2,90)	(30,59; 63,68)	(-1,02; 1,05)	(33,62; 65,63)	(-2,33; 1,10)
Median	42,05	-0,28	35,45	-0,11	52,60	-0,33
Min; Max	17,8; 64,2	-5,7; 0,1	32,2; 77,4	-1,3; 1,7	17,8; 77,4	-5,7; 1,7
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	18,13 (10,260)	1,39 (0,721)	19,65 (9,024)	1,11 (0,924)	20,86 (9,898)	1,28 (0,969)
95 %-KI	(1,80; 34,45)	(0,24; 2,54)	(12,11; 27,19)	(0,33; 1,88)	(13,25; 28,46)	(0,53; 2,02)
Median	18,65	1,07	15,15	1,15	15,60	1,20
Min; Max	6,4; 28,8	1,0; 2,5	13,8; 36,8	-0,6; 2,3	6,4; 36,8	-0,6; 2,5
p-Wert ^b	0,0386	0,0307	0,0005	0,0117	0,0002	0,0042
Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	43,53 (22,742)	-1,46 (2,666)	49,78 (21,812)	0,03 (1,300)	52,37 (22,893)	-0,54 (2,201)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
95 %-KI	(7,34; 79,71)	(-5,70; 2,78)	(31,54; 68,01)	(-1,06; 1,11)	(34,77; 69,96)	(-2,24; 1,15)
Median	42,75	-0,44	37,40	-0,16	53,00	-0,48
Min; Max	18,8; 69,8	-5,4; 0,5	34,4; 89,4	-1,3; 2,2	18,8; 89,4	-5,4; 2,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	20,13 (11,951)	1,46 (0,919)	22,29 (8,228)	1,12 (0,783)	23,60 (9,757)	1,35 (0,900)
95 %-KI	(1,11; 39,14)	(0,00; 2,93)	(15,41; 29,17)	(0,46; 1,77)	(16,10; 31,10)	(0,66; 2,04)
Median	19,35	1,15	16,90	1,16	24,90	1,19
Min; Max	7,4; 34,4	0,8; 2,8	16,0; 36,6	-0,2; 2,2	7,4; 36,6	-0,2; 2,8
p-Wert ^b	0,0435	0,0499	0,0001	0,0050	< 0,0001	0,0020
Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	44,23 (22,473)	-1,56 (2,643)	54,41 (25,477)	0,16 (1,453)	56,09 (25,982)	-0,48 (2,328)
95 %-KI	(8,47; 79,98)	(-5,77; 2,65)	(33,11; 75,71)	(-1,06; 1,37)	(36,12; 76,06)	(-2,27; 1,31)
Median	43,45	-0,60	39,90	-0,11	53,50	-0,77
Min; Max	19,4; 70,6	-5,5; 0,4	36,0; 103,0	-1,5; 2,6	19,4; 103,0	-5,5; 2,6
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	20,83 (11,718)	1,36 (0,975)	26,93 (11,136)	1,25 (0,708)	27,32 (12,044)	1,41 (0,842)
95 %-KI	(2,18; 39,47)	(-0,19; 2,91)	(17,62; 36,23)	(0,66; 1,84)	(18,06; 36,58)	(0,76; 2,06)
Median	20,05	1,11	19,30	1,22	24,50	1,34
Min; Max	8,0; 35,2	0,5; 2,7	18,6; 41,8	0,2; 2,4	8,0; 41,8	0,2; 2,7
p-Wert ^b	0,0380	0,0683	0,0002	0,0016	0,0001	0,0010
Woche 288						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	44,05 (21,231)	-1,69 (2,431)	58,56 (27,173)	0,31 (1,431)	58,91 (27,560)	-0,41 (2,299)
95 %-KI	(10,27; 77,83)	(-5,56; 2,18)	(35,85; 81,28)	(-0,88; 1,51)	37,73; 80,10)	(-2,17; 1,36)
Median	43,75	-0,79	41,95	0,02	54,10	-0,91
Min; Max	20,5; 68,2	-5,3; 0,1	39,2; 113,1	-1,2; 2,8	20,5; 113,1	-5,3; 2,8
Veränderung von Baseline zu Woche 288						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	20,65 (10,430)	1,23 (1,147)	31,08 (12,563)	1,40 (0,767)	30,14 (13,489)	1,49 (0,950)
95 %-KI	(4,05; 37,25)	(-0,59; 3,06)	(20,57; 41,58)	(0,76; 2,04)	(19,78; 40,51)	(0,76; 2,22)
Median	20,35	0,85	23,75	1,21	25,10	1,25
Min; Max	9,1; 32,8	0,4; 2,9	20,8; 50,5	0,5; 2,6	9,1; 50,5	0,4; 2,9
p-Wert ^b	0,0288	0,1206	0,0002	0,0013	0,0002	0,0015
Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	46,25 (22,403)	-1,62 (2,524)	60,14 (25,820)	0,33 (1,283)	60,79 (26,570)	-0,35 (2,248)
95 %-KI	(10,60; 81,90)	(-5,64; 2,39)	(38,55; 81,72)	(-0,74; 1,40)	(40,37; 81,21)	(-2,08; 1,38)
Median	45,80	-0,75	46,00	-0,01	56,40	-0,60
Min; Max	21,4; 72,0	-5,3; 0,3	40,3; 112,8	-1,0; 2,7	21,4; 112,8	-5,3; 2,7
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	22,85 (11,613)	1,30 (1,098)	32,65 (11,139)	1,42 (0,818)	32,02 (12,493)	1,54 (0,949)
95 %-KI	(4,37; 41,33)	(-0,45; 3,04)	(23,34; 41,96)	(0,74; 2,11)	(22,42; 41,63)	(0,81; 2,27)
Median	22,40	0,95	27,20	1,16	28,50	1,36
Min; Max	10,0; 36,6	0,5; 2,8	21,9; 50,2	0,3; 2,9	10,0; 50,2	0,3; 2,9
p-Wert ^b	0,0292	0,0991	< 0,0001	0,0017	< 0,0001	0,0012
Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	48,98 (24,013)	-1,53 (2,667)	62,54 (25,654)	0,36 (1,251)	63,36 (26,848)	-0,28 (2,276)
95 %-KI	(10,76; 87,19)	(-5,77; 2,72)	(41,09; 83,98)	(-0,69; 1,41)	(42,72; 83,99)	(-2,03; 1,47)
Median	48,35	-0,66	50,45	0,08	59,00	-0,03
Min; Max	22,2; 77,0	-5,4; 0,6	42,3; 115,5	-1,1; 2,7	22,2; 115,5	-5,4; 2,7
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	25,58 (13,253)	1,40 (1,034)	35,05 (11,101)	1,45 (0,968)	34,59 (12,929)	1,61 (1,029)
95 %-KI	(4,49; 46,66)	(-0,25; 3,04)	(25,77; 44,33)	(0,64; 2,26)	(24,65; 44,53)	(0,82; 2,40)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergewicht	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn, AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score	Rohwerte (kg)	Z-Score
Median	24,95	1,13	31,90	1,14	36,20	1,39
Min; Max	10,8; 41,6	0,6; 2,7	23,9; 52,9	0,3; 3,4	10,8; 52,9	0,3; 3,4
p-Wert ^b	0,0307	0,0738	< 0,0001	0,0038	< 0,0001	0,0015
Letzte Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	48,85 (24,093)	-1,59 (2,642)	62,66 (25,572)	0,36 (1,254)	63,47 (26,776)	-0,28 (2,277)
95 %-KI	(10,51; 87,19)	(-5,79; 2,62)	(41,28; 84,04)	(-0,69; 1,41)	(42,89; 84,05)	(-2,03; 1,47)
Median	48,10	-0,79	50,95	0,08	59,00	-0,03
Min; Max	22,2; 77,0	-5,4; 0,6	42,3; 115,5	-1,1; 2,7	22,2; 115,5	-5,4; 2,7
Veränderung von Baseline zu letzter Messung						
n	4	4	8	8	9	9
Mittelwert (SD)	25,45 (13,326)	1,34 (1,101)	35,18 (11,004)	1,45 (0,968)	34,70 (12,861)	1,61 (1,029)
95 %-KI	(4,25; 46,65)	(-0,42; 3,09)	(25,98; 44,37)	(0,64; 2,26)	(24,81; 44,59)	(0,82; 2,40)
Median	24,70	1,12	32,15	1,14	36,20	1,37
Min; Max	10,8; 41,6	0,4; 2,7	23,9; 52,9	0,3; 3,4	10,8; 52,9	0,3; 3,4
p-Wert ^b	0,0316	0,0937	< 0,0001	0,0039	< 0,0001	0,0015
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wurde relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen wurden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise war Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wurde im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>Z-Scores für Länge; Gewicht und BMI basierten auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Der Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet; der Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten; die älter als 36 Monate waren; verwendet.</p> <p>Baseline war definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes.</p> <p>p-Wert basierte auf dem Wilcoxon-Rangsummentest und testete; ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abwich.</p>						

Zur Baseline lagen die Z-Scores des BMI der betrachteten Subgruppen mit einem Mittelwert von -0,40 (SD = 0,96, Median = -0,68) für Patienten mit infantilem Beginn, -0,20 (SD = 1,27, Median = -0,56) für Patienten mit juvenilem Beginn und -0,26 (SD = 1,19, Median = -0,57) für Adoleszente bereits im Normbereich gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-272). Die Z-Scores des Körpergewichts lagen dagegen im Mittel bzw. im Median bei allen betrachteten Subgruppen mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-273).

Im Verlauf der Studie stiegen die Rohwerte und Z-Scores des BMI und des Gewichts der Patienten kontinuierlich. Zum Zeitpunkt der letzten Messung betrug der Z-Score des BMIs im Mittel $-0,64$ (SD = $0,902$, Median = $-0,71$) bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn, $0,77$ (SD = $1,084$, Median = $0,77$) bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und $0,51$ (SD = $1,226$, Median = $0,44$) bei den adoleszenten Patienten (siehe Tabelle 4-272). Die Z-Scores des Körpergewichts hatten sich ebenso wie die Z-Scores der Körpergröße bis zum Zeitpunkt der letzten Messung deutlich bis in den Normbereich verbessert und lagen im Mittel bei $-1,59$ (SD = $2,642$, Median = $-0,79$) bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn, bei $0,36$ (SD = $1,254$, Median = $0,08$) bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und bei $-0,28$ (SD = $2,277$, Median = $-0,03$) bei den adoleszenten Patienten (siehe Tabelle 4-273).

4.3.2.3.10.1.1 Verbesserung der Knochenmineralisierung**RGI-C**

Tabelle 4-274: RGI-C-Skalenwerte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente bis Woche 96 (LOCF) - ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn						Adoleszente ^a		
	Historische Kontrolle			AA kombiniert			Historische Kontrolle			AA kombiniert			AA kombiniert		
	W 24 (N = 7)	W 48 (N = 7)	W 96 (N = 6)	W 24 (N = 5)	W 48 (N = 5)	W 96 (N = 5)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)	W 24 (N = 8)	W 48 (N = 8)	W 96 (N = 8)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)
RGI-C – Skalenwert															
n	7	7	6	5	5	5	9	9	9	8	8	8	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,43 (1,182)	0,43 (1,182)	-0,28 (0,976)	1,40 (0,894)	1,27 (0,723)	1,27 (0,925)	0,07 (0,722)	0,26 (0,641)	0,48 (0,766)	2,04 (0,278)	1,88 (0,305)	1,96 (0,278)	1,93 (0,434)	1,70 (0,261)	1,85 (0,412)
Median	0,00	0,00	-0,67	2,00	1,67	1,00	0,00	0,33	0,33	2,00	2,00	2,00	2,00	1,67	2,00
Min; Max	-1,3; 2,0	-1,3; 2,0	-1,0; 1,7	0,0; 2,0	0,0; 1,7	0,0; 2,3	-1,0; 1,0	-1,0; 1,0	-0,3; 2,0	1,7; 2,3	1,3; 2,3	1,3; 2,3	1,0; 2,3	1,3; 2,0	1,0; 2,3
p-Wert ^b	-	-	-	0,1614	0,3022	0,0596	-	-	-	0,0034	0,0033	0,0062	-	-	-
Schätzer ^c	-	-	-	1,00	0,67	1,67	-	-	-	2,00	1,67	1,67	-	-	-
95 %-KI ^c	-	-	-	-0,67; 2,33	-0,33; 2,00	0,33; 3,00	-	-	-	1,33; 2,67	1,00; 2,00	1,00; 2,33	-	-	-
RGI-C – Kategorien															
-3 bis < -2, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis < -1, n (%)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (83,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4(44,4)	2(22,2)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn						Juvener Beginn						Adoleszente ^a		
	Historische Kontrolle			AA kombiniert			Historische Kontrolle			AA kombiniert			AA kombiniert		
	W 24 (N = 7)	W 48 (N = 7)	W 96 (N = 6)	W 24 (N = 5)	W 48 (N = 5)	W 96 (N = 5)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)	W 24 (N = 8)	W 48 (N = 8)	W 96 (N = 8)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)
< 0, n (%)															
0 bis < 1, n (%)	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (33,3)	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis < 2, n (%)	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (16,7)	1 (20,0)	4 (80,0)	2 (40,0)	2 (22,2)	2 (22,2)	2 (22,2)	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	3 (33,3)	3 (33,3)	2 (22,7)
2 bis < 3, n (%)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	6 (75,0)	5 (62,5)	7 (87,5)	6 (66,7)	6 (66,7)	7 (77,8)
= 3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

^a Für diese Gruppe gab es keine historische Kontrollgruppe, da es aufgrund von fehlenden Daten nicht möglich war, den Status „adoleszent“ in der historischen Kontrollgruppe zuzuteilen.

^b Der p-Wert, basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest, verglich den medianen RGI-C Skalenwert der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe.

^c Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basierten auf dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe.

Die Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn der HPP, die mit AA behandelt wurden, erreichten bereits zu Woche 24 einen mittleren RGI-C-Skalenwert von 1,40 (SD = 0,89, Median = 2,0), was auf eine minimale bis deutliche Rückbildung der radiologischen Rachitiszeichen gegenüber der Baseline hindeutet (siehe Tabelle 4-274). Die Patienten der unbehandelten historischen Kontrollgruppe erreichten dagegen einen mittleren RGI-C-Skalenwert von 0,43 (SD = 1,18, Median = 0,0), was keine Veränderung bzw. eine minimale Rückbildung der Rachitis im Vergleich zur Baseline widerspiegelt. Zu Woche 24 erreichten 60,0 % der mit AA behandelten Patienten einen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2 im Vergleich zu 14,3 % der Patienten in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe. Dies entspricht mindestens einer deutlichen Verbesserung und dient in dieser Untersuchung als Response-Kriterium für eine erfolgreiche Therapie. Der Unterschied war aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Die Behandlung zeigte auch nach 48 Wochen und 96 Wochen ähnliche Ergebnisse.

Ebenso wie die Subgruppe der behandelten Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn, erreichten die mit AA behandelten Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn zum Zeitpunkt Woche 24 einen mittleren RGI-C-Skalenwert von 2,04 (SD = 0,28, Median = 2,0) (siehe Tabelle 4-274), was für eine deutliche Rückbildung der radiologischen Rachitiszeichen im Vergleich zur Baseline steht. Auch in dieser Subgruppe zeigten die unbehandelten historischen Kontrollpatienten mit einem mittleren RGI-C-Skalenwert von 0,07 (SD = 0,72, Median = 0,0) keine Veränderung der Rachitis. Bei Betrachtung der Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn war dieser Unterschied zwischen den mit AA behandelten Patienten und den Patienten der historischen Kontrolle signifikant ($p = 0,0034$). Es hatten 75,0 % der mit AA behandelten Patienten RGI-C-Werte von mindestens 2,0 und damit eine substantielle Verbesserung der radiologischen Rachitiszeichen erreicht, im Vergleich zu nur 11,1 % der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Auch in dieser Subgruppe waren nach 48 und nach 96 Wochen Behandlung ähnliche Effekte anhand der RGI-C-Skala zu beobachten. So erreichten die mit AA behandelten in Woche 48 bzw. Woche 96 einen mittleren RGI-C-Wert von 1,88 (SD = 0,30, Median = 2,0) bzw. 1,96 (SD = 0,28, Median = 2,0), während in der historischen Kontrollgruppe die RGI-C-Werte im Mittel 0,26 (SD = 0,64, Median = 0,33) bzw. 0,48 (SD = 0,77, Median = 0,33) betragen. Damit waren auch in den Wochen 48 und 96 die RGI-C-Werte der mit AA behandelten Patienten signifikant höher als die Werte der historischen Kontrollgruppe ($p = 0,0033$ und $p = 0,0062$).

Für die mit AA behandelten adolescenten Patienten betrug der RGI-C-Skalenwert zu Woche 24 im Mittel 1,93 (SD = 0,43, Median = 2,0) (siehe Tabelle 4-274). In dieser Subgruppe wiesen 66,7 % der Patienten einen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2,0 auf und zeigten damit eine deutliche Rückbildung der radiologischen Rachitiszeichen. Auch hier wurden nach 48 Wochen und 96 Wochen Behandlung mit AA ähnliche Ergebnisse erzielt. So betrug der mittlere RGI-C-Wert in Woche 48 bzw. Woche 96 1,70 (SD = 0,26, Median = 1,67) bzw. 1,85 (SD = 0,41, Median = 2,0). Für die Subgruppe der adolescenten Patienten gab es keine historische Vergleichsgruppe, da der Status „adoleszent“ für die historischen Kontrollpatienten aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden konnte.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-275: RGI-C-Skalenwerte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente im Zeitverlauf - ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Woche 6			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	0,92 (0,739)	1,29 (0,518)	1,07 (0,619)
Median	1,00	1,00	1,00
Min; Max	0,0; 1,7	0,7; 2,0	0,0; 2,0
p-Wert ^a	0,2500	0,0078	0,0078
Schätzer ^b	0,92	1,29	1,07
95 %-KI	(0,27; 1,57)	(1,03; 1,56)	(0,73; 1,41)
p-Wert ^c	0,0086	< 0,0001	< 0,0001
Woche 12			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,25 (0,877)	1,71 (0,518)	1,44 (0,726)
Median	1,33	1,83	1,67
Min; Max	0,3; 2,0	0,7; 2,3	0,3; 2,3
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,25	1,71	1,44
95 %-KI	(0,60; 1,90)	(1,44; 1,97)	(1,10; 1,78)
p-Wert ^c	0,0009	< 0,0001	< 0,0001
Woche 24			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,75 (0,500)	2,04 (0,278)	1,93 (0,434)
Median	2,00	2,00	2,00
Min; Max	1,0; 2,0	1,7; 2,3	1,0; 2,3
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,75	2,04	1,93
95 %-KI	(1,10; 2,40)	(1,78; 2,31)	(1,59; 2,27)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 36			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,67 (0,272)	1,92 (0,295)	1,78 (0,289)
Median	1,67	2,00	2,00
Min; Max	1,3; 2,0	1,3; 2,3	1,3; 2,0
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Schätzer ^b	1,67	1,92	1,78
95 %-KI	(1,02; 2,32)	(1,65; 2,18)	(1,44; 2,12)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 48			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,58 (0,167)	1,88 (0,305)	1,70 (0,261)
Median	1,67	2,00	1,67
Min; Max	1,3; 1,7	1,3; 2,3	1,3; 2,0
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,58	1,87	1,70
95 %-KI	(0,93; 2,23)	(1,61; 2,14)	(1,36; 2,04)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 60			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,58 (0,631)	2,13 (0,396)	1,81 (0,475)
Median	1,83	2,00	2,00
Min; Max	0,7; 2,0	1,7; 3,0	0,7; 2,3
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,58	2,12	1,81
95 %-KI	(0,93; 2,23)	(1,86; 2,39)	(1,48; 2,15)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 72			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,67 (0,471)	2,21 (0,354)	2,00 (0,527)
Median	1,83	2,17	2,00
Min; Max	1,0; 2,0	1,7; 2,7	1,0; 2,7
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,67	2,21	2,00
95 %-KI	(1,02; 2,32)	(1,94; 2,47)	(1,66; 2,34)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 96			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	1,58 (0,687)	1,96 (0,278)	1,85 (0,412)
Median	1,50	2,00	2,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Min; Max	1,0; 2,3	1,3; 2,3	1,0; 2,3
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	1,58	1,96	1,85
95 %-KI	(0,93; 2,23)	(1,69; 2,22)	(1,51; 2,19)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 120			
n	4	7	8
Mittelwert (SD)	1,75 (0,739)	2,05 (0,405)	1,88 (0,616)
Median	2,00	2,00	2,00
Min; Max	0,7; 2,3	1,3; 2,7	0,7; 2,7
p-Wert ^a	0,1250	0,0156	0,0078
Schätzer ^b	1,75	2,07	1,91
95 %-KI	(1,10; 2,40)	(1,79; 2,34)	(1,56; 2,26)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 144			
n	2	6	7
Mittelwert (SD)	2,50 (0,707)	2,06 (0,443)	2,10 (0,499)
Median	2,50	2,00	2,00
Min; Max	2,0; 3,0	1,3; 2,7	1,3; 3,0
p-Wert ^a	0,5000	0,0313	0,0156
Schätzer ^b	2,29	2,08	2,01
95 %-KI	(1,48; 3,10)	(1,79; 2,37)	(1,65; 2,38)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 168			
n	3	5	5
Mittelwert (SD)	1,44 (0,694)	2,47 (0,298)	1,93 (0,760)
Median	1,67	2,67	2,00
Min; Max	0,7; 2,0	2,0; 2,7	0,7; 2,7
p-Wert ^a	0,2500	0,0625	0,0625
Schätzer ^b	1,58	2,40	1,98
95 %-KI	(0,88; 2,28)	(2,09; 2,71)	(1,58; 2,39)
p-Wert ^c	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 192			
n	4	7	9
Mittelwert	1,92 (0,957)	2,48 (0,424)	2,30 (0,754)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
(SD)			
Median	2,00	2,67	2,67
Min; Max	0,7; 3,0	1,7; 3,0	0,7; 3,0
p-Wert ^a	0,1250	0,0156	0,0039
Schätzer ^b	1,92	2,47	2,30
95 %-KI	(1,27; 2,57)	(2,20; 2,75)	(1,96; 2,64)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 216			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	2,33 (0,272)	2,33 (0,252)	2,33 (0,289)
Median	2,33	2,33	2,33
Min; Max	2,0; 2,7	2,0; 2,7	2,0; 2,7
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	2,33	2,33	2,33
95 %-KI	(1,68; 2,98)	(2,07; 2,60)	(1,99; 2,67)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 240			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	2,17 (0,430)	2,29 (0,330)	2,30 (0,309)
Median	2,17	2,17	2,33
Min; Max	1,7; 2,7	2,0; 2,7	2,0; 2,7
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	2,17	2,29	2,30
95 %-KI	(1,52; 2,82)	(2,03; 2,56)	(1,96; 2,64)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 264			
n	2	2	3
Mittelwert (SD)	2,33 (0,000)	2,00 (0,000)	2,11 (0,192)
Median	2,33	2,00	2,00
Min; Max	2,3; 2,3	2,0; 2,0	2,0; 2,3
p-Wert ^a	0,5000	0,5000	0,2500
Schätzer ^b	2,31	2,19	0,2500
95 %-KI	(1,50; 3,12)	(1,74; 2,63)	(1,72; 2,70)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 288			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
n	2	6	5
Mittelwert (SD)	2,67 (0,471)	2,61 (0,390)	2,67 (0,408)
Median	2,67	2,67	2,67
Min; Max	2,3; 3,0	2,0; 3,0	2,0; 3,0
p-Wert ^a	0,5000	0,0313	0,0625
Schätzer ^b	2,87	2,66	2,80
95 %-KI	(2,06; 3,68)	(2,37; 2,94)	(2,39; 3,20)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 312			
n	1	1	2
Mittelwert (SD)	2,33 (NA)	2,33 (NA)	2,33 (0,000)
Median	2,33	2,33	2,33
Min; Max	2,3; 2,3	2,3; 2,3	2,3; 2,3
p-Wert ^a	1,0000	1,0000	0,5000
Schätzer ^b	2,33	2,28	2,31
95 %-KI	(1,25; 3,40)	(1,67; 2,89)	(1,73; 2,88)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Woche 336			
n	4	8	9
Mittelwert (SD)	2,50 (0,577)	2,71 (0,330)	2,74 (0,401)
Median	2,50	2,83	3,00
Min; Max	2,0; 3,0	2,3; 3,0	2,0; 3,0
p-Wert ^a	0,1250	0,0078	0,0039
Schätzer ^b	2,50	2,71	2,74
95 %-KI	(1,85; 3,15)	(2,44; 2,97)	(2,40; 3,08)
p-Wert ^c	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<p>Jeder Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 wurde relativ zu dem Start mit der AA-Exposition in Studie ENB-006-09 berechnet (24 Wochen wurden zu jedem Messzeitpunkt in Studie ENB-008-10 hinzugerechnet). Beispielsweise war Woche 36 eigentlich Woche 12 in der Studie ENB-008-10. Die Veränderung wurde im Vergleich zur Baseline in Studie ENB-006-09 angegeben.</p> <p>^a Der p-Werte beruhte auf einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, der für jede Subgruppe getestet, ob der Median der RGI-C-Werte von 0 verschieden ist.</p> <p>^b Die Schätzer zu den einzelnen Visiten basierten auf einem gemischten REML-Modell für wiederholte Messungen mit einer Adjustierung für Behandlung X Zeitpunkt als fixe kategoriale Variable und einer unstrukturierten Kovarianzstruktur für die intraindividuelle Korrelation.</p> <p>^c Der p-Wert, basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest, der getestet, ob der RGI-C-Wert von 0 verschieden ist.</p>			

Die Analyse der Veränderung der Rachitis im Zeitverlauf brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Hier konnte unter der Behandlung mit AA bis zur letzten Messung nach 336 Wochen ein kontinuierliches Ansteigen der RGI-C-Skalenwerte und damit eine kontinuierliche Rückbildung der radiologischen Rachitiszeichen beobachtet werden (siehe Tabelle 4-275). Der Mittelwert für den RGI-C-Skalenwert betrug bereits zu Woche 6 für die Patienten mit infantilem Beginn 0,92 (SD = 0,74, Median = 1,0), für die Patienten mit juvenilem Beginn 1,29 (SD = 0,52, Median = 1,0) und für die Adoleszenten 1,07 (SD = 0,62, Median = 1,0) und stieg zu Woche 336 auf 2,50 (SD = 0,58, Median = 2,5), 2,71 (SD = 0,33, Median = 2,83) bzw. 2,74 (SD = 0,40, Median = 3,0) an, was eine deutliche bis hin zu einer fast kompletten oder kompletten Rückbildung der radiologischen Rachitiszeichen widerspiegelt. Die anhand der RGI-C-Skala feststellbare Verbesserung der radiologischen Rachitiszeichen war für alle Subgruppen zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant.

Somit waren insgesamt bei allen betrachteten Subgruppen unter der Behandlung mit AA Verbesserungen der radiologischen Rachitiszeichen zu beobachten. Es gab keine Hinweise auf ein unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Altersgruppen auf die Behandlung mit AA im Hinblick auf die radiologischen Rachitiszeichen, die anhand der RGI-C-Skala gemessen wurden.

Tabelle 4-276: Ergebnisse der Responderanalyse zum RGI-C bis Woche 96 für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Responder	Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn						Adoleszente ^d		
		Historische Kontrolle			AA kombiniert			Historische Kontrolle			AA kombiniert			AA kombiniert		
		W 24 (N = 7)	W 48 (N = 7)	W 96 (N = 7)	W 24 (N = 5)	W 48 (N = 5)	W 96 (N = 5)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)	W 24 (N = 8)	W 48 (N = 8)	W 96 (N = 8)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)
Responder ^a	n (%)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	6 (75,0)	5 (62,5)	7 (87,5)	6 (66,7)	3 (33,3)	7 (77,8)
Nicht-Responder ^b	n (%)	6 (85,7)	6 (85,7)	6 (100,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	3 (60,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	8 (88,9)	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	3 (33,3)	6 (66,7)	2 (22,2)
Vergleich zur historischen Kontrolle	Differenz (%)				45,7	-14,3	40,0				75,0	62,5	76,4			
	95 %-KI ^c				(-15,0; 86,6)	(-64,3; 42,1)	(-22,6; 85,3)				(26,8; 96,8)	(12,8; 91,5)	(28,9; 96,9)			
	p-Wert ^c				0,2222	1,0000	0,1818				0,0023	0,0090	0,0034			

^a Ein Patient wurde als Responder gewertet, wenn der durchschnittliche RGI-C-Skalenwert mindestens 2 betrug. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.

^b Ein Patient ohne einen Wert nach der Baseline wurde als Nicht-Responder gewertet.

^c Konfidenzintervall und p-Wert basierten auf dem Fisher's exaktem Test, der die Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe verglich.

^d Für diese Gruppe gab es keine historische Kontrollgruppe, da es aufgrund von fehlenden Daten nicht möglich war den Status „adoleszent“ in der historischen Gruppe zuzuteilen.

Veränderungen der Rachitis wurden in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 auch mithilfe einer Responderanalyse untersucht. Patienten mit einem durchschnittlichen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2 wurden als Responder gewertet, was mindestens einer deutlichen Rückbildung der Rachitis entspricht.

Zu Woche 24 waren 60,0 % der mit AA behandelten Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn Responder, während nur 14,3 % der Patienten der historischen Kontrollgruppe einen durchschnittlichen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2 aufwiesen (siehe Tabelle 4-276). Auch zu Woche 96 war in der mit AA behandelten Gruppe mit 40 % ein höherer Anteil an Respondern im Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe zu verzeichnen, in der kein Patient einen durchschnittlichen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2 erreicht hatte.

Bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn erreichten zu Woche 24 75 % der Patienten einen durchschnittlichen RGI-C-Skalenwert von mindestens 2 und damit eine deutliche Rückbildung der Rachitis, während in der historischen Kontrollgruppe zur gleichen Zeit kein Patient als Responder galt (siehe Tabelle 4-276). Auch zu Woche 48 zeigten sich mit einem Anteil an Respondern von 62,5 % in der mit AA behandelten Gruppe im Vergleich zu keinem Responder in der historischen Kontrollgruppe ähnliche Ergebnisse. Zu Woche 96 betrug der Anteil an Respondern der mit AA behandelten Patienten 87,5 % und 11,1 % in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren zu allen drei Visiten statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 4-277: Ergebnisse Responderanalyse bis Woche 336 für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente im Zeitverlauf – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Woche 6			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (11,1)
Nicht-Responder ^b , n (%)	4 (100,0)	6 (75,0)	8 (88,9)
Woche 12			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	2 (50,0)	4 (50,0)	4 (44,4)
Nicht-Responder ^b , n (%)	2 (50,0)	4 (50,0)	5 (55,6)
Woche 24			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	3 (75,0)	6 (75,0)	6 (66,7)
Nicht-Responder ^b , n (%)	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (33,3)
Letzte Visite für ENB-006-09			
n	4	8	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Responder ^a , n (%)	3 (75,0)	6 (75,0)	6 (66,7)
Nicht-Responder ^b , n (%)	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (33,3)
Woche 36			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	1 (25,0)	6 (75,0)	5 (55,6)
Nicht-Responder ^b , n (%)	3 (75,0)	2 (25,0)	4 (44,4)
Woche 48			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	0 (0,0)	5 (62,5)	3 (33,3)
Nicht-Responder ^b , n (%)	4 (100,0)	3 (37,5)	6 (66,7)
Woche 60			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	2 (50,0)	7 (87,5)	6 (66,7)
Nicht-Responder ^b , n (%)	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (33,3)
Woche 72			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	2 (50,0)	7 (87,5)	6 (66,7)
Nicht-Responder ^b , n (%)	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (33,3)
Woche 96			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	2 (50,0)	7 (87,5)	7 (77,8)
Nicht-Responder ^b , n (%)	2 (50,0)	1 (12,5)	2 (22,2)
Woche 120			
n	4	7	8
Responder ^a , n (%)	3 (75,0)	6 (85,7)	6 (75,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	1 (25,0)	1 (14,3)	2 (25,0)
Woche 144			
n	2	6	7
Responder ^a , n (%)	2 (100,0)	5 (83,3)	6 (85,7)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)
Woche 168			
n	3	5	5
Responder ^a , n (%)	1 (33,3)	5 (100,0)	4 (80,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
Woche 192			
n	4	7	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)
Responder ^a , n (%)	3 (75,0)	6 (85,7)	7 (77,8)
Nicht-Responder ^b , n (%)	1 (25,0)	1 (14,3)	2 (22,2)
Woche 216			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 240			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	3 (75,0)	8 (100,0)	9 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 264			
n	2	2	3
Responder ^a , n (%)	2 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 288			
n	2	6	5
Responder ^a , n (%)	2 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 312			
n	1	1	2
Responder ^a , n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 336			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Letzte Messung			
n	4	8	9
Responder ^a , n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)
Nicht-Responder ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.			
^a Ein Patient wurde als Responder gewertet, wenn der durchschnittliche RGI-C-Skalenwert mindestens 2 betrug.			
^b Ein Patient ohne einen Wert nach der Baseline wurde als Nicht-Responder gewertet.			

Im Verlauf der AA-Behandlung zeigte sich in allen drei Sugruppen ein stetiges Ansteigen des prozentualen Anteils an Respondern mit einem RGI-C-Wert von mindestens 2 (siehe Tabelle

4-277). So war an allen Visiten ab Woche 120, mit Ausnahme von Woche 168, die Mehrheit der Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn in der mit AA behandelten Gruppe Responder. Zur letzten Messung waren alle Patienten Responder (100,0 %). Beginnend mit Woche 120, war bis Woche 336 auch die Mehrheit der mit AA behandelten Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn Responder. Zur letzten Messung waren auch hier alle mit AA behandelten Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn Responder (100,0 %). Ab Woche 60 war auch die Mehrheit der adoleszenten Patienten Responder. Zur letzten Messung waren auch alle adoleszenten Patienten Responder (100,0 %).

Damit waren zum Zeitpunkt der letzten Messung nach 336 Wochen alle Patienten, die sich noch in der Studie befanden, unabhängig von der Subgruppe Responder im Sinne eines RGI-C-Wertes von mindestens 2, wiesen also mindestens eine deutliche Verbesserung der radiologischen Rachitiszeichen auf. Damit bestätigte die Responderanalyse die unter der Behandlung mit AA bei allen Subgruppen beobachteten Verbesserungen der Rachitiszeichen.

RSS

Veränderungen des Schweregrades der Rachitis über die Zeit wurden auch anhand der RSS evaluiert, eine 10-Punkte-Skala zur Bewertung von Abnormalitäten der Wachstumsplatten an den Handgelenken und Knien. Dabei repräsentiert ein Wert von 10 schwere Rachitis, während ein Wert von 0 das Nichtvorhandensein von Rachitis widerspiegelt. Somit zeigt eine Verringerung der Werte eine Verbesserung der Rachitiszeichen an.

Die Werte der RSS-Skala sanken bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn unter der Behandlung mit AA zum Zeitpunkt Woche 24, 48 und 96 im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 4-278), was für eine Verbesserung der Rachitis spricht. Zur Baseline lag der mittlere RSS-Wert der mit AA behandelten Patienten bei 2,50 (SD = 2,42, Median = 1,75). Die mittlere Veränderung der RSS-Skalenwerte im Vergleich zur Baseline betrug dabei in Woche 24, 48 bzw. 96 $-1,00$ (SD = 0,58, Median = $-1,00$), $-0,63$ (SD = 0,63, Median = $-0,50$) bzw. $-0,75$ (SD = 1,19, Median = $-0,75$). In der historischen Kontrollgruppe lagen die mittleren RSS-Werte zur Baseline bei 1,64 (SD = 0,80, Median = 1,50) bzw. 1,42 (SD = 1,28, Median = 0,75). Zu Woche 24 und 48 zeigten sich jeweils nur leichte Verbesserungen mit einer mittleren Veränderung der RSS-Skalenwerte von $-0,29$ (SD = 0,95, Median = $-0,50$). Zu Woche 96 war in dieser Gruppe eine Verschlechterung der Rachitis um durchschnittlich von 0,50 (SD = 0,84, Median = 0,25) Punkten auf der RSS-Skala zu beobachten.

Auch bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der RSS-Skalenwerte (siehe Tabelle 4-278). Zur Baseline lag der durchschnittliche RSS-Wert bei 2,88 (SD = 0,69, Median = 3,0). Im Laufe der Studie war bei den mit AA behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der RSS-Skalenwerte im Vergleich zu den historischen Kontrollen zu den Wochen 24, 48 und 96 feststellbar ($p < 0,01$). Die RSS-Skalenwerte sanken im Mittel um $-2,06$ (SD = 0,86, Median = $-2,25$) zu Woche 24, um $-1,94$ (SD = 0,82, Median = $-2,25$) zu Woche 48 und um $-2,19$ (SD = 0,80, Median = $-2,0$) zu Woche 96.

Tabelle 4-278: Veränderungen zur Baseline in der Rickets Severity Scale (RSS) für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn und juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			AA kombiniert			Historische Kontrolle			AA kombiniert		
	W 24 (N = 7)	W 48 (N = 7)	W 96 (N = 6)	W 24 (N = 5)	W 48 (N = 5)	W 96 (N = 5)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)	W 24 (N = 8)	W 48 (N = 8)	W 96 (N = 8)
RSS zur Baseline												
n	7	7	6	4	4	4	9	9	9	8	8	8
Mittelwert (SD)	1,64 (0,802)	1,64 (0,802)	1,42 (1,281)	2,50 (2,415)	2,50 (2,415)	2,50 (2,415)	1,28 (1,093)	1,28 (1,003)	1,33 (1,090)	2,88 (0,694)	2,88 (0,694)	2,88 (0,694)
Median	1,50	1,50	0,75	1,75	1,75	1,75	1,00	1,00	1,00	3,00	3,00	3,00
Min; Max	1,0; 3,0	1,0; 3,0	0,5; 3,5	0,5; 6,0	0,5; 6,0	0,5; 6,0	0,0; 3,5	0,0; 3,5	0,5; 3,5	1,5; 3,5	1,5; 3,5	1,5; 3,5
Veränderung der RSS-Skalenwerte relativ zur Baseline												
n	7	7	6	4	4	4	9	9	9	8	8	8
Mittelwert (SD)	-0,29 (0,951)	-0,29 (0,951)	0,50 (0,837)	-1,00 (0,577)	-0,63 (0,629)	-0,75 (1,190)	0,00 (0,500)	-0,22 (0,667)	-0,22 (0,870)	-2,06 (0,863)	-1,94 (0,821)	-2,19 (0,799)
Median	-0,50	-0,50	0,25	-1,00	-0,50	-0,75	0,00	0,00	0,00	-2,25	-2,25	-2,00
Min; Max	-1,0; 1,5	-1,0; 1,5	-0,5; 1,5	-1,5; -0,5	-1,5; 0,0	-2,0; 0,5	-1,0; 0,5	-1,0; 0,5	-1,5; 1,0	-3,5; -1,0	-3,0; -1,0	-3,5; -1,0
P-Wert ^a	0,5156	0,5156	0,3750	0,1250	0,2500	0,5000	1,0000	0,2813	0,5781	0,0078	0,0078	0,0078
Schätzer ^b	-0,34	-0,34	0,46	-0,90	-0,52	-0,65	-0,41	-0,63	-0,60	-1,62	-1,49	-1,74
95 %-KI	-1,06; 0,39	-1,06; 0,39	-0,34; 1,25	-1,83; 0,04	-1,46; 0,41	-1,58; 0,29	-0,86; 0,04	-1,09; -0,18	-1,05; -0,16	-2,09; -1,14	-1,96; -1,02	-2,21; -1,27
P-Wert ^c	0,3386	0,3386	0,2428	0,0591	0,2575	0,1641	0,0722	0,0074	0,0094	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Vergleich zur historischen Kontrolle												
P-Wert ^d				0,3069	0,9241	0,2249				0,0039	0,0074	0,0062
Schätzer ^e				-0,50	0,00	-1,50				-2,00	-1,50	-2,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			AA kombiniert			Historische Kontrolle			AA kombiniert		
	W 24 (N = 7)	W 48 (N = 7)	W 96 (N = 6)	W 24 (N = 5)	W 48 (N = 5)	W 96 (N = 5)	W 24 (N = 9)	W 48 (N = 9)	W 96 (N = 9)	W 24 (N = 8)	W 48 (N = 8)	W 96 (N = 8)
95 %-KI ^e				-2,00; 0,50	-2,00; 1,0	-3,50; 0,50				-3,00; -1,00	-2,50; -1,00	-3,00; -1,00

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zeigte der Vergleich der Subgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen in der 1. Behandlungsperiode von 24 Wochen keinen Unterschied

^a p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ob der Mittelwert der Veränderung zur Baseline von 0 verschieden ist.

^b Schätzer basierend auf einem REML (restricted maximum likelihood)-basierten gemischten Modell für wiederholte Messungen.

^c Der p-Wert testet, ob der der Mittelwert zum jeweiligen Zeitpunkt verschieden von 0 ist, basierend auf dem linearen gemischten Modell für wiederholte Messungen.

^d Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest und vergleicht die historische Kontrollgruppe mit der kombinierten Behandlungsgruppe.

^e Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen-Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe.

Tabelle 4-279: Veränderungen zur Baseline in der Rickets Severity Scale (RSS) für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Adoleszente - AA kombiniert		
	Woche 24 (n = 9)	Woche 48 (n = 9)	Woche 96 (n = 9)
RSS zur Baseline			
n	9	9	9
Mittelwert (SD)	3,00 (1,392)	3,00 (1,392)	3,00 (1,392)
Median	3,00	3,00	3,00
Min; Max	1,5; 6,0	1,5; 6,0	1,5; 6,0
Veränderung der RSS-Skalenwerte relativ Baseline			
n	9	9	9
Mittelwert (SD)	-1,78 (0,939)	-1,39 (0,961)	-1,89 (1,167)
Median	-1,50	-1,00	-2,00
Min; Max	-3,5; -0,5	-3,0; 0,0	-3,5; 0,5
P-Wert ^a	0,0039	0,0078	0,0078
^a P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die Veränderung zur Baseline von 0 verschieden ist.			

Auch die Patienten der adoleszenten Subgruppe zeigten eine Verbesserung der RSS-Skalenwerte im Verlauf der Studie. Zur Baseline betrug der durchschnittliche RSS-Wert 3,0 (SD = 1,39, Median = 3,0). Die Veränderung der RSS-Skalenwerte relativ zur Baseline lag im Mittel zu Woche 24 bei -1,78 (SD = 0,94, Median = -1,50), zu Woche 48 bei -1,39 (SD = 0,96, Median = -1,0) und zu Woche 96 bei -1,89 (SD = 1,17, Median = -2,0) (siehe Tabelle 4-279). Dabei war zu allen drei Zeitpunkten eine signifikante Verbesserung der RSS-Skalenwerte im Vergleich zur Baseline festzustellen ($p < 0,01$).

Damit zeigten sich unter der Behandlung mit AA bei allen untersuchten Subgruppen Verbesserungen der Rachitis anhand der RSS-Skalenwerte.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Tabelle 4-280: Veränderung von Baseline bis Woche 24 in der transiliakalen Beckenkammbiopsie für die Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				
Osteoiddicke (µm)				

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
Rohwerte	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	11,862 (3,9382)	7,000 (0,8485)	-3,750 (3,3091)
	95 %-KI	(6,972; 16,752)	(5,650; 8,350)	(-9,015; 1,515)
	Median	13,600	6,700	-3,350
	Min; Max	7,70; 16,31	6,40; 8,20	-7,60; -0,70
	p-Wert ^b	-	-	0,1083
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	192,90 (68,481)	111,43 (7,708)	-60,58 (54,842)
	95 %-KI	(107,87; 277,93)	(99,16; 123,69)	(-147,84; 26,69)
	Median	203,00	109,40	-51,55
	Min; Max	114,9; 276,5	104,5; 122,4	-128,8; -10,4
	p-Wert ^b	-	-	0,1142
Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (<i>Mineralization lag time</i>) (Tage)				
Rohwerte	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	250,263 (395,0931)	41,625 (14,7489)	-32,675 (41,2514)
	95 %-KI	(-240,310; 740,836)	(18,156; 65,094)	(-98,315; 32,965)
	Median	88,800	43,350	-35,450
	Min; Max	38,90; 954,12	22,70; 57,10	-78,00; 18,20
	p-Wert ^b	-	-	0,2113
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	1752,08 (2814,533)	280,73 (107,401)	-217,68 (284,716)
	95 %-KI	(-1742,62; 5246,78)	(109,83; 451,62)	(-670,72; 235,37)
	Median	531,70	286,25	-221,55
	Min; Max	268,3; 6766,8	156,6; 393,8	-553,1; 125,5
	p-Wert ^b	-	-	0,2237
Spongöses Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	5	3	3
	Mittelwert (SD)	22,219 (7,6974)	25,067 (1,0214)	1,633 (4,4501)
	95 %-KI	(12,661; 31,777)	(22,529; 27,604)	(-9,421; 12,688)
	Median	21,800	25,500	4,000
	Min; Max	11,00; 29,80	23,90; 25,80	-3,50; 4,40
	p-Wert ^b	-	-	0,5900
% des	n	5	3	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	Mittelwert (SD)	100,82 (35,270)	116,10 (25,925)	8,77 (20,189)
	95 %-KI	(57,03; 144,61)	(51,70; 180,50)	(-41,38; 58,92)
	Median	118,90	104,50	18,10
	Min; Max	49,1; 133,0	98,0; 145,8	-14,4; 22,6
	p-Wert ^b	–	–	0,5304
Osteoidvolumen pro Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	13,917 (10,1651)	5,775 (1,4975)	-3,875 (4,1764)
	95 %-KI	(1,295; 26,538)	(3,392; 8,158)	(-10,521; 2,771)
	Median	11,000	5,150	-2,650
	Min; Max	5,60; 30,98	4,80; 8,00	-9,90; -0,30
	p-Wert ^b	–	–	0,1605
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	5	4	4
	Mittelwert (SD)	539,48 (388,924)	233,78 (108,366)	-147,18 (160,801)
	95 %-KI	(56,57; 1022,39)	(61,34; 406,21)	(-403,05; 108,70)
	Median	518,90	215,90	-99,75
	Min; Max	183,9; 1173,6	125,9; 377,4	-375,0; -14,2
	p-Wert ^b	–	–	0,1646
Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				
Osteoiddicke (µm)				
Rohwerte	n	8	8	8
	Mittelwert (SD)	14,338 (2,5651)	10,425 (5,4129)	-3,913 (4,9052)
	95 %-KI	(12,193; 16,482)	(5,900; 14,950)	(93,91; 253,32)
	Median	14,800	9,250	-5,600
	Min; Max	11,40; 18,50	5,80; 22,40	-9,20; 7,10
	p-Wert ^b	–	–	0,0587
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	8	8	8
	Mittelwert (SD)	239,84 (40,911)	173,61 (95,336)	-66,23 (83,997)
	95 %-KI	(205,63; 274,04)	(-8,013; 0,188)	(-136,45; 4,00)
	Median	246,90	156,75	-90,65
	Min; Max	193,2; 313,6	86,6; 386,2	-156,0; 122,4
	p-Wert ^b	–	–	0,0610
Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (<i>Mineralization lag time</i>) (Tage)				
Rohwerte	n	8	8	8

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
	Mittelwert (SD)	88,038 (66,6038)	134,962 (250,4182)	46,925 (255,9029)
	95 %-KI	(32,355; 143,720)	(-74,392; 344,317)	(-167,015; 260,865)
	Median	82,300	36,800	-4,650
	Min; Max	24,60; 225,40	16,50; 750,40	-167,10; 663,20
	p-Wert ^b	–	–	0,6200
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	8	8	8
	Mittelwert (SD)	608,15 (478,171)	846,93 (1488,654)	238,78 (1564,434)
	95 %-KI	(208,39; 1007,91)	(-397,62; 2091,47)	(-1069,12; 1546,67)
	Median	535,55	250,85	-33,15
	Min; Max	147,3; 1598,6	117,0; 4493,4	1185,1; 3971,2
	p-Wert ^b	–	–	0,6789
Spongöses Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	5	7	5
	Mittelwert (SD)	27,580 (2,6659)	26,029 (5,4981)	-1,500 (6,3016)
	95 %-KI	(24,270; 30,890)	(20,944; 31,113)	(-9,324; 6,324)
	Median	26,200	28,300	-2,000
	Min; Max	24,90; 30,60	19,30; 32,10	-8,40; 6,60
	p-Wert ^b	–	–	0,6227
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	5	7	5
	Mittelwert (SD)	136,22 (22,574)	123,14 (35,664)	-7,72 (29,567)
	95 %-KI	(108,19; 164,25)	(90,16; 156,13)	(-44,43; 28,99)
	Median	136,60	119,30	-11,30
	Min; Max	115,6; 171,2	86,2; 178,0	-37,5; 37,3
	p-Wert ^b	–	–	0,5907
Osteoidvolumen pro Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	8	8	8
	Mittelwert (SD)	13,650 (5,5206)	9,250 (8,0960)	-4,400 (9,0658)
	95 %-KI	(9,035; 18,265)	(2,482; 16,018)	(-11,979; 3,179)
	Median	14,250	7,200	-3,850
	Min; Max	7,20; 23,70	3,00; 28,10	-15,50; 14,20
	p-Wert ^b	–	–	0,2122
% des Mittelwerts	n	8	8	8

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	Mittelwert (SD)	484,19 (219,726)	309,84 (194,163)	-174,35 (280,096)
	95 %-KI	(300,49; 667,88)	(147,51; 472,16)	(-408,52; 59,82)
	Median	407,90	301,55	-131,90
	Min; Max	272,7; 897,7	105,8; 707,8	-587,1; 357,7
	p-Wert ^b	-	-	0,1217
Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)				
Osteoiddicke (µm)				
Rohwerte	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	13,644 (3,1540)	8,378 (2,4098)	-5,267 (2,6495)
	95 %-KI	(11,220; 16,069)	(6,525; 10,230)	(-7,303; -3,230)
	Median	14,000	8,200	-5,700
	Min; Max	7,70; 18,50	5,80; 13,00	-9,20; -0,70
	p-Wert ^b	-	-	0,0003
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	222,77 (55,105)	134,89 (42,013)	-87,88 (45,562)
	95 %-KI	(180,41; 265,12)	(102,59; 167,18)	(-122,90; -52,86)
	Median	237,30	122,40	-93,20
	Min; Max	114,9; 313,6	86,6; 220,3	-156,0; -10,4
	p-Wert ^b	-	-	0,0004
Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisation (<i>Mineralization lag time</i>) (Tage)				
Rohwerte	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	88,989 (64,1368)	46,767 (28,8875)	-42,222 (57,9168)
	95 %-KI	(39,689; 138,289)	(24,562; 68,972)	(-86,741; 2,297)
	Median	77,400	37,100	-20,500
	Min; Max	29,50; 225,40	16,50; 113,80	-167,10; 18,20
	p-Wert ^b	-	-	0,0602
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	628,62 (457,087)	328,49 (205,635)	-300,13 (409,830)
	95 %-KI	(277,27; 979,97)	(170,42; 486,55)	(-615,16; 14,89)
	Median	548,90	263,10	-141,30
	Min; Max	209,2; 1598,6	117,0; 807,1	-1185,1; 125,5
	p-Wert ^b	-	-	0,0593
Spongioses Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	6	7	5

Parameter	Variable	Baseline ^a	Woche 24	Veränderung von Baseline zu Woche 24
	Mittelwert (SD)	26,833 (4,0678)	24,543 (4,7546)	-2,240 (5,6801)
	95 %-KI	(22,564; 31,102)	(20,146; 28,940)	(-9,293; 4,813)
	Median	27,600	23,900	-3,500
	Min; Max	19,50; 30,60	19,30; 32,10	-8,40; 4,40
	p-Wert ^b	-	-	0,4277
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	6	7	5
	Mittelwert (SD)	116,83 (20,110)	103,80 (16,492)	-12,18 (22,744)
	95 %-KI	(95,73; 137,94)	(88,55; 119,05)	(-40,42; 16,06)
	Median	117,95	99,10	-14,40
	Min; Max	79,9; 136,6	86,2; 131,6	-37,5; 18,1
	p-Wert ^b	-	-	0,2972
Osteoidvolumen pro Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	12,122 (5,5944)	6,644 (2,5948)	-5,478 (4,8569)
	95 %-KI	(7,822; 16,422)	(4,650; 8,639)	(-9,211; -1,744)
	Median	11,000	6,200	-3,500
	Min; Max	5,60; 23,70	3,00; 11,50	-15,50; -0,30
	p-Wert ^b	-	-	0,0096
% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe ^c	n	9	9	9
	Mittelwert (SD)	491,39 (215,784)	274,92 (98,398)	-216,47 (190,825)
	95 %-KI	(325,52; 657,25)	(199,29; 350,56)	(-363,15; -69,79)
	Median	518,90	292,50	-132,60
	Min; Max	264,2; 897,7	141,5; 435,6	-587,1; -14,2
	p-Wert ^b	-	-	0,0093
<p>Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>^a Baseline war definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.</p> <p>^c % des Mittelwertes von gesunden Menschen wurde berechnet aus (Gemessener Wert/Mittelwert gesunder Menschen) * 100. Die Werte des Mittelwertes von gesunden Menschen stammen aus (81) und (80).</p>				

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Veränderungen in der transiliakalen Beckenkambbiopsie sind in Tabelle 4-280 dargestellt. Bei allen Subgruppen war bis Woche 24 der Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline eine Reduktion der Osteoiddicke und des

Osteoidvolumens zu beobachten, während sich die Zeit zwischen Osteoidformation und -mineralisierung reduzierte und somit den Werten einer gesunden Vergleichsgruppe annäherte.

So reduzierten sich die Osteoddicke und das -volumen bei Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn um durchschnittlich $-60,58\%$ (SD = $54,84\%$, Median = $-51,55\%$) bzw. $-147,18\%$ (SD = $160,80\%$, Median = $-99,75\%$) des Mittelwertes gesunder Menschen. Bei Patienten mit juvenilem Beginn war eine mittlere Reduktion um $-66,23\%$ (SD = $84,00\%$, Median = $-90,65\%$) bzw. $-174,35\%$ (SD = $280,10\%$, Median = $-131,90\%$) des Mittelwertes gesunder Menschen zu beobachten. Bei den adoleszenten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Osteoiddicke und des -volumens von durchschnittlich $-87,88\%$ (SD = $45,56\%$, Median = $-93,20\%$, $p = 0,0004$) bzw. $-216,47\%$ (SD = $190,83\%$, Median = $-132,60\%$, $p = 0,0093$).

Damit waren nach 24 Wochen Behandlung mit AA in allen Subgruppen qualitative Verbesserungen der Knochenmineralisierung und Annäherungen an die Werte in der gesunden Bevölkerung zu verzeichnen. In der Subgruppe der adoleszenten Patienten waren diese Verbesserungen statistisch signifikant.

Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

Tabelle 4-281: Ergebnisse der DXA-Messung im Zeitverlauf und Veränderung zu Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Baseline^a						
n	5	8	9	5	8	9
Mittelwert (SD)	689,61 (316,726)	610,21 (180,886)	689,99 (266,684)	0,70 (0,137)	0,71 (0,052)	0,69 (0,098)
Median	564,11	533,27	764,08	0,68	0,72	0,71
Min; Max	344,8; 1172,1	442,2; 892,6	344,8; 1172,1	0,6; 0,9	0,6; 0,8	0,6; 0,9
Woche 24						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	798,82 (367,546)	693,76 (198,497)	775,79 (278,757)	0,75 (0,128)	0,72 (0,043)	0,72 (0,085)
Median	753,08	585,82	856,71	0,77	0,73	0,74
Min; Max	411,3; 1277,8	514,4; 970,3	411,3; 1277,8	0,6; 0,9	0,7; 0,8	0,6; 0,9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Veränderung von Baseline zu Woche 24					
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	77,83 (28,383)	83,55 (41,909)	85,80 (39,881)	0,05 (0,076)	0,01 (0,017)	0,03 (0,051)
Median	81,15	67,09	66,55	0,02	0,01	0,02
Min; Max	43,3; 105,7	41,8; 167,7	43,3; 167,7	-0,0; 0,2	-0,0; 0,0	-0,0; 0,2
p-Wert ^b	0,0119	0,0008	0,0002	0,2896	0,0910	0,0989
Woche 72						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	928,19 (481,124)	842,31 (259,249)	911,71 (371,014)	0,82 (0,088)	0,78 (0,054)	0,79 (0,067)
Median	961,24	751,10	850,89	0,84	0,78	0,79
Min; Max	325,5; 1464,8	623,7; 1371,3	325,5; 1464,8	0,7; 0,9	0,7; 0,9	0,7; 0,9
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	207,21 (151,537)	232,10 (144,004)	221,72 (162,606)	0,12 (0,102)	0,07 (0,053)	0,10 (0,079)
Median	277,69	186,96	194,66	0,09	0,06	0,08
Min; Max	-19,3; 292,7	86,8; 568,7	-19,3; 568,7	0,0; 0,3	0,0; 0,2	0,0; 0,3
p-Wert ^b	0,0717	0,0026	0,0035	0,1080	0,0073	0,0058
Woche 96						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	991,61 (524,197)	922,63 (280,248)	981,19 (408,863)	0,85 (0,087)	0,78 (0,065)	0,81 (0,072)
Median	1061,19	828,04	949,04	0,88	0,77	0,77
Min; Max	320,1; 1523,9	661,6; 1502,6	320,1; 1523,9	0,7; 0,9	0,7; 0,9	0,7; 0,9
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	270,62 (205,480)	312,42 (164,726)	291,20 (199,543)	0,15 (0,121)	0,07 (0,063)	0,11 (0,095)
Median	329,41	259,49	255,28	0,11	0,06	0,08
Min; Max	-24,6; 448,3	185,0; 700,0	-24,6; 700,0	0,1; 0,3	-0,0; 0,2	0,0; 0,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	p-Wert ^b	0,0781	0,0010	0,0024	0,0918	0,0152
Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	1099,21 (528,654)	1064,23 (313,042)	1130,71 (453,256)	0,83 (0,096)	0,77 (0,086)	0,80 (0,100)
Median	1190,23	972,44	1169,43	0,85	0,75	0,78
Min; Max	392,1; 1624,3	804,5; 1640,7	392,1; 1640,7	0,7; 0,9	0,7; 0,9	0,7; 0,9
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	378,22 (222,807)	456,17 (197,336)	419,77 (241,011)	0,12 (0,140)	0,04 (0,064)	0,10 (0,115)
Median	468,41	397,59	411,58	0,10	0,04	0,05
Min; Max	47,3; 528,7	276,8; 838,2	47,3; 838,2	-0,0; 0,3	-0,0; 0,2	-0,0; 0,3
p-Wert ^b	0,0426	0,0024	0,0037	0,1769	0,1676	0,0606
Woche 144						
n	2	6	7	2	6	7
Mittelwert (SD)	997,08 (643,573)	1166,65 (341,664)	1129,83 (416,184)	0,73 (0,206)	0,82 (0,088)	0,79 (0,121)
Median	997,08	1067,62	1050,00	0,73	0,82	0,80
Min; Max	542,0; 1452,2	836,5; 1802,9	542,0; 1802,9	0,6; 0,9	0,7; 1,0	0,6; 1,0
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	6	7	2	6	7
Mittelwert (SD)	418,00 (312,202)	500,81 (258,446)	473,32 (270,538)	0,16 (0,190)	0,11 (0,083)	0,12 (0,112)
Median	418,00	411,85	367,95	0,16	0,08	0,07
Min; Max	197,2; 638,8	285,9; 1000,4	197,2; 1000,4	0,0; 0,3	0,0; 0,2	0,0; 0,3
p-Wert ^b	0,3093	0,0051	0,0036	0,4382	0,0267	0,0256
Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	1130,58 (588,568)	989,18 (146,955)	1043,87 (436,122)	0,78 (0,173)	0,76 (0,061)	0,75 (0,123)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Median	1099,32	925,90	925,90	0,85	0,75
Min; Max	558,3; 1734,2	850,6; 1168,4	558,3; 1734,2	0,6; 0,9	0,7; 0,8	0,6; 0,9
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	440,40 (196,661)	453,67 (94,848)	405,39 (129,254)	0,04 (0,012)	0,06 (0,086)	0,05 (0,086)
Median	545,62	434,16	434,16	0,04	0,05	0,04
Min; Max	213,5; 562,1	360,6; 610,8	213,5; 562,1	0,0; 0,1	0,0; 0,2	-0,0; 0,2
p-Wert ^b	0,0605	0,0004	0,0022	0,0300	0,1873	0,2333
Woche 192						
n	4	7	9	4	7	9
Mittelwert (SD)	1314,48 (594,901)	1183,01 (360,340)	1274,80 (466,633)	0,83 (0,176)	0,81 (0,093)	0,82 (0,128)
Median	1396,98	1039,66	1131,62	0,90	0,79	0,80
Min; Max	544,3; 1919,6	879,5; 1919,3	544,3; 1919,6	0,6; 1,0	0,7; 1,0	0,6; 1,0
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	7	9	4	7	9
Mittelwert (SD)	593,49 (271,260)	565,29 (250,818)	584,81 (268,441)	0,13 (0,140)	0,10 (0,080)	0,12 (0,106)
Median	690,02	485,72	530,72	0,08	0,09	0,09
Min; Max	199,6; 794,3	367,5; 1116,7	199,6; 1116,7	0,0; 0,3	-0,0; 0,2	-0,0; 0,3
p-Wert ^b	0,0221	0,0010	0,0002	0,1705	0,0145	0,0082
Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	1386,81 (631,498)	1274,71 (409,933)	1373,62 (546,339)	0,84 (0,205)	0,84 (0,092)	0,84 (0,153)
Median	1463,41	1201,33	1330,94	0,92	0,80	0,83
Min; Max	564,1; 2056,3	938,9; 2113,4	564,1; 2113,4	0,5; 1,0	0,8; 1,0	0,5; 1,0
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Mittelwert (SD)	665,82 (303,700)	650,04 (298,130)	661,00 (336,216)	0,14 (0,149)	0,13 (0,077)
Median	779,87	549,23	558,13	0,11	0,11	0,11
Min; Max	219,3; 884,2	438,1; 1310,8	219,3; 1310,8	-0,0; 0,3	0,0; 0,3	-0,0; 0,3
p-Wert ^b	0,0220	0,0012	0,0009	0,1663	0,0051	0,0138
Woche 240						
n	3	8	8	3	8	8
Mittelwert (SD)	1760,28 (476,971)	1315,35 (399,310)	1527,78 (492,496)	0,97 (0,042)	0,85 (0,101)	0,89 (0,111)
Median	1708,15	1204,56	1406,82	0,95	0,82	0,84
Min; Max	1311,5; 2261,2	991,7; 2191,3	1020,5; 2261,2	0,9; 1,0	0,8; 1,1	0,8; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	3	8	8	3	8	8
Mittelwert (SD)	913,88 (166,456)	705,14 (286,529)	794,64 (309,106)	0,22 (0,127)	0,14 (0,084)	0,18 (0,111)
Median	894,76	624,67	666,09	0,15	0,13	0,16
Min; Max	757,8; 1089,1	480,4; 1388,7	480,4; 1388,7	0,1; 0,4	0,0; 0,3	0,0; 0,4
p-Wert ^b	0,0109	0,0002	0,0002	0,0985	0,0020	0,0029
Woche 264						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	1504,61 (726,328)	1384,00 (426,128)	1492,58 (578,103)	0,87 (0,207)	0,87 (0,098)	0,87 (0,153)
Median	1520,59	1257,33	1333,91	0,92	0,82	0,83
Min; Max	624,2; 2353,0	1035,4; 2295,0	624,2; 2353,0	0,6; 1,1	0,8; 1,1	0,6; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	783,62 (378,689)	773,80 (302,690)	802,59 (358,881)	0,17 (0,141)	0,16 (0,076)	0,17 (0,109)
Median	837,05	684,97	695,47	0,15	0,15	0,17
Min; Max	279,5; 1180,9	569,8; 1492,5	279,5; 1492,5	0,0; 0,3	0,1; 0,3	0,0; 0,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	p-Wert ^b	0,0256	0,0002	0,0002	0,0951	0,0006
Woche 288						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	1579,11 (810,148)	1476,23 (413,792)	1590,60 (603,812)	0,90 (0,227)	0,89 (0,100)	0,89 (0,162)
Median	1583,28	1338,22	1409,71	0,95	0,85	0,86
Min; Max	612,3; 2537,6	1091,9; 2313,2	612,3; 2537,6	0,6; 1,1	0,8; 1,1	0,6; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	858,13 (459,750)	866,02 (282,897)	900,61 (375,483)	0,20 (0,165)	0,18 (0,075)	0,20 (0,118)
Median	899,73	789,71	791,35	0,18	0,16	0,18
Min; Max	267,6; 1365,5	645,6; 1510,6	267,6; 1510,6	0,0; 0,4	0,1; 0,3	0,0; 0,4
p-Wert ^b	0,0335	< 0,0001	< 0,0001	0,0981	0,0003	0,0011
Woche 312						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	1621,53 (807,696)	1573,34 (418,181)	1672,32 (601,334)	0,91 (0,226)	0,91 (0,092)	0,91 (0,159)
Median	1635,43	1409,92	1506,17	0,98	0,89	0,89
Min; Max	639,4; 2575,8	1163,5; 2407,2	639,4; 2575,8	0,6; 1,1	0,8; 1,1	0,6; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	900,54 (460,417)	963,13 (286,196)	982,33 (378,482)	0,20 (0,166)	0,20 (0,066)	0,21 (0,114)
Median	951,89	876,65	907,00	0,19	0,18	0,19
Min; Max	294,6; 1403,7	719,1; 1604,6	294,6; 1604,6	0,0; 0,4	0,1; 0,3	0,0; 0,4
p-Wert ^b	0,0297	< 0,0001	< 0,0001	0,0903	< 0,0001	0,0005
Letzte Messung						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert	1669,98	1627,75	1736,26	0,91	0,92	0,92

Parameter	Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers (g)			Mineraldichte des gesamten Körpers (g/cm ²)		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	(SD)	(842,123)	(408,000)	(605,306)	(0,217)	(0,082)
Median	1668,88	1461,97	1563,18	0,98	0,90	0,91
Min; Max	660,1; 2682,1	1186,3; 2416,1	660,1; 2682,1	0,6; 1,1	0,8; 1,1	0,6; 1,1
Veränderung von Baseline zur letzten Messung						
n	4	8	9	4	8	9
Mittelwert (SD)	949,00 (493,259)	1017,54 (279,071)	1046,27 (383,473)	0,21 (0,159)	0,21 (0,055)	0,22 (0,106)
Median	985,34	939,96	1050,09	0,19	0,19	0,20
Min; Max	315,3; 1510,0	741,9; 1613,5	315,3; 1613,5	0,0; 0,4	0,2; 0,3	0,0; 0,4
p-Wert ^b	0,0310	< 0,0001	< 0,0001	0,0768	< 0,0001	0,0002
Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.						
^a Baseline war definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.						
^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.						

Die Behandlung mit AA ist eine Enzymersatztherapie zur Behandlung eines Mangels an Alkalischer Phosphatase, ein Enzym das Phosphorsäureester hydrolysiert. Daher ist es von Bedeutung, den Effekt der Behandlung auf den Mineralgehalt des Körpers zu untersuchen. Mittels DXA-Untersuchung wurde die Entwicklung des Mineralgehalts und der Mineraldichte des Körpers von Patienten der verschiedenen Subgruppen evaluiert.

Es war festzustellen, dass sich sowohl der Mineralgehalt als auch die Mineraldichte des gesamten Körpers bei den betrachteten Subgruppen im Verlauf der Studie im Vergleich zur Baseline verbesserten (siehe Tabelle 4-281). Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen eine statistisch signifikante Erhöhung des Knochenmineralgehalts. Dabei stieg der Knochenmineralgehalt im Mittel (SD) bei den Patienten mit infantilem Beginn um 77,8 g (28,4 g, $p = 0,0119$), bei Patienten mit juvenilem Beginn um 83,5 g (41,9 g, $p = 0,0008$) und bei Adoleszenten um 85,8 g (39,9 g, $p = 0,0002$).

Diese Verbesserung blieb im weiteren Verlauf der Studie weitestgehend bestehen, sodass auch zum Zeitpunkt der letzten Messung bei allen Subgruppen signifikante Erhöhungen des Knochenmineralgehalts zu beobachten waren ($p = 0,0310$, $p < 0,0001$ und $p < 0,0001$). Zu diesem Zeitpunkt hatte sich der Mineralgehalt des gesamten Körpers im Vergleich zur Baseline

bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn im Mittel (SD) um 949,0 g (493,3 g), bei Patienten mit juvenilen Krankheitsbeginn um 1017,5 g (279,1 g) und bei adoleszenten Patienten um 1046,3 g (383,5 g) verbessert.

Auch im Hinblick auf die Mineraldichte waren im Studienverlauf Verbesserungen bei allen Subgruppen zu beobachten, die insbesondere bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und bei Adoleszenten statistisch signifikant waren. Somit waren bei allen Subgruppen unter der Behandlung mit AA statistisch signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung anhand der DXA-Messung zu verzeichnen.

4.3.2.3.3.10.1.2 Verbesserung der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität

6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT)

Tabelle 4-282: Ergebnisse des 6MWT im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Zurückgelegte Strecke (m)						
Baseline ^a						
n	5	–	8	–	9	–
Mittelwert (SD)	348,60 (100,393)	–	342,75 (90,944)	–	346,00 (103,925)	–
Median	360,00	–	329,00	–	350,00	–
Min; Max	217,0; 456,0	–	190,0; 491,0	–	190,0; 491,0	–
Woche 12						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	470,00 (130,922)	104,25 (54,781)	436,71 (68,043)	72,14 (33,928)	450,00 (107,509)	84,50 (45,170)
Median	487,00	92,00	420,00	68,00	459,00	72,00
Min; Max	296,0; 610,0	53,0; 180,0	347,0; 543,0	29,0; 121,0	296,0; 610,0	47,0; 180,0
p-Wert ^b	–	0,0319	–	0,0013	–	0,0011
Woche 24						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	495,25 (164,794)	129,50 (71,393)	487,57 (49,413)	123,00 (68,342)	496,88 (116,099)	131,38 (67,468)
Median	520,00	112,00	482,00	160,00	510,50	142,00
Min; Max	281,0; 660,0	64,0; 230,0	401,0; 550,0	42,0; 186,0	281,0; 660,0	51,0; 230,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,0360	–	0,0031	–	0,0009
Woche 36						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	475,50 (142,027)	109,75 (68,946)	490,29 (60,904)	125,71 (61,481)	472,00 (104,102)	106,50 (58,878)
Median	539,00	96,00	492,00	136,00	505,50	97,00
Min; Max	264,0; 560,0	47,0; 200,0	391,0; 559,0	41,0; 189,0	264,0; 559,0	41,0; 189,0
p-Wert ^b	–	0,0500	–	0,0016	–	0,0014
Woche 48						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	515,25 (148,493)	149,50 (65,383)	517,00 (28,965)	152,43 (56,709)	511,25 (99,221)	145,75 (59,538)
Median	560,00	152,00	520,00	161,00	530,00	141,00
Min; Max	300,0; 641,0	83,0; 211,0	471,0; 560,0	69,0; 220,0	300,0; 641,0	69,0; 220,0
p-Wert ^b	–	0,0196	–	0,0004	–	0,0002
Woche 60						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	493,50 (118,908)	127,75 (153,298)	513,43 (22,427)	148,86 (62,424)	500,88 (79,426)	135,38 (114,587)
Median	483,50	183,00	508,00	152,00	505,00	176,50
Min; Max	361,0; 646,0	–95,0; 240,0	483,0; 551,0	28,0; 208,0	361,0; 646,0	–95,0; 240,0
p-Wert ^b	–	0,1942	–	0,0007	–	0,0124
Woche 72						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	536,50 (131,023)	170,75 (53,431)	535,71 (39,727)	171,14 (63,355)	531,75 (88,890)	166,25 (55,474)
Median	600,50	157,50	527,00	151,00	555,00	147,00
Min; Max	340,0; 605,0	123,0; 245,0	490,0; 600,0	104,0; 279,0	340,0; 602,0	109,0; 279,0
p-Wert ^b	–	0,0078	–	0,0004	–	<0,0001
Woche 96						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	519,00 (64,997)	153,25 (73,640)	527,86 (33,439)	163,29 (61,108)	528,13 (50,674)	162,63 (69,183)
Median	522,50	171,50	516,00	182,00	526,50	179,50
Min; Max	438,0; 593,0	49,0; 221,0	490,0; 580,0	69,0; 239,0	438,0; 593,0	49,0; 239,0

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,0252	–	0,0004	–	0,0003
Woche 120						
n	4	4	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	569,25 (46,126)	203,50 (108,819)	555,00 (47,413)	179,67 (46,903)	568,43 (40,812)	193,57 (84,652)
Median	567,00	211,50	560,50	177,50	561,00	193,00
Min; Max	520,0; 623,0	64,0; 327,0	478,0; 622,0	131,0; 260,0	520,0; 623,0	64,0; 327,0
p-Wert ^b	–	0,0333	–	0,0002	–	0,0009
Woche 144						
n	2	2	5	5	6	6
Mittelwert (SD)	577,00 (94,752)	253,50 (55,861)	581,00 (45,266)	225,20 (63,943)	590,83 (49,268)	237,83 (62,850)
Median	577,00	253,50	592,00	213,00	601,00	237,00
Min; Max	510,0; 644,0	214,0; 293,0	514,0; 629,0	138,0; 309,0	510,0; 644,0	138,0; 309,0
p-Wert ^b	–	0,0984	–	0,0014	–	0,0002
Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	533,33 (57,735)	189,00 (127,401)	549,40 (53,346)	197,40 (42,583)	523,40 (45,682)	183,00 (95,857)
Median	500,00	240,00	543,00	212,00	500,00	215,00
Min; Max	500,0; 600,0	44,0; 283,0	480,0; 610,0	130,0; 243,0	480,0; 594,0	44,0; 283,0
p-Wert ^b	–	0,1239	–	0,0005	–	0,0130
Woche 192						
n	4	4	6	6	8	8
Mittelwert (SD)	570,00 (42,095)	204,25 (116,159)	587,83 (36,685)	213,83 (81,377)	579,75 (42,647)	214,25 (100,353)
Median	574,00	207,00	593,50	196,50	593,50	203,00
Min; Max	517,0; 615,0	61,0; 342,0	522,0; 630,0	117,0; 330,0	517,0; 630,0	61,0; 342,0
p-Wert ^b	–	0,0390	–	0,0013	–	0,0005
Woche 216						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	580,75 (89,414)	215,00 (96,167)	551,57 (48,218)	187,00 (80,368)	548,63 (57,874)	183,13 (75,771)
Median	584,00	219,00	572,00	128,00	563,50	155,50
Min; Max	472,0; 683,0	99,0; 323,0	478,0; 615,0	117,0; 282,0	472,0; 615,0	99,0; 282,0

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,0208	–	0,0008	–	0,0002
Woche 240						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	605,50 (74,818)	239,75 (95,921)	553,86 (49,066)	189,29 (74,719)	563,25 (58,483)	197,75 (77,214)
Median	609,50	262,00	560,00	155,00	564,00	188,00
Min; Max	520,0; 683,0	112,0; 323,0	467,0; 626,0	115,0; 279,0	467,0; 651,0	112,0; 303,0
p-Wert ^b	–	0,0154	–	0,0005	–	0,0002
Woche 264						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	606,75 (120,483)	241,00 (136,184)	590,14 (29,588)	225,57 (72,461)	585,75 (73,947)	220,25 (98,371)
Median	604,00	294,00	583,00	259,00	573,00	269,50
Min; Max	495,0; 724,0	39,0; 337,0	559,0; 648,0	112,0; 298,0	495,0; 724,0	39,0; 298,0
p-Wert ^b	–	0,0384	–	0,0002	–	0,0004
Woche 288						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	598,75 (135,547)	233,00 (155,353)	566,29 (32,720)	201,71 (82,306)	566,38 (77,419)	200,88 (104,342)
Median	607,50	289,00	578,00	228,00	558,50	233,50
Min; Max	460,0; 720,0	4,0; 350,0	520,0; 598,0	97,0; 294,0	460,0; 720,0	4,0; 294,0
p-Wert ^b	–	0,0577	–	0,0006	–	0,0010
Woche 312						
n	3	3	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	637,67 (88,512)	222,33 (138,132)	580,00 (38,588)	215,43 (80,728)	594,71 (23,949)	208,00 (72,963)
Median	616,00	186,00	596,00	260,00	600,00	217,00
Min; Max	562,0; 735,0	106,0; 375,0	506,0; 616,0	83,0; 300,0	561,0; 616,0	106,0; 300,0
p-Wert ^b	–	0,1082	–	0,0004	–	0,0003
Letzte Messung						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	630,75 (107,252)	265,00 (166,333)	587,00 (25,801)	222,43 (81,117)	599,38 (64,347)	233,88 (122,144)
Median	664,50	315,00	586,00	258,00	592,50	270,00
Min; Max	483,0; 711,0	27,0; 403,0	562,0; 638,0	81,0; 297,0	483,0; 711,0	27,0; 403,0

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Juvener Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,0498	–	0,0003	–	0,0010
Gehstrecke in Prozent der normalen vorhergesagten Gehstrecke						
Baseline^a						
n	5	–	8	–	9	–
Mittelwert (SD)	59,87 (11,605)	–	58,55 (17,485)	–	56,37 (16,238)	–
Median	66,25	–	58,61	–	60,98	–
Min; Max	40,8; 67,9	–	29,1; 81,6	–	29,1; 81,6	–
Woche 12						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	77,39 (16,524)	16,77 (8,062)	74,42 (13,121)	11,66 (6,028)	73,08 (15,343)	13,29 (6,931)
Median	80,62	16,27	76,02	11,11	73,78	11,17
Min; Max	55,1; 93,2	7,6; 26,9	56,4; 89,5	4,5; 19,8	55,1; 93,2	7,4; 26,9
p-Wert ^b	–	0,0252	–	0,0022	–	0,0010
Woche 24						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	80,29 (20,431)	19,67 (9,949)	81,97 (8,866)	19,21 (11,592)	79,73 (15,317)	19,95 (10,228)
Median	84,62	16,88	85,02	25,42	82,65	21,54
Min; Max	51,7; 100,2	11,0; 34,0	68,6; 90,5	5,4; 32,1	51,7; 100,2	7,6; 34,0
p-Wert ^b	–	0,0289	–	0,0046	–	0,0009
Letzte ENB-006-09 Messung						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	80,29 (20,431)	19,67 (9,949)	81,97 (8,866)	19,21 (11,592)	79,73 (15,317)	19,95 (10,228)
Median	84,62	16,88	85,02	25,42	82,65	21,54
Min; Max	51,7; 100,2	11,0; 34,0	68,6; 90,5	5,4; 32,1	51,7; 100,2	7,6; 34,0
p-Wert ^b	–	0,0289	–	0,0046	–	0,0009
Woche 36						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	77,17 (21,634)	16,55 (11,451)	81,65 (11,841)	18,90 (10,601)	75,26 (14,848)	15,48 (9,451)
Median	80,26	13,21	86,88	19,39	78,43	13,21
Min; Max	48,2; 100,0	7,4; 32,3	64,6; 92,4	5,1; 30,6	48,2; 92,4	5,1; 29,6
p-Wert ^b	–	0,0630	–	0,0033	–	0,0024
Woche 48						
n	4	4	7	7	8	8

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	82,62 (20,348)	22,00 (9,602)	85,07 (6,897)	22,32 (9,617)	80,78 (12,782)	21,00 (9,043)
Median	88,77	21,72	87,93	23,35	83,14	20,63
Min; Max	54,2; 98,8	13,4; 31,2	73,1; 93,1	8,1; 33,9	54,2; 95,7	8,1; 33,9
p-Wert ^b	–	0,0195	–	0,0009	–	0,0003
Woche 60						
n	4	4	6		7	7
Mittelwert (SD)	79,68 (18,978)	19,06 (24,253)	83,38 (7,741)	21,01 (11,388)	78,23 (13,135)	19,20 (19,652)
Median	85,22	25,38	82,12	23,67	81,54	27,99
Min; Max	52,6; 95,7	–15,3; 40,8	73,2; 96,7	0,9; 31,2	52,6; 95,7	–15,3; 40,8
p-Wert ^b	–	0,2140	–	0,0063	–	0,0415
Woche 72						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	84,86 (18,248)	24,24 (8,212)	86,36 (5,002)	23,61 (10,198)	82,77 (10,153)	22,99 (8,174)
Median	87,72	20,79	85,22	20,18	84,63	19,99
Min; Max	60,0; 104,0	19,0; 36,4	80,8; 94,7	11,5; 38,8	60,0; 94,7	13,1; 38,8
p-Wert ^b	–	0,0097	–	0,0009	–	<0,0001
Woche 96						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	81,20 (8,285)	20,58 (12,479)	83,67 (5,206)	20,92 (10,321)	81,48 (6,475)	21,70 (11,338)
Median	80,93	21,18	83,00	25,05	80,54	24,29
Min; Max	72,7; 90,3	4,8; 35,2	77,5; 91,6	5,6; 32,3	72,7; 91,6	4,8; 35,2
p-Wert ^b	–	0,0458	–	0,0017	–	0,0010
Woche 120						
n	4	4	6	6	7	7
Mittelwert (SD)	88,28 (9,782)	27,66 (18,791)	86,85 (7,020)	22,06 (7,955)	86,69 (7,450)	25,58 (14,636)
Median	91,10	26,17	87,41	23,06	89,52	24,33
Min; Max	74,3; 96,6	6,4; 51,9	78,0; 95,6	13,1; 34,7	74,3; 95,6	6,4; 51,9
p-Wert ^b	–	0,0603	–	0,0011	–	0,0036
Woche 144						
n	2	2	5	5	6	6
Mittelwert (SD)	88,90 (4,238)	35,40 (13,789)	88,41 (5,067)	28,68 (10,543)	89,60 (3,873)	31,36 (11,617)
Median	88,90	35,40	86,77	26,03	88,88	31,10
Min; Max	85,9; 91,9	25,6; 45,1	82,3; 95,6	14,0; 41,2	85,9; 95,6	14,0; 45,1

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,1711	–	0,0037	–	0,0012
Woche 168						
n	3	3	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	83,36 (12,771)	24,61 (20,053)	85,89 (8,995)	23,41 (6,938)	80,50 (7,608)	23,48 (15,424)
Median	83,11	28,64	83,13	25,22	83,11	25,22
Min; Max	70,7; 96,2	2,9; 42,3	75,3; 98,9	14,3; 32,6	70,7; 90,3	2,9; 42,3
p-Wert ^b	–	0,1674	–	0,0017	–	0,0272
Woche 192						
n	4	4	6	6	8	8
Mittelwert (SD)	86,15 (9,292)	25,53 (19,174)	88,96 (5,705)	25,12 (13,862)	86,63 (7,392)	26,85 (16,428)
Median	89,51	23,07	90,90	22,58	88,66	23,02
Min; Max	72,7; 92,9	4,9; 51,1	81,0; 95,5	10,0; 45,0	72,7; 95,5	4,9; 51,1
p-Wert ^b	–	0,0762	–	0,0068	–	0,0024
Woche 216						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	86,74 (13,512)	26,12 (13,400)	82,95 (7,107)	20,19 (14,117)	81,05 (6,736)	21,27 (12,840)
Median	82,20	28,14	84,56	11,95	80,20	16,17
Min; Max	76,7; 105,9	9,9; 38,3	72,9; 91,9	4,9; 37,4	72,9; 91,9	9,1; 37,4
p-Wert ^b	–	0,0300	–	0,0091	–	0,0022
Woche 240						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	89,89 (10,921)	29,27 (13,668)	82,54 (7,107)	19,79 (13,419)	82,82 (7,372)	23,04 (13,309)
Median	87,87	31,26	83,21	13,48	82,78	19,66
Min; Max	79,6; 104,3	11,7; 42,9	70,2; 93,0	3,6; 37,1	70,2; 93,0	9,2; 42,9
p-Wert ^b	–	0,0234	–	0,0080	–	0,0018
Woche 264						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	89,66 (17,102)	29,04 (18,386)	87,23 (5,150)	24,48 (12,735)	85,72 (10,132)	25,94 (15,055)
Median	92,10	36,89	89,11	31,85	82,48	33,40
Min; Max	69,5; 105,0	1,6; 40,8	82,1; 95,9	7,5; 37,4	69,5; 102,7	1,6; 40,8
p-Wert ^b	–	0,0509	–	0,0023	–	0,0018
Woche 288						
n	4	4	7	7	8	8

Parameter	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)		Jugendlicher Beginn AA kombiniert (N = 8)		Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zu Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	88,25 (19,439)	27,63 (20,517)	83,08 (4,760)	20,32 (14,924)	82,60 (10,579)	22,82 (16,088)
Median	91,01	37,22	84,88	23,90	82,40	26,10
Min; Max	64,8; 106,2	-3,1; 39,2	77,5; 89,1	-1,2; 39,8	64,8; 102,1	-3,1; 39,8
p-Wert ^b	–	0,0742	–	0,0113	–	0,0051
Woche 312						
n	3	3	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	91,91 (14,873)	24,67 (14,797)	84,58 (5,166)	21,83 (14,699)	85,61 (4,235)	23,11 (10,709)
Median	87,49	21,23	84,38	27,95	86,76	21,23
Min; Max	79,7; 108,5	11,9; 40,9	75,8; 90,9	-3,8; 36,2	79,7; 90,9	9,2; 36,2
p-Wert ^b	–	0,1019	–	0,0077	–	0,0012
Letzte Messung						
n	4	4	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	92,72 (16,061)	32,10 (22,806)	85,23 (2,268)	22,48 (14,271)	87,20 (9,680)	27,42 (18,556)
Median	99,20	35,57	84,95	24,84	85,46	30,05
Min; Max	69,0; 103,5	1,1; 56,1	83,0; 89,9	2,8; 39,7	69,0; 101,5	1,1; 56,1
p-Wert ^b	–	0,0670	–	0,0059	–	0,0041
Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurde addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.						
^a Baseline war definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.						
^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.						

Mit Hilfe des 6MWT wurde die Mobilität der Patienten unter der Behandlung mit AA untersucht. Sowohl bei Patienten mit infantilem bzw. juvenilem Krankheitsbeginn als auch bei Adoleszenten wurde unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Laufstrecke und damit eine Verbesserung der Gehfähigkeit beobachtet (siehe Tabelle 4-282). Die Mittelwerte zur Baseline lagen bei 348,60 m (SD = 100,393 m, Median = 360,0 m) für Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn, bei 342,75 m (SD = 90,94 m, Median = 329,0 m) für Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und bei 346,00 m (SD = 103,93 m, Median = 350,0 m) für adoleszente Patienten. Diese Werte steigerten sich bis zum Zeitpunkt der letzten Messung für Patienten mit infantilem Beginn auf durchschnittlich 630,75 m (SD = 107,25 m, Median = 664,5 m), für Patienten mit juvenilem Beginn auf 587,00 m (SD = 25,80 m, Median = 586,0 m) und für adoleszente Patienten auf 599,38 m (SD = 64,35 m, Median = 592,50 m). Damit hatte sich die im 6MWT zurückgelegte Strecke unter der Behandlung mit AA bei den Patienten mit infantilem Beginn im Mittel signifikant um 265,0 m (SD = 166,33 m, Median = 315,0 m, $p = 0,0498$), bei Patienten mit juvenilem Beginn um

222,43 m (SD = 81,12 m, Median = 258,0 m, $p = 0,0003$) und bei adolescenten Patienten um 233,88 m (SD = 122,14 m, Median = 270,0 m, $p = 0,0010$). Diese Verbesserungen lagen zudem deutlich über der für Kinder bzw. Jugendliche definierten MCID von 31 m bzw. 43 m und waren somit klinisch relevant.

Um zu überprüfen, ob die dargestellten Verbesserungen bezüglich der zurückgelegten Laufstrecke nicht auf das Wachstum der Patienten, sondern auf die Behandlung mit AA zurückzuführen waren, wurden alle 6MWT-Ergebnisse in Prozent der normalen vorhergesagten Gehstrecke umgerechnet. Das heißt, dass erhobene Werte prozentual im Vergleich zu gesunden Kindern dargestellt wurden, die hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Größe den Patienten entsprachen. Auch hier waren mit signifikanten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu fast allen Visiten die zuvor beschriebenen positive Effekte durch die Behandlung mit AA zu verzeichnen. Die Patienten aller Subgruppen wiesen zu Beginn der Behandlung mittlere Werte zwischen 56,37 % (SD = 16,24 %, Median = 66,25) (infantiler Beginn) und 59,87 % (SD = 11,61 %, Median = 66,25 %) (Adoleszente) auf. Dabei gilt ein Wert von 84 % als Untergrenze für gesunde, alters-, geschlechts- und größengleiche Menschen. Damit zeigten die Patienten zur Baseline eine deutliche Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Zur letzten Messung erreichten die Patienten im Durchschnitt 85,23 % (SD = 2,27 %, Median = 84,95 %) (juveniler Beginn) bis 92,72 % (SD = 16,06 %, Median = 99,20 %) (infantiler Beginn) der normalen vorhergesagten Gehstrecke und damit eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit.

Handdynamometrie (HHD)

Tabelle 4-283: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung relativ zur Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) der linken und rechten Hüfte der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Baseline ^a						
N	4	7	7	4	7	7
Mittelwert (SD)	25,18 (20,358)	34,44 (13,582)	27,03 (13,004)	24,95 (18,798)	35,31 (13,044)	27,89 (12,812)
Median	18,75	30,40	21,10	19,60	31,90	25,60
Min; Max	8,5; 54,7	20,1; 54,6	16,4; 54,6	9,4; 51,2	18,8; 52,7	13,6; 52,7
Woche 12						
N	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	37,80 (26,612)	42,17 (17,103)	30,83 (10,450)	42,27 (33,168)	45,36 (17,383)	33,23 (11,469)

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Median	31,80	40,50	33,20	31,00	43,00	35,40
Min; Max	14,7; 66,9	18,9; 72,9	14,7; 42,8	16,2; 79,6	20,5; 75,9	16,2; 47,2
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
N	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	7,07 (7,629)	7,73 (12,948)	3,80 (9,963)	12,13 (14,157)	10,04 (14,114)	5,34 (11,241)
Median	10,70	8,80	7,50	5,40	12,00	3,50
Min; Max	-1,7; 66,9	-14,1; 27,7	-14,1; 13,0	2,6; 28,4	-13,4; 28,9	-13,4; 22,0
p-Wert ^b	-	0,1654	0,3519	0,2760	0,1088	0,2553
Woche 24						
N	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	51,70 (30,275)	45,84 (20,558)	34,77 (8,536)	55,03 (31,509)	48,73 (23,147)	37,07 (8,889)
Median	36,00	42,70	36,00	37,80	41,20	37,60
Min; Max	32,5; 86,6	20,4; 77,5	20,4; 45,2	35,9; 91,4	23,5; 91,8	23,5; 52,4
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
N	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	20,97 (10,318)	11,40 (16,047)	7,74 (12,352)	24,90 (14,962)	13,41 (20,014)	9,19 (15,190)
Median	19,60	14,80	11,40	24,20	16,60	10,30
Min; Max	11,4; 31,9	-16,4; 32,3	-16,4; 19,6	10,3; 40,2	21,6; 44,8	21,6; 24,2
p-Wert ^b	0,0721	0,1092	0,1483	0,1022	0,1265	0,1607
Woche 36						
n	-	-	-	4	7	8
Mittelwert (SD)	-	-	-	42,35 (34,657)	51,86 (20,623)	35,59 (13,421)
Median	-	-	-	30,40	47,70	31,75
Min; Max	-	-	-	15,4; 93,2	30,0; 85,6	15,4; 59,7
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	-	-	-	3	7	7
Mittelwert (SD)	-	-	-	21,20 (18,519)	16,54 (11,463)	10,59 (3,870)
Median	-	-	-	15,10	12,60	9,00
Min; Max	-	-	-	6,5; 42,0	7,0; 38,6	6,5; 15,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
p-Wert ^b	–	–	–	0,1859	0,0088	0,0004
Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	40,00 (28,038)	59,10 (41,954)	40,81 (35,811)	45,65 (33,958)	60,64 (38,509)	41,39 (31,693)
Median	33,95	39,60	31,00	36,00	38,20	32,75
Min; Max	16,6; 75,5	15,9; 124,5	15,9; 124,5	16,9; 93,7	21,7; 116,8	16,9; 116,8
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	17,07 (18,091)	24,66 (29,777)	17,24 (26,528)	25,10 (20,774)	25,33 (26,503)	17,00 (23,237)
Median	20,80	13,20	11,40	30,70	12,60	6,30
Min; Max	-2,6; 33,0	-4,2; 69,9	-4,2; 69,9	2,1; 42,5	0,3; 64,1	0,3; 64,1
p-Wert ^b	0,2439	0,0710	0,1363	0,1714	0,0448	0,1011
Woche 60						
n	1	–	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	76,30 (NA)	–	44,23 (24,539)	46,65 (28,143)	59,76 (28,192)	44,20 (24,217)
Median	76,30	–	38,40	37,70	55,50	40,35
Min; Max	76,3; 76,3	–	17,4; 92,2	24,8; 86,4	19,0; 95,1	19,0; 95,1
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	1	–	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	21,60 (NA)	–	21,03 (17,528)	23,80 (17,874)	24,44 (17,661)	19,09 (17,609)
Median	21,60	–	11,20	33,00	33,20	17,80
Min; Max	21,6; 21,6	–	3,3; 49,4	3,2; 35,2	0,2; 42,4	0,2; 42,4
p-Wert ^b	NA	–	0,0192	0,1475	0,0106	0,0285
Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	56,78 (43,381)	58,97 (28,379)	42,03 (29,304)	54,45 (47,602)	63,07 (35,231)	43,95 (29,452)
Median	47,80	48,40	31,90	39,30	44,00	39,85
Min; Max	17,4; 114,1	23,4; 92,2	18,6; 105,1	16,2; 123,0	21,7; 111,4	16,2; 111,4
Veränderung von Baseline zu Woche 72						

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	39,17 (26,854)	24,53 (16,614)	17,26 (22,887)	37,07 (33,793)	27,76 (22,953)	20,03 (20,179)
Median	49,40	28,20	3,60	35,10	17,50	12,40
Min; Max	8,7; 59,4	3,3; 45,4	-1,5; 50,5	4,3; 71,8	2,9; 58,7	2,9; 58,7
p-Wert ^b	0,1274	0,0079	0,0931	0,1978	0,0186	0,0393
Woche 96						
n	4	7	7	4	7	8
Mittelwert (SD)	59,88 (47,552)	56,56 (35,180)	44,29 (32,776)	60,73 (45,820)	61,53 (36,620)	47,23 (32,942)
Median	46,10	34,00	31,20	46,75	44,10	37,95
Min; Max	22,5; 124,8	18,6; 105,1	16,6; 99,9	25,6; 123,8	18,1; 120,6	18,1; 120,6
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	3		7	3	7	7
Mittelwert (SD)	40,37 (35,268)	22,11 (22,238)	17,26 (22,887)	42,30 (36,003)	26,21 (24,879)	22,43 (27,111)
Median	49,60	13,70	3,60	51,80	23,10	9,40
Min; Max	1,4; 70,1	-1,5; 50,5	-1,5; 50,5	2,5; 72,6	-0,7; 67,9	-0,7; 67,9
p-Wert ^b	0,1859	0,0390	0,0931	0,1788	0,0317	0,0712
Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	49,98 (30,991)	49,55 (30,169)	44,29 (32,776)	45,88 (19,243)	51,45 (25,442)	43,64 (24,480)
Median	51,00	40,90	31,20	48,40	47,20	35,00
Min; Max	16,6; 81,3	17,2; 99,9	16,6; 99,9	21,7; 65,0	24,9; 88,8	21,7; 88,8
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	3	6	6	3	6	6
Mittelwert (SD)	25,50 (35,642)	14,43 (17,540)	20,00 (28,576)	17,77 (29,528)	15,52 (12,376)	17,02 (21,708)
Median	16,10	8,70	8,60	5,80	12,25	7,70
Min; Max	-4,5; 64,9	-2,9; 45,3	-4,5; 64,9	3,9; 51,4	3,1; 36,1	-3,9; 51,4
p-Wert ^b	0,3410	0,0999	0,1471	0,4068	0,0278	0,1129
Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Mittelwert (SD)	65,75 (49,144)	56,90 (28,669)	60,00 (34,062)	63,60 (40,729)	65,28 (34,877)	65,00 (36,130)
Median	65,75	56,00	48,60	63,60	63,60	52,90
Min; Max	31,0; 100,5	27,7; 103,6	27,7; 103,6	34,8; 92,4	34,7; 122,3	34,7; 122,3
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	1	5	5	1	5	5
Mittelwert (SD)	84,10 (NA)	21,76 (17,542)	36,22 (31,514)	78,80 (NA)	29,44 (24,476)	41,32 (31,726)
Median	84,10	11,80	29,80	78,80	19,40	34,60
Min; Max	84,1; 84,1	7,6; 49,0	7,6; 84,1	78,8; 78,8	7,7; 69,6	7,7; 78,8
p-Wert ^b	NA	0,0501	0,0620	NA	0,0547	0,0436
Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	37,83 (29,369)	63,18 (33,159)	45,18 (35,251)	43,93 (23,285)	75,02 (39,560)	55,16 (42,079)
Median	26,40	43,10	34,90	31,40	58,90	31,40
Min; Max	15,9; 71,2	34,9; 105,6	15,9; 105,6	29,6; 70,8	28,9; 127,0	28,9; 127,0
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	2	5	4	2	5	4
Mittelwert (SD)	5,65 (15,344)	24,26 (24,428)	18,30 (23,565)	11,80 (11,031)	35,72 (29,963)	28,38 (32,268)
Median	5,65	14,70	13,70	11,80	27,30	17,60
Min; Max	-5,2; 16,5	-5,3; 51,0	-5,2; 51,0	4,0; 19,6	7,9; 74,3	4,0; 74,3
p-Wert ^b	0,6944	0,0905	0,2182	0,3718	0,0561	0,1769
Woche 192						
n	3	5	7	3	5	7
Mittelwert (SD)	53,33 (26,043)	64,72 (40,361)	60,43 (36,778)	59,43 (28,409)	64,02 (26,497)	59,80 (26,179)
Median	43,80	52,10	48,50	44,40	60,20	44,40
Min; Max	33,4 / 82,8	28,6; 133,8	28,6; 133,8	41,7; 92,2	38,2; 100,8	38,2; 100,8
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	39,35 (38,254)	29,38 (28,396)	35,03 (30,001)	47,35 (44,194)	27,62 (14,612)	33,33 (25,935)

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Median	39,35	21,70	21,90	47,35	28,60	24,00
Min; Max	12,3; 66,4	8,5; 79,2	8,5; 79,2	16,1; 78,6	9,2; 48,1	9,2; 78,6
p-Wert ^b	0,3834	0,0817	0,0354	0,3714	0,0134	0,0254
Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	60,58 (34,201)	56,71 (38,492)	56,63 (41,202)	74,45 (34,138)	62,03 (30,439)	64,39 (35,341)
Median	52,60	46,00	39,15	74,35	53,90	53,25
Min; Max	29,6; 107,5	26,8; 134,9	26,8; 134,9	34,7; 114,4	33,2; 123,9	33,2; 123,9
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	36,00 (47,718)	22,27 (27,647)	31,67 (37,234)	48,57 (47,164)	26,71 (21,282)	36,89 (35,057)
Median	8,50	9,80	9,80	35,80	21,90	21,90
Min; Max	8,4; 91,1	0,8; 80,3	6,7; 91,1	9,1; 100,8	6,9; 71,2	9,1; 100,8
p-Wert ^b	0,3214	0,0771	0,0654	0,2164	0,0160	0,0318
Woche 240						
n	3	7	8	3	7	8
Mittelwert (SD)	53,70 (36,827)	60,86 (35,632)	59,34 (35,241)	57,50 (39,219)	69,03 (33,444)	64,54 (37,168)
Median	33,70	45,30	40,25	38,50	56,40	47,30
Min; Max	31,2; 96,2	26,8; 117,9	28,7; 117,9	31,4; 102,6	32,7; 121,2	31,4; 121,2
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	2	7	7	2	7	7
Mittelwert (SD)	46,20 (47,518)	26,41 (29,744)	36,33 (30,079)	50,95 (53,811)	33,71 (25,453)	41,39 (32,526)
Median	46,20	15,00	15,00	50,95	24,50	24,50
Min; Max	12,6; 79,8	-18,4; 63,3	8,6; 79,8	12,9; 89,0	9,4; 68,5	11,7; 89,0
p-Wert ^b	0,4003	0,0571	0,0187	0,4084	0,0128	0,0151
Woche 264						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	47,93 (25,869)	68,01 (41,075)	64,03 (41,340)	49,65 (19,499)	76,00 (38,074)	68,71 (40,062)
Median	51,10	60,80	52,75	51,55	65,80	57,20

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Min; Max	17,6; 71,9	28,0; 141,7	17,6; 141,7	28,7; 66,8	43,8; 143,6	28,7; 143,6
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	21,37 (30,572)	33,57 (36,891)	41,09 (33,566)	23,60 (25,461)	40,69 (33,042)	45,30 (31,699)
Median	12,10	23,10	31,80	15,60	27,70	36,60
Min; Max	-3,5; 55,5	-17,2; 87,1	-3,5; 87,1	3,1; 52,1	1,3; 90,9	3,1; 90,9
p-Wert ^b	0,3497	0,0527	0,0177	0,2496	0,0173	0,0092
Woche 288						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	46,50 (17,892)	64,51 (17,526)	57,08 (21,883)	49,28 (15,839)	72,94 (26,024)	59,90 (26,225)
Median	47,65	64,80	58,25	55,30	67,00	53,50
Min; Max	23,5; 67,2	38,4; 95,3	23,5; 95,3	26,1; 60,4	50,4; 118,1	26,1; 118,1
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	15,50 (30,907)	30,07 (9,897)	31,44 (16,327)	18,17 (23,472)	37,63 (15,672)	33,11 (19,853)
Median	2,40	31,60	34,40	9,20	32,00	32,00
Min; Max	-6,7; 50,8	17,7; 42,0	2,4; 50,8	0,5; 44,8	22,4; 65,4	0,5; 65,4
p-Wert ^b	0,4766	0,0002	0,0022	0,3120	0,0007	0,0045
Woche 312						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	39,50 (26,022)	56,47 (16,856)	46,94 (22,458)	58,65 (52,821)	64,02 (17,731)	51,42 (22,440)
Median	39,50	56,70	43,80	58,65	65,35	53,90
Min; Max	21,1; 57,9	32,6; 78,5	21,1; 78,5	21,3; 96,0	37,0; 88,0	21,3; 74,5
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	1,60 (2,263)	25,38 (15,130)	23,30 (19,455)	20,25 (34,719)	31,60 (12,945)	25,64 (19,140)
Median	1,60	24,95	23,60	20,25	35,85	32,90
Min; Max	0,0; 3,2	9,5; 52,1	0,0; 52,1	-4,3; 44,8	13,3; 43,8	-4,3; 42,6
p-Wert ^b	0,5000	0,0093	0,0553	0,5609	0,0019	0,0401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Linke Hüfte			Rechte Hüfte		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Woche 336						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	49,25 (39,810)	56,83 (13,279)	51,52 (22,180)	56,70 (42,851)	62,10 (14,118)	55,64 (22,606)
Median	49,25	55,05	55,90	56,70	63,50	64,10
Min; Max	21,1; 77,4	40,7; 80,6	21,1; 80,6	26,4; 87,0	38,8; 82,4	26,4; 82,4
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	11,35 (16,051)	25,75 (18,378)	27,88 (20,338)	18,30 (24,749)	29,68 (15,361)	29,86 (19,802)
Median	11,35	23,05	25,50	18,30	27,45	34,90
Min; Max	0,0; 22,7	5,1; 54,2	0,0; 54,2	0,8; 35,8	13,7; 50,5	0,8; 50,5
p-Wert ^b	0,5000	0,0186	0,0375	0,4858	0,0052	0,0280
Letzte Messung						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	53,25 (24,812)	62,33 (18,930)	58,43 (23,197)	56,00 (24,882)	70,10 (24,781)	63,36 (27,999)
Median	57,25	55,90	57,60	55,30	64,10	61,25
Min; Max	21,1; 77,4	40,7; 95,3	21,1; 95,3	26,4; 87,0	38,8; 118,1	26,4; 118,1
Veränderung von Baseline zur letzten Messung						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	24,50 (25,448)	27,89 (17,702)	32,99 (18,982)	27,13 (23,245)	34,79 (19,465)	37,07 (21,177)
Median	22,70	25,50	39,10	35,80	34,90	43,10
Min; Max	0,0; 50,8	5,1; 54,2	0,0; 54,2	0,8; 44,8	13,7; 65,4	0,8; 65,4
p-Wert ^b	0,2373	0,0059	0,0037	0,1806	0,0032	0,0036
<p>Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Die Referenzwerte für 5- bis 15-jährige Patienten wurden (105) entnommen. Die Referenzwerte für Patienten ab 16 Jahren stammen aus (176) und (177).</p> <p>^a Baseline war definiert als der Wert zum Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.</p>						

Tabelle 4-284: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung zu Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) des linken und rechten Knies der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Baseline ^a						
n	5	7	8	5	7	8
Mittelwert (SD)	36,54 (15,988)	43,89 (22,564)	35,93 (16,014)	37,42 (15,901)	47,21 (25,068)	37,48 (16,964)
Median	28,00	37,00	26,85	30,70	44,40	29,65
Min; Max	20,4; 54,7	23,2; 84,7	20,4; 58,2	20,4; 55,0	22,7; 92,4	20,4; 64,8
Woche 12						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	43,28 (17,469)	56,89 (24,620)	44,90 (18,267)	47,48 (12,487)	65,27 (23,983)	51,55 (15,383)
Median	47,95	56,50	40,25	51,85	68,00	51,85
Min; Max	20,0; 57,2	31,6; 99,4	20,0; 77,6	29,2; 57,0	36,1; 109,4	29,2; 73,5
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	4,60 (5,766)	13,00 (5,390)	8,98 (6,430)	7,53 (9,102)	18,06 (6,733)	14,08 (9,163)
Median	2,95	13,90	8,90	6,05	17,00	15,00
Min; Max	-0,4; 12,9	5,7; 19,5	-0,4; 19,4	1,6; 19,6	8,7; 29,4	-1,6; 29,4
p-Wert ^b	0,2089	0,0007	0,0055	0,1968	0,0004	0,0034
Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	64,98 (25,421)	68,73 (33,089)	53,90 (17,636)	67,98 (28,323)	72,81 (34,063)	56,46 (16,349)
Median	67,30	68,90	55,65	69,00	72,10	57,15
Min; Max	32,2; 93,1	35,8; 129,5	32,2; 73,9	32,7; 101,2	41,7; 138,8	32,7; 74,3
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	26,30 (19,755)	24,84 (16,299)	17,98 (12,624)	28,03 (20,352)	25,60 (14,930)	18,99 (11,622)
Median	26,05	21,80	12,20	27,95	21,50	17,00

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Min; Max	7,0; 46,1	10,7; 50,2	7,0; 46,1	8,7; 47,5	7,3; 46,4	7,3; 43,6
p-Wert ^b	0,0762	0,0069	0,0050	0,0705	0,0039	0,0024
Woche 36						
n	–	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	–	–	–	63,05 (28,022)	82,91 (35,258)	59,44 (19,771)
Median	–	–	–	51,55	86,50	52,15
Min; Max	–	–	–	44,9; 104,2	37,6; 127,8	37,6; 89,6
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	–	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	–	–	–	23,10 (24,972)	35,70 (21,940)	21,96 (15,307)
Median	–	–	–	26,00	35,40	23,50
Min; Max	–	–	–	10,1; 50,5	14,9; 80,7	–10,1; 38,3
p-Wert ^b	–	–	–	0,1614	0,0051	0,0048
Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	59,55 (23,199)	84,03 (34,824)	61,29 (22,835)	68,90 (27,526)	89,90 (36,061)	68,38 (26,139)
Median	56,35	74,20	55,65	63,30	86,90	63,30
Min; Max	34,7; 90,8	49,4; 138,0	34,7; 111,1	43,2; 105,8	46,0; 141,6	43,2; 120,4
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	20,88 (16,167)	40,14 (20,494)	25,36 (16,709)	28,95 (23,616)	42,69 (23,850)	30,90 (24,054)
Median	21,95	30,00	26,20	32,55	49,20	25,15
Min; Max	1,6; 38,0	16,0; 70,3	1,6; 59,0	–1,4; 52,1	8,9; 68,9	–1,4; 68,9
p-Wert ^b	0,0816	0,0020	0,0036	0,0915	0,0032	0,0084
Woche 60						
n	1	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	106,10 (NA)	–	–	71,98 (19,694)	88,27 (30,557)	71,39 (20,730)
Median	106,10	–	–	74,10	83,60	71,15
Min; Max	106,1; 106,1	–	–	48,2; 91,5	50,7; 134,0	48,2; 107,8

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	1	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	53,30 (NA)	–	–	32,03 (18,721)	41,06 (18,633)	33,91 (18,814)
Median	53,30	–	–	32,80	41,60	28,05
Min; Max	53,3; 53,3	–	–	8,9; 53,6	13,6; 64,8	8,9; 56,3
p-Wert ^b	NA	–	–	0,0418	0,0011	0,0014
Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	74,08 (32,344)	95,44 (36,218)	73,28 (26,912)	80,73 (39,360)	100,81 (38,381)	77,60 (30,439)
Median	74,30	96,60	67,40	74,90	112,00	68,35
Min; Max	36,1; 111,6	52,6; 152,1	36,1; 120,5	40,7; 132,4	51,8; 154,8	40,7; 129,8
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	35,40 (27,624)	51,56 (19,186)	37,35 (20,532)	40,78 (32,737)	53,60 (19,108)	40,13 (22,016)
Median	37,25	45,60	36,30	38,45	47,20	41,00
Min; Max	7,6; 59,5	29,4; 77,5	7,6; 68,4	7,5; 78,7	29,1; 78,3	7,5; 78,3
p-Wert ^b	0,0830	0,0004	0,0013	0,0884	0,0003	0,0013
Woche 96						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	81,68 (41,731)	81,83 (38,799)	68,30 (29,951)	78,00 (32,644)	87,47 (38,222)	72,00 (27,525)
Median	85,90	71,00	58,65	77,30	81,00	61,20
Min; Max	32,1; 122,8	48,2; 151,3	32,1; 117,5	43,7; 113,7	50,9; 153,6	43,7; 122,0
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	43,00 (38,380)	37,94 (21,010)	32,38 (26,876)	38,05 (30,019)	40,26 (19,016)	34,53 (23,263)
Median	40,85	28,40	25,20	41,65	36,60	24,40
Min; Max	8,4; 81,9	12,8; 66,6	8,4; 81,9	3,0; 65,9	23,0; 70,5	3,0; 70,5
p-Wert ^b	0,1109	0,0031	0,0113	0,0850	0,0014	0,0040
Woche 120						

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	n	4	6	7	4	6
Mittelwert (SD)	75,80 (28,566)	97,05 (30,935)	76,49 (27,369)	78,60 (26,693)	104,07 (34,242)	82,39 (30,841)
Median	74,00	97,40	81,40	79,70	109,80	81,70
Min; Max	51,1; 104,1	51,0; 132,7	51,0; 122,4	50,8; 104,2	52,4; 135,5	50,8; 135,2
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	37,13 (31,404)	50,33 (29,390)	39,27 (27,651)	38,65 (32,103)	53,75 (26,154)	43,64 (30,601)
Median	41,00	43,40	30,70	42,65	51,05	40,50
Min; Max	3,4; 69,9	23,3; 95,7	-3,4; 70,3	4,2; 73,5	26,3; 83,7	-4,2; 83,7
p-Wert ^b	0,0990	0,0085	0,0094	0,0952	0,0040	0,0093
Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	70,25 (24,961)	113,84 (31,961)	95,67 (34,784)	62,50 (21,637)	128,90 (40,507)	98,92 (40,588)
Median	70,25	132,30	85,45	62,50	135,70	87,40
Min; Max	52,6; 87,9	75,4; 142,8	52,6; 142,8	47,2; 77,8	85,5; 176,0	47,2; 158,0
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	46,65 (20,435)	74,36 (20,858)	61,07 (20,203)	36,95 (14,354)	86,50 (31,423)	62,47 (26,707)
Median	46,65	74,10	60,45	36,95	70,90	61,75
Min; Max	32,2; 61,1	48,5; 98,7	32,2; 90,7	26,8; 47,1	56,9; 131,6	26,8; 106,5
p-Wert ^b	0,1912	0,0013	0,0007	0,1707	0,0035	0,0023
Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	89,20 (57,677)	131,82 (50,703)	84,64 (39,486)	89,60 (53,053)	133,36 (47,013)	88,50 (41,683)
Median	56,00	150,30	69,60	64,90	157,00	69,10
Min; Max	55,8; 155,8	69,6; 195,2	55,8; 150,3	53,4; 150,5	69,1; 175,2	53,4; 157,0
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert	46,57	86,66	48,80	46,57	84,76	52,18

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	(SD)	(51,828)	(44,359)	(35,910)	(45,010)	(31,117)
Median	35,60	67,80	44,50	33,00	82,80	43,00
Min; Max	1,1; 103,0	44,5; 158,2	1,1; 98,2	9,9; 96,8	43,0; 123,0	9,9; 105,5
p-Wert ^b	0,2599	0,0120	0,0384	0,2150	0,0037	0,0335
Woche 192						
n	3	5	7	3	5	7
Mittelwert (SD)	75,63 (47,591)	132,34 (51,916)	98,77 (46,302)	86,97 (55,680)	134,96 (47,056)	110,13 (52,854)
Median	64,20	113,40	97,50	61,70	122,00	101,80
Min; Max	34,8; 127,9	77,1; 197,2	34,8; 176,5	48,4; 150,8	85,8; 200,4	48,4; 200,4
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	3	5	7	3	5	7
Mittelwert (SD)	41,67 (60,528)	83,32 (33,004)	61,30 (45,905)	51,60 (63,975)	82,96 (37,459)	71,03 (51,057)
Median	43,80	70,60	55,20	41,30	72,40	63,10
Min; Max	19,9; 101,1	53,9; 124,4	-19,9; 124,4	6,6; 120,1	57,2; 148,9	-6,6; 148,9
p-Wert ^b	0,3554	0,0048	0,0123	0,2972	0,0077	0,0103
Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	99,25 (45,112)	109,87 (50,684)	87,48 (40,105)	86,30 (74,464)	114,97 (59,412)	83,85 (58,735)
Median	100,30	119,60	71,70	92,15	119,00	70,45
Min; Max	48,8; 147,6	45,6; 173,1	45,6; 154,2	0,0; 160,9	42,3; 199,1	0,0; 184,3
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	60,58 (48,425)	65,99 (39,945)	51,55 (36,423)	46,35 (68,490)	67,76 (53,526)	46,38 (51,612)
Median	75,00	60,90	48,05	49,30	44,60	43,10
Min; Max	-5,9; 98,2	22,4; 136,1	-5,9; 102,1	20,4; 107,2	19,6; 154,7	-20,4; 132,8
p-Wert ^b	0,0876	0,0047	0,0052	0,2689	0,0154	0,0386
Woche 240						
n	3	7	8	3	7	8
Mittelwert (SD)	74,40 (46,315)	129,97 (55,973)	107,00 (63,073)	92,50 (54,975)	134,77 (66,717)	118,95 (71,799)

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Median	67,70	130,20	96,45	90,60	131,20	108,95
Min; Max	31,8; 123,7	46,8; 199,1	31,8; 199,1	38,5; 148,4	44,2; 224,9	38,5; 224,9
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	3	7	8	3	7	8
Mittelwert (SD)	40,43 (60,194)	86,09 (44,006)	71,08 (56,933)	57,13 (68,048)	87,56 (55,924)	81,48 (64,092)
Median	47,30	84,90	70,45	70,20	86,80	84,45
Min; Max	-22,9; 96,9	23,6; 147,0	-22,9; 147,0	-16,5; 117,7	21,5; 160,1	-16,5; 160,1
p-Wert ^b	0,3647	0,0021	0,0096	0,2831	0,0061	0,0088
Woche 264						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	77,15 (54,569)	129,07 (49,055)	94,75 (57,554)	78,95 (50,065)	132,74 (58,033)	98,04 (63,321)
Median	58,70	144,90	74,65	61,30	142,80	74,45
Min; Max	34,3; 156,9	49,4; 200,8	34,3; 200,8	42,1; 151,1	49,0; 221,7	42,1; 221,7
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	38,48 (47,869)	85,19 (39,405)	58,83 (50,732)	39,00 (47,529)	85,53 (45,422)	60,56 (56,566)
Median	25,55	86,70	51,90	35,75	89,80	51,20
Min; Max	-1,3; 104,1	26,2; 148,7	-1,3; 148,7	12,9; 97,4	26,3; 170,2	-12,9; 170,2
p-Wert ^b	0,2063	0,0012	0,0135	0,1993	0,0025	0,0192
Woche 288						
n	2	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	103,70 (103,379)	135,67 (47,542)	96,76 (60,727)	76,88 (51,218)	139,59 (50,700)	98,28 (56,069)
Median	103,70	153,00	86,90	66,30	155,80	94,45
Min; Max	30,6; 176,8	50,6; 199,7	25,3; 199,7	28,0; 146,9	50,4; 194,4	28,0; 190,4
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	2	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	49,95 (104,723)	91,79 (35,955)	60,84 (55,216)	36,93 (51,521)	92,37 (40,003)	60,80 (50,427)
Median	49,95	93,30	64,15	40,75	91,10	71,20
Min; Max	-24,1; 124,0	27,4; 141,5	-29,4; 141,5	27,0; 93,2	27,7; 150,0	-27,0; 125,6

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
p-Wert ^b	0,6222	0,0005	0,0169	0,2472	0,0009	0,0113
Woche 312						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	103,70 (103,379)	119,00 (46,398)	97,32 (62,038)	111,60 (98,146)	123,07 (42,679)	100,32 (54,931)
Median	103,70	129,00	102,60	111,60	134,70	107,10
Min; Max	30,6; 176,8	37,6; 160,0	30,6; 160,0	42,2; 181,0	46,1; 161,3	42,2; 161,3
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	49,95 (104,723)	76,48 (46,588)	59,70 (63,151)	57,25 (99,066)	76,57 (39,810)	60,88 (53,802)
Median	49,95	89,65	77,50	57,25	88,75	81,00
Min; Max	24,1; 124,0	14,4; 128,9	-24,1; 128,9	-12,8; 127,3	23,4; 116,3	-12,8; 116,3
p-Wert ^b	0,6222	0,0101	0,1020	0,5638	0,0053	0,0646
Woche 336						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	83,55 (89,873)	125,73 (43,830)	95,48 (61,587)	86,30 (85,701)	129,38 (49,786)	96,00 (62,213)
Median	83,55	135,00	100,60	86,30	146,70	87,80
Min; Max	20,0; 147,1	55,2; 148,6	20,0; 180,0	25,7; 146,9	50,5; 176,9	25,7; 176,9
Veränderung von Baseline zu Woche 336						
n	2	6	5	2	6	5
Mittelwert (SD)	29,80 (91,217)	83,22 (33,078)	57,86 (61,222)	31,95 (86,621)	82,88 (37,876)	56,56 (59,623)
Median	29,80	85,10	75,50	31,95	86,20	61,70
Min; Max	-34,7; 94,3	32,0; 121,8	-34,7; 121,8	29,3; 93,2	27,8; 123,3	-29,3; 112,1
p-Wert ^b	0,7245	0,0016	0,1021	0,6939	0,0030	0,1012
Letzte Messung						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	69,50 (54,812)	130,29 (41,785)	93,24 (56,495)	76,30 (51,957)	133,16 (46,532)	96,05 (55,001)
Median	55,45	148,40	82,30	66,30	154,30	83,70
Min; Max	20,0; 147,1	55,2; 180,0	20,0; 180,0	25,7; 146,9	50,5; 176,9	25,7; 176,9
Veränderung von Baseline zur letzten Messung						

Erwartbare Prozent	Linkes Knie			Rechtes Knie		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	30,83 (53,544)	86,40 (31,348)	57,31 (51,947)	36,35 (52,477)	85,94 (35,511)	58,58 (50,210)
Median	31,85	94,70	59,55	40,75	104,30	60,45
Min; Max	-34,7; 94,3	32,0; 121,8	-34,7; 121,8	-29,3; 93,2	27,8; 123,3	-29,3; 112,1
p-Wert ^b	0,3330	0,0003	0,0168	0,2600	0,0007	0,0131
<p>Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Die Referenzwerte für 5- bis 15-jährige Patienten wurden (105) entnommen. Die Referenzwerte für Patienten ab 16 Jahren stammen aus (176).</p> <p>^a Baseline war definiert als der Wert zum Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.</p>						

Tabelle 4-285: Ergebnisse der HHD-Messung: Tatsächliche Werte und Veränderung zu Baseline der erwartbaren Prozent (Kraft) der linken und rechten Hand der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Baseline ^a						
n	5	8	9	5	8	9
Mittelwert (SD)	47,06 (30,591)	65,83 (15,854)	54,37 (22,682)	59,10 (53,712)	64,75 (22,240)	55,81 (28,111)
Median	36,30	68,65	51,10	33,80	62,00	47,10
Min; Max	22,7; 98,2	45,0; 86,2	22,7; 86,2	20,8; 149,2	40,3; 105,3	20,8; 105,3
Woche 12						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	56,95 (32,376)	83,51 (26,491)	62,69 (27,191)	60,50 (36,930)	85,19 (21,877)	68,58 (31,036)
Median	57,20	92,30	63,45	58,15	90,70	65,65
Min; Max	22,7; 90,7	45,4; 115,9	22,7; 99,8	23,9; 101,8	60,5; 119,4	23,9; 119,4

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Veränderung von Baseline zu Woche 12					
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	7,20 (14,688)	15,69 (22,553)	8,00 (14,714)	-4,93 (29,066)	17,73 (16,350)	11,51 (13,333)
Median	4,90	13,60	8,75	6,55	20,70	13,85
Min; Max	7,5; 26,5	-16,4; 50,4	-16,4; 26,5	-47,4; 14,6	-8,1; 37,0	-8,1; 31,9
p-Wert ^b	0,3992	0,1154	0,1680	0,7570	0,0285	0,0446
Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	66,78 (24,213)	81,20 (19,896)	68,46 (20,266)	64,48 (26,701)	82,84 (21,408)	69,66 (25,313)
Median	58,65	79,70	65,20	59,55	84,70	75,30
Min; Max	49,0; 100,8	52,9; 109,6	49,0; 109,6	41,6; 97,2	43,7; 114,2	41,6; 114,2
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	17,03 (10,597)	13,37 (18,680)	13,78 (16,413)	-0,95 (34,570)	15,39 (20,705)	12,60 (18,043)
Median	19,15	13,60	19,15	13,70	22,70	20,35
Min; Max	2,6; 27,2	-8,8; 35,3	-8,8; 34,7	-52,0; 20,8	-26,6; 32,4	-26,6; 28,2
p-Wert ^b	0,0488	0,1071	0,0493	0,9596	0,0969	0,0888
Woche 36						
n	–	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	–	–	–	60,78 (49,422)	93,59 (24,837)	68,96 (35,247)
Median	–	–	–	45,30	103,50	64,80
Min; Max	–	–	–	22,9; 129,6	53,8; 117,6	22,9; 117,6
Veränderung von Baseline zu Woche 36						
n	–	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	–	–	–	-4,65 (10,455)	26,13 (14,980)	11,90 (12,459)
Median	–	–	–	-1,00	26,90	9,20
Min; Max	–	–	–	-19,6; 3,0	4,9; 45,4	-4,1; 30,1
p-Wert ^b	–	–	–	0,4392	0,0036	0,0306
Woche 48						

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	n	4	7	8	4	7
Mittelwert (SD)	67,93 (35,263)	87,60 (28,500)	70,35 (30,097)	60,25 (26,942)	91,21 (25,947)	70,78 (28,414)
Median	68,15	95,30	77,80	57,65	94,50	66,75
Min; Max	26,5; 108,9	32,8; 117,9	26,5; 109,6	30,2; 95,5	51,4; 123,3	30,2; 121,0
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	18,18 (12,947)	19,77 (27,756)	15,66 (23,437)	-5,18 (36,556)	23,76 (27,189)	13,71 (22,138)
Median	19,45	22,70	13,60	-0,40	26,50	18,40
Min; Max	3,8; 30,0	-16,3; 57,0	-16,3; 57,0	-53,7; 33,8	-26,6; 63,1	-26,6; 33,8
p-Wert ^b	0,0674	0,1085	0,1006	0,7955	0,0601	0,1232
Woche 60						
n	1	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	90,70 (NA)	–	–	63,33 (16,932)	89,34 (26,123)	71,20 (22,742)
Median	90,70	–	–	66,70	85,00	71,85
Min; Max	90,7; 90,7	–	–	40,3; 79,6	48,4; 118,1	40,3; 114,2
Veränderung von Baseline zu Woche 60						
n	1	–	–	4	7	8
Mittelwert (SD)	-7,50 (NA)	–	–	-2,10 (47,656)	21,89 (25,405)	14,14 (18,830)
Median	-7,50	–	–	9,95	26,70	12,50
Min; Max	-7,5; -7,5	–	–	-69,6; 41,3	-20,3; 51,2	-20,3; 41,3
p-Wert ^b	NA	–	–	0,9353	0,0629	0,0713
Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	59,00 (24,339)	92,91 (28,099)	69,98 (26,694)	67,58 (23,278)	94,43 (24,996)	73,10 (20,248)
Median	53,50	99,10	74,15	61,90	86,00	76,50
Min; Max	38,3; 90,7	42,8; 136,1	38,3; 104,0	47,0; 99,5	54,4; 127,6	47,0; 105,8
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert	9,25	25,09	15,29	2,15	26,97	16,04

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	(SD)	(23,872)	(29,364)	(23,846)	(43,018)	(27,727)
Median	5,70	14,50	12,80	4,75	20,60	19,45
Min; Max	-12,8; 38,4	-6,3; 70,6	-12,8; 59,0	-49,7; 48,8	-19,3; 59,6	-19,3; 48,8
p-Wert ^b	0,4948	0,0645	0,1127	0,9267	0,0421	0,0888
Woche 96						
n	4	7	8	4	6	7
Mittelwert (SD)	63,70 (43,046)	80,10 (20,573)	66,35 (29,344)	65,53 (32,807)	87,65 (30,622)	70,27 (34,215)
Median	57,45	85,60	74,55	58,95	84,50	63,70
Min; Max	22,7; 117,2	41,5; 100,8	22,7; 100,8	33,3; 110,9	38,6; 133,1	33,3; 133,1
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	7	8	4	6	7
Mittelwert (SD)	13,95 (29,046)	12,27 (17,436)	11,66 (23,596)	0,10 (34,547)	26,50 (16,541)	20,10 (23,089)
Median	9,50	10,70	5,35	-2,10	28,50	20,60
Min; Max	-15,3; 52,1	-7,6; 40,6	-15,3; 52,1	-38,3; 42,9	-1,7; 45,6	-13,6; 45,6
p-Wert ^b	0,4076	0,1119	0,2048	0,9957	0,0111	0,0608
Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	69,50 (50,275)	107,35 (33,271)	73,14 (35,017)	70,35 (43,982)	95,45 (29,512)	67,80 (26,732)
Median	49,55	115,95	57,50	55,30	101,65	62,20
Min; Max	35,3; 143,6	54,4; 151,2	35,3; 121,0	36,4; 134,4	50,7; 127,7	36,4; 113,4
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	19,75 (17,453)	40,18 (26,097)	20,90 (14,610)	4,93 (18,230)	27,38 (34,966)	11,70 (24,264)
Median	13,60	38,50	14,60	5,00	34,35	15,60
Min; Max	6,4; 45,4	5,3; 85,7	5,3; 40,6	-14,8; 24,5	-31,7; 67,5	-31,7; 42,8
p-Wert ^b	0,1086	0,0130	0,0091	0,6265	0,1132	0,2492
Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	49,50 (14,991)	102,60 (21,533)	85,20 (34,348)	58,60 (18,102)	95,04 (23,769)	78,57 (24,253)

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Median	49,50	107,90	87,30	58,60	83,20	75,20
Min; Max	38,9; 60,1	66,7; 121,0	38,9; 121,0	45,8; 71,4	73,6; 121,0	45,8; 120,6
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	24,65 (11,950)	31,98 (6,239)	28,98 (8,259)	36,25 (20,294)	22,26 (33,831)	20,50 (27,848)
Median	24,65	35,30	31,75	36,25	29,70	25,80
Min; Max	16,2; 33,1	21,7; 36,4	16,2; 36,4	21,9; 50,6	-31,7; 60,8	-31,7; 50,6
p-Wert ^b	0,2102	0,0003	0,0004	0,2400	0,2152	0,1312
Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	51,63 (43,573)	91,84 (27,661)	66,00 (44,769)	64,13 (62,843)	91,30 (35,547)	63,88 (45,169)
Median	36,30	103,30	49,00	36,20	93,60	41,60
Min; Max	17,8; 100,8	49,0; 116,6	17,8; 116,6	20,1; 136,1	41,6; 127,9	20,1; 127,9
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	-5,70 (24,527)	22,80 (17,964)	9,82 (28,364)	-16,17 (30,117)	27,34 (25,003)	7,22 (34,234)
Median	2,60	30,40	13,60	-13,10	29,80	12,30
Min; Max	-33,3; 13,6	-0,1; 38,5	-33,3; 38,5	-47,7; 12,3	1,3; 60,8	-47,7; 40,4
p-Wert ^b	0,7262	0,0470	0,4821	0,4507	0,0708	0,6618
Woche 192						
n	4	6	8	4	6	8
Mittelwert (SD)	67,80 (23,210)	83,90 (20,649)	77,55 (21,535)	79,98 (31,685)	80,28 (24,551)	78,78 (22,223)
Median	61,90	90,55	76,40	77,60	83,70	77,60
Min; Max	46,6; 100,8	53,4; 103,0	46,6; 103,0	43,7; 121,0	50,4; 106,3	43,7; 106,3
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	6	8	4	6	8
Mittelwert (SD)	18,05 (15,425)	15,68 (21,435)	22,86 (13,273)	14,55 (34,544)	11,62 (34,061)	21,71 (29,666)
Median	16,35	15,70	20,35	15,25	9,95	16,80
Min; Max	2,6; 36,9	-19,2; 43,9	7,6; 43,9	-28,2; 55,9	-31,5; 59,2	-31,5; 59,2

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	p-Wert ^b	0,1012	0,1331	0,0018	0,4614	0,4416
Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	57,80 (22,424)	92,57 (24,190)	70,18 (26,567)	67,43 (22,493)	86,31 (23,548)	74,00 (26,308)
Median	48,75	97,00	70,15	65,80	94,10	69,95
Min; Max	43,0; 90,7	42,9; 116,6	42,9; 102,2	41,6; 96,5	39,5; 111,0	39,5; 111,0
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	8,05 (18,417)	24,74 (19,875)	15,49 (16,516)	2,00 (41,360)	18,86 (27,597)	16,94 (27,722)
Median	6,95	20,10	18,05	7,70	23,50	20,60
Min; Max	-8,1; 26,4	-6,2; 51,1	-8,1; 41,9	-52,7; 45,3	-31,5; 53,3	-31,5; 53,3
p-Wert ^b	0,4464	0,0165	0,0328	0,9291	0,1206	0,1276
Woche 240						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	74,83 (29,332)	74,07 (23,994)	74,00 (22,105)	73,43 (28,225)	71,33 (23,885)	72,61 (22,860)
Median	65,60	80,50	76,95	72,80	68,30	72,80
Min; Max	51,5; 116,6	42,9; 104,0	42,9; 104,0	39,5; 108,6	47,1; 112,9	39,5; 112,9
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	25,08 (5,742)	6,24 (21,709)	19,31 (16,161)	8,00 (37,859)	3,87 (22,953)	15,55 (23,540)
Median	25,55	-2,80	25,55	10,65	4,50	11,20
Min; Max	18,4; 30,8	-23,0; 35,5	-6,2; 35,5	-40,6; 51,3	-24,7; 39,8	-24,7; 51,3
p-Wert ^b	0,0032	0,4756	0,0118	0,7010	0,6711	0,1039
Woche 264						
n	4	7	8	3	7	8
Mittelwert (SD)	66,08 (23,596)	95,67 (21,102)	73,93 (18,220)	55,47 (5,705)	83,34 (24,086)	69,54 (18,591)
Median	61,65	91,90	75,15	58,30	84,80	63,75
Min; Max	42,9; 98,1	70,7; 134,9	42,9; 93,5	48,9; 59,2	50,1; 124,8	48,9; 96,0
Veränderung von Baseline zu Woche 264						

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
n	4	7	8	3	7	8
Mittelwert (SD)	16,33 (18,297)	27,84 (21,785)	19,24 (13,085)	17,97 (23,841)	15,89 (26,552)	12,48 (19,578)
Median	12,45	21,60	18,95	25,00	8,50	9,15
Min; Max	-0,1; 40,5	5,7; 69,4	4,7; 40,5	-8,6; 37,5	-14,6; 64,6	-14,6; 37,7
p-Wert ^b	0,1724	0,0148	0,0042	0,3218	0,1645	0,1145
Woche 288						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	60,15 (25,796)	89,00 (34,928)	66,19 (30,880)	66,65 (26,494)	82,07 (27,303)	67,30 (24,897)
Median	50,45	91,50	58,90	60,60	85,80	60,75
Min; Max	41,6; 98,1	31,9; 126,9	31,9; 126,9	41,4; 104,0	37,3; 112,9	37,3; 107,7
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	10,40 (17,997)	21,17 (38,746)	11,50 (32,877)	1,23 (36,334)	14,61 (40,348)	10,24 (36,358)
Median	12,10	40,70	24,00	5,25	20,20	18,85
Min; Max	-9,5; 26,9	-52,7; 57,1	-52,7; 46,5	-45,2; 39,6	-68,0; 52,7	-68,0; 51,6
p-Wert ^b	0,3315	0,1984	0,3555	0,9505	0,3749	0,4520
Woche 312						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	66,37 (28,981)	83,01 (22,218)	68,91 (22,256)	77,60 (22,864)	78,49 (17,161)	72,61 (13,849)
Median	59,70	87,30	59,70	64,60	79,30	69,00
Min; Max	41,3; 98,1	56,2; 112,4	41,3; 104,0	64,2; 104,0	52,9; 103,5	52,9; 92,5
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	3	7	7	3	7	7
Mittelwert (SD)	7,60 (22,272)	15,19 (26,896)	9,66 (25,985)	-1,67 (44,320)	11,03 (26,663)	10,81 (26,816)
Median	-0,10	14,70	8,40	-3,20	12,60	12,60
Min; Max	-9,8; 32,7	-28,4; 48,4	-28,4; 48,4	-45,2; 43,4	-36,3; 43,3	-36,3; 43,4
p-Wert ^b	0,6144	0,1858	0,3634	0,9540	0,3158	0,3270
Letzte Messung						
n	4	7	8	4	7	8

Erwartbare Prozent	Linke Hand			Rechte Hand		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Mittelwert (SD)	47,60 (9,980)	82,31 (22,104)	62,66 (14,925)	49,10 (5,017)	84,61 (12,146)
Median	43,75	74,40	63,70	49,80	82,70	72,15
Min; Max	40,7; 62,2	58,8; 114,4	40,7; 87,5	42,5; 54,3	66,1; 105,4	42,5; 85,7
Veränderung von Baseline zur letzten Messung						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	-2,15 (41,047)	14,49 (28,087)	7,98 (23,432)	-16,33 (58,829)	17,16 (22,258)	10,43 (21,973)
Median	6,35	9,70	2,30	-0,40	24,20	18,75
Min; Max	-56,5; 35,2	-21,0; 48,9	-21,0; 42,5	-98,0; 33,5	-19,6; 45,2	-19,6; 33,5
p-Wert ^b	0,9232	0,2214	0,3678	0,6176	0,0875	0,2215
<p>Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Die Referenzwerte für 5- bis 15-jährige Patienten wurden (178) entnommen. Für Patienten zwischen 16 und 19 Jahren wurde als Referenz das Ergebnis einer altersadjustierten linearen Interpolation der Referenzwerte für 15-jährige aus (178) und den Werten für 20- bis 24-jährige aus (177) verwendet. Dabei wurde für die Werte aus (177) ein mittleres Alter von 22 Jahren angenommen.</p> <p>^a Baseline war definiert als der Wert der Kontrollgruppe zum Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.</p>						

Der HHD ist ein Test zur Bestimmung der Muskelkraft von Patienten. Bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn war unter der Behandlung mit AA ein positiver Effekt auf die HHD-Werte der linken und rechten Hüfte, des linken und rechten Knies und des Griffs der linken und rechten Hand festzustellen (siehe Tabelle 4-283, Tabelle 4-284 und Tabelle 4-285). Statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline waren im Behandlungsverlauf aufgrund der geringen Stichprobengröße jedoch lediglich für die Griffkraft der linken Hand in den Wochen 24 ($p = 0,0488$) und 240 ($p = 0,0032$) zu beobachten.

In den Subgruppen der Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und der Adoleszenten wurde unter der Behandlung mit AA eine statistisch signifikante Verbesserung der Muskelkraft verschiedener Muskelgruppen erzielt. Die Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit AA war bei diesen beiden Subgruppen im gesamten Verlauf der Studie bei allen gemessenen Parametern zu allen Zeitpunkten zu beobachten. Die erwartbaren Prozent der Kraft der linken und rechten Hüfte hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Messung im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit juvenilem Beginn im Mittel signifikant um 27,89 % (SD = 17,70 %, Median = 25,50 %, $p = 0,0059$) bzw. um 34,79 % (SD = 19,47 %, Median = 34,90 %, $p = 0,0059$) zu beobachten.

$p = 0,0032$) und bei adoleszenten Patienten um 32,99 % (SD = 18,98 %, Median = 39,10 %, $p = 0,0037$) bzw. um 37,07 % (SD = 21,18 %, Median = 43,10 %, $p = 0,0036$) signifikant gesteigert (siehe Tabelle 4-283).

Die erwartbaren Prozent der Kraft des linken und rechten Knies steigerten sich zum Zeitpunkt der letzten Messung im Vergleich zur Baseline ebenfalls im Mittel signifikant bei Patienten mit juvenilem Beginn um 86,40 % (SD = 31,35 %, Median = 94,70 %, $p = 0,0003$) bzw. um 85,94 % (SD = 35,51 %, Median = 104,40 %, $p = 0,0007$) und bei adoleszenten Patienten um 57,31 % (SD = 51,95 %, Median = 59,55 %, $p = 0,0168$) bzw. um 58,58 % (SD = 50,21 %, Median = 60,45 %, $p = 0,0131$) (siehe Tabelle 4-284).

Auch die erwartbare Kraft der Hand verbesserte sich im Verlauf der Behandlung mit AA, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß wie an Hüfte und Knie. Hier stieg zur letzten Visite die erwartbare Kraft der linken bzw. rechten Hand im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit juvenilem Beginn um durchschnittlich 14,49 % (SD = 28,09 %, Median = 9,70 %) bzw. 17,16 % (SD = 22,26 %, Median = 24,20 %) und bei adoleszenten Patienten um 7,98 % (SD = 23,43 %, Median = 2,30 %) bzw. 10,43 % (SD = 21,97 %, Median = 18,75 %) (siehe Tabelle 4-285). Alle Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

Es war somit bei allen Subgruppen ein positiver Effekt durch die Behandlung mit AA in Bezug auf die Muskelkraft verschiedener Muskelgruppen festzustellen, auch wenn diese Effekte nicht in allen Fällen statistische Signifikanz erreichten.

BOT–2

Tabelle 4-286: Ergebnisse der BOT–2-Messung: Grobmotorischer Gesamtwert (Kraft/Geschicklichkeit) im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn	Juveniler Beginn	Adoleszente	Infantiler Beginn	Juveniler Beginn	Adoleszente
	AA kombiniert (N = 5)	AA kombiniert (N = 8)	AA kombiniert (N = 9)	AA kombiniert (N = 5)	AA kombiniert (N = 8)	AA kombiniert (N = 9)
Baseline ^a						
n	5	8	9	5	8	9
Mittelwert (SD)	27,40 (7,603)	27,38 (4,340)	26,67 (4,975)	3,80 (4,087)	2,00 (1,069)	2,22 (1,716)
Median	24,00	29,50	24,00	1,00	2,00	1,00
Min; Max	20,0; 37,0	21,0; 31,0	21,0; 34,0	1,0; 10,0	1,0; 3,0	1,0; 6,0
Woche 12						
n	4	7	8	4	7	8

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Mittelwert (SD)	33,75 (8,995)	35,86 (7,603)	33,88 (8,374)	10,75 (14,151)	12,86 (20,120)	11,00 (19,354)
Median	32,00	35,00	31,00	5,50	7,00	3,00
Min; Max	26,0; 45,0	30,0; 52,0	26,0; 52,0	1,0; 31,0	2,0; 58,0	1,0; 58,0
Veränderung von Baseline zu Woche 12						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	4,50 (2,646)	7,57 (6,729)	6,50 (6,633)	6,25 (10,012)	10,71 (19,721)	8,63 (18,920)
Median	4,00	7,00	5,50	2,00	4,00	2,00
Min; Max	2,0; 8,0	-1,0; 21,0	-1,0; 21,0	0,0; 21,0	-1,0; 55,0	-1,0; 55,0
p-Wert ^b	0,0424	0,0247	0,0276	0,3004	0,2006	0,2382
Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	36,00 (8,206)	39,29 (5,992)	36,88 (7,060)	13,25 (16,919)	17,57 (18,183)	14,00 (18,276)
Median	34,50	38,00	36,00	7,00	12,00	8,50
Min; Max	28,0; 47,0	34,0; 52,0	28,0; 52,0	1,0; 38,0	6,0; 58,0	1,0; 58,0
Veränderung von Baseline zu Woche 24						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	6,75 (3,775)	11,00 (5,033)	9,50 (5,632)	8,75 (12,945)	15,43 (17,775)	11,63 (17,856)
Median	7,00	11,00	9,00	3,50	9,00	5,50
Min; Max	3,0; 10,0	6,0; 21,0	3,0; 21,0	0,0; 28,0	5,0; 55,0	0,0; 55,0
p-Wert ^b	0,0374	0,0012	,0020	0,2693	0,0614	0,1081
Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	34,75 (10,436)	40,86 (6,517)	36,25 (8,311)	13,50 (15,022)	22,14 (14,815)	14,25 (13,188)

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Median	36,00	42,00	36,00	9,00	21,00
Min; Max	21,0; 46,0	31,0; 48,0	21,0; 46,0	1,0; 35,0	3,0; 42,0	1,0; 35,0
Veränderung von Baseline zu Woche 48						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	5,50 (6,557)	12,57 (3,101)	8,88 (5,915)	9,00 (10,985)	20,00 (13,916)	11,88 (12,449)
Median	6,50	13,00	10,50	5,50	18,00	5,50
Min; Max	-3,0; 12,0	8,0; 17,0	-3,0; 15,0	0,0; 25,0	2,0; 39,0	0,0; 32,0
p-Wert ^b	0,1920	<0,0001	0,0038	0,1998	0,0089	0,0307
Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	39,00 (13,832)	45,57 (5,563)	39,88 (8,391)	24,75 (36,445)	34,29 (19,973)	21,00 (20,785)
Median	36,50	43,00	40,50	9,50	24,00	17,00
Min; Max	25,0; 58,0	40,0; 55,0	25,0; 55,0	1,0; 79,0	16,0; 69,0	1,0; 69,0
Veränderung von Baseline zu Woche 72						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	9,75 (10,308)	17,29 (4,536)	12,50 (8,124)	20,25 (32,877)	32,14 (19,548)	18,63 (20,639)
Median	8,50	18,00	14,00	6,00	21,00	16,00
Min; Max	1,0; 21,0	11,0; 24,0	1,0; 24,0	0,0; 69,0	15,0; 66,0	0,0; 66,0
p-Wert ^b	0,1549	<0,0001	0,0033	0,3058	0,0048	0,0380
Woche 96						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	36,75 (10,436)	42,67 (2,733)	38,00 (7,211)	16,75 (17,914)	24,00 (8,173)	15,71 (9,844)
Median	38,00	43,00	40,00	12,00	24,00	16,00
Min; Max	23,0; 48,0	39,0; 46,0	23,0; 45,0	1,0; 42,0	14,0; 35,0	1,0; 31,0

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Veränderung von Baseline zu Woche 96						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	7,50 (8,660)	14,83 (1,722)	11,14 (7,581)	12,25 (14,751)	22,00 (7,321)	13,43 (9,880)
Median	6,50	15,00	14,00	8,50	22,00	15,00
Min; Max	-1,0; 18,0	12,0; 17,0	-1,0; 18,0	0,0; 32,0	13,0; 32,0	0,0; 28,0
p-Wert ^b	0,1817	<0,0001	0,0081	0,1953	0,0007	0,0114
Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	39,25 (9,946)	48,50 (7,369)	41,86 (9,737)	21,75 (24,295)	45,33 (25,375)	27,00 (27,185)
Median	37,50	48,00	44,00	15,00	42,50	27,00
Min; Max	31,0; 51,0	38,0; 59,0	31,0; 59,0	3,0; 54,0	12,0; 82,0	3,0; 82,0
Veränderung von Baseline zu Woche 120						
n	4	6	7	4	6	7
Mittelwert (SD)	10,00 (10,614)	20,67 (5,502)	15,00 (10,456)	17,25 (21,869)	43,33 (24,905)	24,71 (27,262)
Median	10,50	21,00	15,00	14,00	40,50	26,00
Min; Max	-3,0; 22,0	14,0; 28,0	-3,0; 28,0	-3,0; 44,0	11,0; 79,0	-3,0; 79,0
p-Wert ^b	0,1560	0,0003	0,0090	0,2128	0,0080	0,0534
Woche 144						
n	2	5	6	2	5	6
Mittelwert (SD)	38,50 (0,707)	52,40 (6,804)	48,00 (9,529)	13,00 (1,414)	57,00 (21,071)	42,83 (29,789)
Median	38,50	51,00	48,00	13,00	54,00	42,50
Min; Max	38,0; 39,0	46,0; 64,0	38,0; 64,0	12,0; 14,0	35,0; 92,0	12,0; 92,0
Veränderung von Baseline zu Woche 144						
n	4	5	6	2	5	6

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Mittelwert (SD)	38,50 (0,707)	23,60 (6,841)	21,00 (7,510)	12,00 (1,414)	54,80 (20,861)	40,83 (29,096)
Median	38,50	23,00	18,50	12,00	51,00	40,50
Min; Max	38,0; 39,0	15,0; 33,0	14,0; 33,0	11,0; 13,0	32,0; 89,0	11,0; 89,0
p-Wert ^b	38,50 (0,707)	0,0015	0,0010	0,0529	0,0042	0,0185
Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	42,67 (13,317)	49,80 (6,723)	42,60 (9,209)	31,00 (41,581)	51,20 (22,521)	29,20 (28,517)
Median	36,00	52,00	38,00	8,00	58,00	12,00
Min; Max	34,0; 58,0	38,0; 54,0	34,0; 54,0	6,0; 79,0	12,0; 66,0	6,0; 66,0
Veränderung von Baseline zu Woche 168						
n	3	5	5	3	5	5
Mittelwert (SD)	11,00 (9,539)	21,00 (4,062)	14,00 (8,337)	25,33 (37,846)	49,00 (22,000)	26,40 (28,439)
Median	10,00	21,00	15,00	5,00	55,00	11,00
Min; Max	2,0; 21,0	15,0; 26,0	2,0; 23,0	2,0; 69,0	11,0; 65,0	2,0; 63,0
p-Wert ^b	0,1839	0,0003	0,0199	0,3660	0,0076	0,1065
Woche 192						
n	4	6	8	4	6	8
Mittelwert (SD)	45,50 (13,478)	50,00 (8,922)	45,38 (9,349)	34,50 (39,535)	50,83 (29,989)	35,50 (30,152)
Median	41,50	52,50	41,50	19,50	60,00	19,50
Min; Max	34,0; 65,0	39,0; 62,0	34,0; 62,0	6,0; 93,0	14,0; 89,0	6,0; 89,0
Veränderung von Baseline zu Woche 192						
n	4	6	8	4	6	8
Mittelwert (SD)	16,25 (11,730)	21,67 (5,428)	18,00 (8,685)	30,00 (36,414)	48,50 (29,036)	33,13 (29,931)

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
Median	18,50	21,50	18,50	18,50	57,00	18,50
Min; Max	0,0; 28,0	16,0; 31,0	0,0; 31,0	0,0; 83,0	13,0; 86,0	0,0; 86,0
p-Wert ^b	0,0695	0,0002	0,0006	0,1980	0,0094	0,0166
Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	44,50 (13,723)	49,43 (8,848)	44,50 (9,607)	31,75 (40,909)	46,57 (28,901)	31,13 (29,459)
Median	38,50	47,00	41,50	13,00	38,00	20,00
Min; Max	36,0; 65,0	40,0; 65,0	36,0; 65,0	8,0; 93,0	16,0; 93,0	8,0; 93,0
Veränderung von Baseline zu Woche 216						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	15,25 (10,626)	21,14 (7,537)	17,13 (9,015)	27,25 (37,473)	44,43 (28,612)	28,75 (29,281)
Median	15,50	20,00	16,50	12,00	35,00	18,00
Min; Max	2,0; 28,0	12,0; 34,0	2,0; 34,0	2,0; 83,0	15,0; 90,0	2,0; 90,0
p-Wert ^b	0,0640	0,0003	0,0010	0,2418	0,0063	0,0274
Woche 240						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	44,75 (13,475)	49,86 (8,255)	44,88 (9,418)	33,75 (39,601)	49,00 (26,445)	33,38 (27,887)
Median	41,00	49,00	44,50	19,00	46,00	29,50
Min; Max	33,0; 64,0	38,0; 64,0	33,0; 64,0	5,0; 92,0	12,0; 92,0	5,0; 92,0
Veränderung von Baseline zu Woche 240						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	15,50 (12,042)	21,57 (6,828)	17,50 (9,607)	29,25 (36,518)	46,86 (26,124)	31,00 (27,882)
Median	18,00	19,00	17,00	18,00	43,00	27,50
Min; Max	-1,0; 27,0	15,0; 33,0	-1,0; 33,0	-1,0; 82,0	11,0; 89,0	-1,0; 89,0

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
p-Wert ^b	0,0822	0,0002	0,0013	0,2075	0,0032	0,0163
Woche 264						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	46,00 (11,489)	51,14 (9,890)	46,50 (10,254)	38,25 (34,111)	53,43 (29,404)	38,88 (28,921)
Median	45,00	49,00	46,00	31,00	46,00	34,50
Min; Max	33,0; 61,0	35,0; 66,0	33,0; 66,0	5,0; 86,0	7,0; 95,0	5,0; 95,0
Veränderung von Baseline zu Woche 264						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	16,75 (11,899)	22,86 (8,494)	19,13 (10,602)	33,75 (31,732)	51,29 (29,159)	36,50 (29,076)
Median	22,00	21,00	21,00	30,00	45,00	32,50
Min; Max	-1,0; 24,0	12,0; 35,0	-1,0; 35,0	-1,0; 76,0	6,0; 92,0	-1,0; 92,0
p-Wert ^b	0,0670	0,0004	0,0014	0,1233	0,0035	0,0093
Woche 288						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	45,25 (13,745)	47,57 (7,807)	44,75 (8,812)	35,75 (38,862)	41,43 (26,450)	33,38 (26,349)
Median	43,00	49,00	43,00	24,00	46,00	24,00
Min; Max	31,0; 64,0	40,0; 61,0	31,0; 61,0	3,0; 92,0	16,0; 86,0	3,0; 86,0
Veränderung von Baseline zu Woche 288						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	16,00 (13,191)	19,29 (8,118)	17,38 (10,309)	31,25 (36,068)	39,29 (26,443)	31,00 (26,667)
Median	20,00	19,00	18,50	23,00	45,00	23,00
Min; Max	-3,0; 27,0	9,0; 30,0	-3,0; 30,0	-3,0; 82,0	13,0; 83,0	-3,0; 83,0
p-Wert ^b	0,0937	0,0008	0,0020	0,1815	0,0077	0,0133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)	Infantiler Beginn AA kombiniert (N = 5)	Juveniler Beginn AA kombiniert (N = 8)	Adoleszente AA kombiniert (N = 9)
	Woche 312					
n	2	7	6	2	7	6
Mittelwert (SD)	50,00 (25,456)	49,43 (7,934)	45,83 (10,797)	50,00 (65,054)	47,00 (25,684)	36,83 (31,064)
Median	50,00	49,00	45,50	50,00	46,00	32,50
Min; Max	32,0; 68,0	39,0; 64,0	32,0; 64,0	4,0; 96,0	14,0; 92,0	4,0; 92,0
Veränderung von Baseline zu Woche 312						
n	2	7	6	2	7	6
Mittelwert (SD)	14,50 (23,335)	21,14 (6,890)	17,00 (11,696)	42,00 (62,225)	44,86 (25,406)	34,00 (31,471)
Median	14,50	18,00	17,00	42,00	43,00	30,50
Min; Max	-2,0; 31,0	13,0; 33,0	-2,0; 33,0	-2,0; 86,0	13,0; 89,0	-2,0; 89,0
p-Wert ^b	0,5410	0,0002	0,0162	0,5148	0,0034	0,0456
Letzte Messung						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	49,00 (11,944)	49,29 (7,251)	46,50 (8,315)	49,00 (36,212)	47,71 (25,461)	39,13 (26,718)
Median	50,00	51,00	45,00	50,50	54,00	31,00
Min; Max	34,0; 62,0	39,0; 60,0	34,0; 60,0	6,0; 89,0	14,0; 84,0	6,0; 84,0
Veränderung von Baseline zur letzten Messung						
n	4	7	8	4	7	8
Mittelwert (SD)	19,75 (13,426)	21,00 (5,477)	19,13 (9,687)	44,50 (35,124)	45,57 (25,006)	36,75 (27,149)
Median	24,50	21,00	20,50	49,50	51,00	30,00
Min; Max	0,0; 30,0	13,0; 29,0	0,0; 30,0	0,0; 79,0	13,0; 81,0	0,0; 81,0
p-Wert ^b	0,0604	<0,0001	0,0008	0,0851	0,0029	0,0065

Variable	Standardisierter Wert			Prozentrang		
	Infantiler Beginn	Juveniler Beginn	Adoleszente	Infantiler Beginn	Juveniler Beginn	Adoleszente
	AA kombiniert (N = 5)	AA kombiniert (N = 8)	AA kombiniert (N = 9)	AA kombiniert (N = 5)	AA kombiniert (N = 8)	AA kombiniert (N = 9)
<p>Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Der grobmotorische Gesamtwert basiert auf der Summe der in den Subtests Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft erzielten Werte. Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 50 (± 10) Punkte.</p> <p>^a Baseline war definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.</p>						

Die Entwicklung der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten der Subgruppen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente innerhalb der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurde mittels BOT-2 untersucht. In Tabelle 4-286 sind standardisierten Werte sowie Prozentränge des grobmotorischen Gesamtwertes (Kraft/Geschicklichkeit) dargestellt.

Zur Baseline betrug der standardisierte grobmotorische Gesamtwert der Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn im Durchschnitt 27,40 (SD = 7,60, Median = 24,0) Punkte, was einem Prozentrang von 3,8 (SD = 4,1, Median = 1,0) entsprach. Damit zeigten diese Patienten zur Baseline starke Beeinträchtigungen der Grobmotorik. Bis zur letzten BOT-2-Messung verbesserten sich unter der Behandlung mit AA die standardisierten Werte sowie Prozentränge des grobmotorischen Gesamtwertes der Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn im Mittel um 19,75 (SD = 13,43, Median = 24,50) Punkte bzw. 44,5 (SD = 35,1, Median = 49,5) Prozent ($p = 0,0604$ bzw. $p = 0,0851$). Damit erreichten die Patienten im Durchschnitt das Niveau gesunder Gleichaltriger.

Mit durchschnittlichen standardisierten Werten und Prozenträngen von 27,38 (SD = 4,34, Median = 29,50) Punkten und 2,0 (SD = 1,1, Median = 2,0) Prozent bzw. 26,67 (SD = 5,0, Median = 24,0) Punkten und 2,2 (SD = 1,7, Median = 1,0) Prozent zeigten auch die Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn und adoleszente HPP-Patienten zur Baseline deutliche Beeinträchtigungen der Grobmotorik. Die Ergebnisse der BOT-2-Messung der Subgruppen juveniler Beginn und Adoleszente waren ab Woche 48 im gesamten Zeitverlauf stabil und signifikant besser als zur Baseline, mit Ausnahme von Woche 120 und 168 für die Prozentränge der Gruppe der Adoleszenten. Zum Zeitpunkt der letzten Messung betragen die Verbesserungen im grobmotorischen Gesamtwert relativ zur Baseline im Mittel in der Subgruppe mit juvenilem Krankheitsbeginn 21,00 (SD = 5,48, Median = 21,00) Punkte bzw. 45,6 (SD = 25,0, Median = 51,0) Prozent und in der Subgruppe der Adoleszenten 19,13 (SD = 9,69, Median = 20,50) Punkte bzw. 36,8 (SD = 27,2, Median = 30,0) Prozent (siehe Tabelle 4-286). Damit erreichten auch die Patienten dieser beiden Subgruppen im Durchschnitt das Niveau gesunder Gleichaltriger, was sich in statistisch signifikanten Verbesserungen im

grobmotorischen Gesamtwert des BOT–2 relativ zur Baseline widerspiegelte ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0029$ und $p = 0,0008$ bzw. $p = 0,0065$).

Insgesamt war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten aller Subgruppen zu verzeichnen, sodass die Patienten im Durchschnitt sogar Niveau gesunder Gleichaltriger erreichten. Dabei zeigten sich in allen Subgruppen bereits ab Woche 12 der AA-Behandlung statistisch signifikante Verbesserungen im grobmotorischen Gesamtwert des BOT–2.

4.3.2.3.10.1.3 Verringerung von Schmerzen und Behinderung**Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)**

Tabelle 4-287: Veränderung des Index Behinderung und des Index Schmerzen/Unbehagen im CHAQ im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulationen infantiler Beginn, juveniler Beginn und Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Baseline ^a												
n	5	–	5	–	8	–	8	–	9	–	9	–
Mittelwert (SD)	1,1250 (0,89268)	–	31,40 (33,731)	–	0,8594 (0,55274)	–	16,75 (15,600)	–	0,9861 (0,80875)	–	29,00 (25,612)	–
Median	1,2500	–	24,00	–	0,9375	–	19,00	–	1,1250	–	20,00	–
Min; Max	0,000; 2,250	–	0,0; 72,0	–	0,000; 1,750	–	0,0; 48,0	–	0,000; 2,250	–	0,0; 72,0	–
Woche 12												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,6875 (0,85696)	–0,4063 (0,35904)	16,25 (20,304)	–17,00 (36,487)	0,5469 (0,52158)	–0,3125 (0,44821)	3,13 (5,939)	–13,63 (11,637)	0,6389 (0,67443)	–0,3472 (0,44973)	10,00 (14,654)	–19,00 (23,179)
Median	0,4375	–0,3750	11,50	–15,00	0,3750	–0,2500	0,00	–14,00	0,5000	–0,3750	0,00	–20,00
Min; Max	0,000; 1,875	–0,875; 0,000	0,0; 42,0	–61,0; 23,0	0,125; 1,625	–1,000; 0,250	0,0; 15,0	–33,0; 0,0	0,000; 1,875	–1,000; 0,250	0,0; 42,0	–61,0; 23,0
p-Wert ^b	–	0,1086	–	0,4202	–	0,0892	–	0,0129	–	0,0492	–	0,0394
Woche 24												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juvener Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
n	4	4	4	4	7	7	7	7	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,21348)	-0,8750 (0,87797)	6,50 (13,000)	-26,75 (47,324)	0,2321 (0,18298)	-0,5000 (0,44488)	1,71 (3,147)	-10,57 (9,778)	0,1875 (0,18898)	-0,7031 (0,72253)	4,25 (9,223)	-22,38 (31,459)
Median	0,1875	-0,8750	0,00	-30,50	0,2500	-0,5000	0,00	-12,00	0,1875	-0,6875	0,00	-19,00
Min; Max	0,000; 0,500	-1,750; 0,000	0,0; 26,0	-72,0; 26,0	0,000; 0,500	-1,000; 0,375	0,0; 8,0	-22,0; 0,0	0,000; 0,500	-1,750; 0,375	0,0; 26,0	-72,0; 26,0
p-Wert ^b	–	0,1402	–	0,3405	–	0,0248	–	0,0288	–	0,0284	–	0,0842
Letzter Post-Baseline-Messzeitpunkt ENB-006-09												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,21348)	-0,8750 (0,87797)	6,50 (13,000)	-26,75 (47,324)	0,3438 (0,35826)	-0,5156 (0,41424)	1,50 (2,976)	-15,25 (16,033)	0,2917 (0,35904)	-0,6944 (0,67636)	3,78 (8,743)	-25,22 (30,642)
Median	0,1875	-0,8750	0,00	-30,50	0,2500	-0,5625	0,00	-15,00	0,2500	-0,6250	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 0,500	-1,750; 0,000	0,0; 26,0	-72,0; 26,0	0,000; 1,125	-1,000; 0,375	0,0; 8,0	-48,0; 0,0	0,000; 1,125	-1,750; 0,375	0,0; 26,0	-72,0; 26,0
p-Wert ^b	–	0,1402	–	0,3405	–	0,0097	–	0,0311	–	0,0151	–	0,0387
Woche 36												
n	–	–	4	4	1	1	8	8	1	1	9	9
Mittelwert (SD)	–	–	0,00 (0,000)	-33,25 (38,656)	1,1250 (NA)	-0,6250 (NA)	5,75 (13,997)	-11,00 (19,914)	1,1250 (NA)	-0,6250 (NA)	5,11 (13,233)	-23,89 (30,571)
Median	–	–	0,00	-30,50	1,1250	-0,6250	0,00	-10,00	1,1250	-0,6250	0,00	-18,00
Min; Max	–	–	0,0;	-72,0;	1,125;	0,625;	0,0;	-48,0;	1,125;	-0,625;	0,0;	-72,0;

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
			0,0	0,0	1,125	-0,625	40,0	20,0	1,125	-0,625	40,0	20,0
p-Wert ^b	-	-	-	0,1839	-	NA	-	0,1622	-	NA	-	0,0471
Woche 48												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,5938 (0,94304)	-0,5000 (0,77055)	0,00 (0,000)	-33,25 (38,656)	0,3125 (0,39528)	0,5469 (0,35316)	0,50 (1,069)	-16,25 (15,809)	0,4583 (0,69316)	-0,5278 (0,56173)	0,11 (0,333)	-28,89 (25,522)
Median	0,1875	-0,2500	0,00	-30,50	0,1875	-0,5625	0,00	-19,00	0,1250	-0,3750	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 2,000	-1,625; 0,125	0,0; 0,0	-72,0; 0,0	0,000; 1,250	-1,000; 0,125	0,0; 3,0	-47,0; 3,0	0,000; 2,000	-1,625; 0,125	0,0; 1,0	-72,0; 0,0
p-Wert ^b	-	0,2851	-	0,1839	-	0,0032	-	0,0227	-	0,0225	-	0,0094
Woche 72												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,43750)	-0,8750 (0,75691)	6,00 (8,042)	-27,25 (42,500)	0,2188 (0,31161)	-0,6406 (0,41960)	0,75 (2,121)	-16,00 (15,566)	0,2222 (0,37384)	-0,7639 (0,60093)	3,33 (5,852)	-25,67 (27,767)
Median	0,0000	-0,9375	3,50	-27,00	0,1250	-0,6875	0,00	-16,00	0,0000	-0,8750	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0	0,000; 0,875	-1,125; 0,000	0,0; 6,0	-48,0; 0,0	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0
p-Wert ^b	-	0,1038	-	0,2898	-	0,0035	-	0,0227	-	0,0051	-	0,0242
Woche 96												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert	0,5000	-0,5938	5,25	-28,00	0,2500	-0,6094	0,13	-16,63	0,3472	-0,6389	2,33	-26,67

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juvener Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
(SD)	(0,84163)	(0,77308)	(6,702)	(41,473)	(0,40642)	(0,40332)	(0,354)	(15,757)	(0,64280)	(0,60093)	(4,950)	(26,944)
Median	0,1250	-0,5000	3,50	-27,00	0,0000	-0,5000	0,00	-19,00	0,0000	-0,5000	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 1,750	-1,625; 0,250	0,0; 14,0	-72,0; 14,0	0,000; 1,125	-1,250; 0,000	0,0; 1,0	-48,0; 1,0	0,000; 1,750	-1,625; 0,250	0,0; 14,0	-72,0; 14,0
p-Wert ^b	-	0,2221	-	0,2698	-	0,0037	-	0,0204	-	0,0128	-	0,0179
Woche 120												
n	4	4	4	4	7	7	7	7	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,5000 (1,00000)	-0,5938 (0,71716)	0,25 (0,500)	-33,00 (38,944)	0,1429 (0,28347)	0,6607 (0,39340)	0,71 (1,890)	-15,86 (16,777)	0,3438 (0,71885)	-0,6094 (0,58416)	0,75 (1,753)	-29,63 (27,511)
Median	0,0000	-0,3750	0,00	-30,50	0,0000	-0,7500	0,00	-15,00	0,0000	-0,4375	0,00	-21,00
Min; Max	0,000; 2,000	-1,625; 0,000	0,0; 1,0	-72,0; 1,0	0,000; 0,750	1,125; 0,000	0,0; 5,0	-48,0; 0,0	0,000; 2,000	-1,625; 0,000	0,0; 5,0	-72,0; 1,0
p-Wert ^b	-	0,1963	-	0,1887	-	0,0044	-	0,0465	-	0,0214	-	0,0187
Woche 144												
n	2	2	2	2	6	6	6	6	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	0,7500 (1,06066)	-1,1875 (0,61872)	12,50 (17,678)	-54,00 (25,456)	0,2083 (0,45185)	-0,7292 (0,50878)	1,67 (4,082)	-19,67 (16,071)	0,3929 (0,63913)	-0,8214 (0,57217)	5,00 (9,574)	-32,29 (21,585)
Median	0,7500	-1,1875	12,50	-54,00	0,0000	-0,8125	0,00	-19,00	0,0000	-0,7500	0,00	-22,00
Min; Max	0,000; 1,500	-1,625; -0,750	0,0; 25,0	-72,0; -36,0	0,000; 1,125	-1,250; 0,125	0,0; 10,0	-48,0; 0,0	0,000; 1,500	-1,625; 0,125	0,0; 25,0	-72,0; -10,0
p-Wert ^b	-	0,2247	-	0,2048	-	0,0171	-	0,0302	-	0,0090	-	0,0075

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Woche 168												
n	3	3	3	3	5	5	5	5	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	0,4583 (0,50518)	-0,4583 (0,81330)	6,67 (5,774)	-13,67 (32,716)	0,0500 (0,06847)	-0,7500 (0,34233)	0,60 (1,342)	-8,60 (10,574)	0,2750 (0,43661)	-0,6000 (0,68122)	4,00 (5,477)	-16,20 (23,435)
Median	0,3750	-0,5000	10,00	0,00	0,0000	-0,7500	0,00	-3,00	0,0000	-0,5000	0,00	-18,00
Min; Max	0,000; 1,000	-1,250; 0,375	0,0; 10,0	-51,0; 10,0	0,000; 0,125	-1,250; -0,375	0,0; 3,0	-22,0; 0,0	0,000; 1,000	-1,250; 0,375	0,0; 10,0	-51,0; 10,0
p-Wert ^b	-	0,4320	-	0,5445	-	0,0080	-	0,1431	-	0,1202	-	0,1971
Woche 192												
n	4	4	4	4	7	7	7	7	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,43750)	-0,8750 (0,75691)	3,50 (6,351)	-29,75 (42,476)	0,1071 (0,28347)	-0,7321 (0,45316)	1,71 (4,536)	-17,43 (15,736)	0,1806 (0,35964)	-0,8056 (0,60309)	2,89 (5,465)	-26,11 (28,269)
Median	0,0000	-0,9375	0,50	-30,00	0,0000	-0,8750	0,00	-18,00	0,0000	-1,0000	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 13,0	-72,0; 13,0	0,000; 0,750	-1,250; 0,000	0,0; 12,0	-48,0; 0,0	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 13,0	-72,0; 13,0
p-Wert ^b	-	0,1038	-	0,2558	-	0,0052	-	0,0263	-	0,0039	-	0,0243
Woche 216												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,2188 (0,43750)	-0,8750 (0,75691)	5,50 (9,713)	-27,75 (44,664)	0,1100 (0,26257)	-0,7494 (0,42237)	1,25 (3,536)	-15,50 (15,703)	0,1806 (0,35964)	-0,8056 (0,60309)	3,56 (6,984)	-25,44 (29,262)
Median	0,0000	-0,9375	1,00	-29,50	0,0000	-0,8725	0,00	-14,00	0,0000	-1,0000	0,00	-20,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 20,0	-72,0; 20,0	0,000; 0,750	-1,250; 0,000	0,0; 10,0	-48,0; 0,0	0,000; 0,875	-1,625; 0,000	0,0; 20,0	-72,0; 20,0
p-Wert ^b	–	0,1038	–	0,3023	–	0,0015	–	0,0268	–	0,0039	–	0,0312
Woche 240												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,2500 (0,50000)	-0,8438 (0,73154)	5,50 (6,557)	-27,75 (40,730)	0,0938 (0,26517)	-0,7656 (0,43010)	8,00 (21,058)	-8,75 (24,353)	0,1944 (0,39087)	-0,7917 (0,58962)	9,56 (19,507)	-19,44 (34,246)
Median	0,0000	-0,8750	4,50	-26,00	0,0000	-0,9375	0,00	-11,00	0,0000	-1,0000	0,00	-18,00
Min; Max	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 13,0	-72,0; 13,0	0,000; 0,750	-1,250; 0,000	0,0; 60,0	-48,0; 38,0	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 60,0	-72,0; 38,0
p-Wert ^b	–	0,1043	–	0,2663	–	0,0015	–	0,3433	–	0,0038	–	0,1269
Woche 264												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,0938 (0,18750)	-1,0000 (0,89559)	2,50 (5,000)	-30,75 (41,724)	0,1413 (0,39952)	-0,7181 (0,42142)	0,38 (1,061)	-16,38 (15,928)	0,1672 (0,38175)	-0,8189 (0,68229)	1,11 (3,333)	-27,89 (27,196)
Median	0,0000	-1,0625	0,00	-30,50	0,0000	-0,7475	0,00	-19,00	0,0000	-0,6200	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 0,375	-1,875; 0,000	0,0; 10,0	-72,0; 10,0	0,000; 1,130	-1,250; 0,000	0,0; 3,0	-48,0; 0,0	0,000; 1,130	-1,875; 0,000	0,0; 10,0	-72,0; 10,0
p-Wert ^b	–	0,1117	–	0,2369	–	0,0019	–	0,0227	–	0,0070	–	0,0152
Woche 288												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juvener Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	0,2500 (0,50000)	-0,8438 (0,73154)	4,25 (8,500)	-29,00 (44,083)	0,1250 (0,30619)	0,7344 (0,41960)	0,88 (2,475)	-15,88 (15,588)	0,2083 (0,41458)	-0,7778 (0,58556)	2,67 (5,852)	-26,33 (28,797)
Median	0,0000	-0,8750	0,00	-30,50	0,0000	-0,8125	0,00	-15,50	0,0000	-0,8750	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0	0,000; 0,875	-1,250; 0,000	0,0; 7,0	-48,0; 0,0	0,000; 1,000	-1,625; 0,000	0,0; 17,0	-72,0; 17,0
p-Wert ^b	–	0,1043	–	0,2798	–	0,0017	–	0,0236	–	0,0040	–	0,0253
Woche 312												
n	3	3	3	3	8	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,0833 (0,14434)	-0,6250 (0,94373)	7,67 (13,279)	-16,33 (49,561)	0,1250 (0,30619)	-0,7344 (0,44036)	0,69 (1,751)	-16,06 (15,525)	0,1563 (0,30436)	-0,6719 (0,65444)	3,56 (8,042)	-21,44 (28,665)
Median	0,0000	-0,5000	0,00	0,00	0,0000	-0,8750	0,00	-16,50	0,0000	-0,6875	0,00	-19,00
Min; Max	0,000; 0,250	-1,625; 0,250	0,0; 23,0	-72,0; 23,0	0,000; 0,875	-1,250; 0,000	0,0; 5,0	-48,0; 0,0	0,000; 0,875	-1,625; 0,250	0,0; 23,0	-72,0; 23,0
p-Wert ^b	–	0,3701	–	0,6257	–	0,0022	–	0,0221	–	0,0229	–	0,0722
Woche 336												
n	4	4	4	4	8	8	8	8	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,1250 (0,25000)	-0,9688 (0,85620)	6,75 (10,436)	-26,50 (44,703)	0,0469 (0,13258)	-0,8125 (0,47716)	0,63 (1,768)	-16,13 (15,551)	0,0972 (0,19543)	-0,8889 (0,68020)	3,56 (7,248)	-25,44 (28,970)
Median	0,0000	-1,0625	2,50	-28,00	0,0000	-0,9375	0,00	-16,50	0,0000	-1,1250	0,00	-20,00
Min; Max	0,000; 0,500	-1,750; 0,000	0,0; 22,0	-72,0; 22,0	0,000; 0,375	-1,375; 0,000	0,0; 5,0	-48,0; 0,0	0,000; 0,500	-1,750; 0,000	0,0; 22,0	-72,0; 22,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Infantiler Beginn, AA kombiniert (N = 5)				Juveniler Beginn, AA kombiniert (N = 8)				Adoleszente, AA kombiniert (N = 9)			
	Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen		Index Behinderung		Index Schmerzen/ Unbehagen	
	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline	Rohwerte	Veränderung zur Baseline
p-Wert ^b	–	0,1086	–	0,3211	–	0,0019	–	0,0219	–	0,0044	–	0,0300

Jede Messung im Laufe der ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.

Die Werte des Index Behinderung reichen von 0–3. Die Werte des Index Schmerzen/Unbehagen reichen von 0–100. Höhere Werte spiegeln eine stärkere Behinderung bzw. stärkere Schmerzen wider. Die MCID für den Index Behinderung beträgt –0,13 Punkte.

^a Baseline war definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.

^b Der p-Wert basierte auf dem t-test.

Zur Evaluierung der Behinderung und der Schmerzen wurde der Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) angewendet. Die Werte des Index Behinderung reichen von 0–3. Die Werte des Index Schmerzen/Unbehagen reichen von 0–100. Dabei spiegeln höhere Werte eine stärkere Behinderung bzw. stärkere Schmerzen wider.

Das Ausmaß der von den Patienten berichteten Behinderung und der Schmerzen war zur Baseline bei allen Subgruppen moderat (siehe Tabelle 4-287). Im Verlauf der Behandlung mit AA zeigte sich bei allen Subgruppen eine Verringerung der Werte im Index Behinderung sowie im Index Schmerzen/Unbehagen. Bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn verbesserte sich der mittlere Index Behinderung von 1,13 (SD = 0,89, Median = 1,25) Punkten zur Baseline auf 0,13 (SD = 0,25, Median = 0,00) Punkte in Woche 336. Die durchschnittliche Verbesserung von -0,97 (SD = 0,86, Median = -1,06) Punkten lag deutlich über der MCID von -0,13 Punkten und spiegelt somit eine klinisch relevante Verbesserung der Behinderung wider. Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen verringerte sich bei diesen Patienten von 31,40 (SD = 33,73, Median = 24,00) Punkten zur Baseline auf 6,75 (SD = 10,44, Median = 2,50) Punkte in Woche 336, sodass die Patienten am Ende der Behandlung mit AA keine wesentliche Schmerzbelastung mehr aufwiesen. Die Veränderungen waren im Vergleich zur Baseline statistisch nicht signifikant ($p = 0,1086$ Index Behinderung bzw. $p = 0,3211$ Schmerzen/Unbehagen).

Bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn verbesserte sich der mittlere Index Behinderung von 0,86 (SD = 0,55, Median = 0,94) Punkten zur Baseline auf 0,05 (SD = 0,13, Median = 0,00) Punkte in Woche 336. Diese Veränderung war statistisch signifikant ($p = 0,0019$). Auch hier lag die durchschnittliche Verbesserung von -0,81 (SD = 0,48, Median = -0,94) Punkten deutlich über der MCID von -0,13 Punkten und spiegelt somit ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung der Behinderung wider. Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen verringerte sich bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn von 16,75 (SD = 15,60, Median = 19,00) Punkten zur Baseline auf 0,63 (SD = 1,77, Median = 0,00) Punkte in Woche 336 signifikant im Vergleich zur Baseline ($p = 0,0219$). Damit wiesen auch die Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn zum Ende der AA-Behandlung keine Schmerzen mehr auf.

Bei den adoleszenten Patienten betrug der mittlere Index Behinderung in Woche 336 0,10 (SD = 0,20, Median = 0,00) Punkte und hatte sich damit von durchschnittlich 0,99 (SD = 0,81, Median = 1,13) Punkten zur Baseline um -0,89 (SD = 0,68, Median = -1,13) Punkte verbessert. Auch diese Verbesserung im Index Behinderung lag deutlich über der MCID von -0,13 Punkten, sodass auch bei den adoleszenten Patienten bis zum Ende der AA-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Behinderung zu beobachten war. Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen verringerte sich bei diesen Patienten von 29,00 (SD = 25,61, Median = 20,00) Punkten zur Baseline auf 3,56 (SD = 7,25, Median = 0,00) Punkte in Woche 336, sodass auch die adoleszenten Patienten am Ende der Behandlung mit AA keine wesentliche Schmerzbelastung mehr aufwiesen. Die Veränderungen waren im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ($p = 0,0044$ Index Behinderung bzw. $p = 0,0300$ Index Schmerzen/Unbehagen).

Somit zeigten sich bei allen Subgruppen unter der Behandlung mit AA klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung und am Ende der AA-Behandlung berichteten die Patienten aller Subgruppen von keiner wesentlichen Behinderung und keinen Schmerzen mehr.

POSNA PODCI

Tabelle 4-288: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	5	–	5	–
Mittelwert (SD)	24,2 (17,14)	–	55,8 (3,70)	–
Median	29,0	–	57,0	–
Min; Max	–2; 40	–	50; 60	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	35,8 (18,01)	9,8 (8,77)	56,0 (4,24)	0,5 (1,00)
Median	41,5	12,5	57,0	0,0
Min; Max	10; 50	–3; 17	50; 60	0; 2
p-Wert	–	0,1127	–	0,3910
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	42,0 (14,90)	16,0 (22,08)	55,8 (4,72)	0,3 (5,32)
Median	44,0	21,5	57,0	0,0
Min; Max	25; 55	–15; 36	49; 60	–6; 7
p-Wert	–	0,2430	–	0,9310
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	44,0 (16,27)	18,0 (7,12)	51,0 (12,83)	–4,5 (14,06)
Median	50,5	20,0	56,0	0,0
Min; Max	20; 55	8; 24	32; 60	–25; 7
p-Wert	–	0,0149	–	0,5676
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	45,0 (12,36)	19,0 (16,27)	54,0 (5,35)	–1,5 (1,73)
Median	45,5	22,5	54,5	–1,5

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	32; 57	-3; 34	47; 60	-3; 0
p-Wert	-	0,1016	-	0,1817
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	42,3 (17,11)	16,3 (11,90)	54,3 (7,63)	-1,3 (9,00)
Median	46,5	18,5	57,0	1,0
Min; Max	19; 57	0; 28	43; 60	-14; 7
p-Wert	-	0,0719	-	0,7991
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	53,5 (5,07)	27,5 (19,71)	55,5 (4,20)	0,0 (5,72)
Median	54,5	24,5	56,0	0,0
Min; Max	47; 58	7; 54	50; 60	-7; 7
p-Wert	-	0,0684	-	1,0000
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	42,0 (21,21)	28,5 (0,71)	51,5 (12,02)	-7,0 (9,90)
Median	42,0	28,5	51,5	-7,0
Min; Max	27; 57	28; 29	43; 60	-14; 0
p-Wert	-	0,0112	-	0,5000
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	48,0 (7,21)	23,0 (23,26)	58,0 (1,73)	4,0 (2,65)
Median	46,0	19,0	57,0	3,0
Min; Max	42; 56	2; 48	57; 60	2; 7
p-Wert	-	0,2289	-	0,1201
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	49,5 (8,50)	23,5 (21,70)	56,0 (1,15)	0,5 (4,51)
Median	51,0	22,5	56,0	-1,0
Min; Max	38; 58	-2; 51	55; 57	-3; 7
p-Wert	-	0,1189	-	0,8387
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	44,5 (15,67)	18,5 (14,71)	51,0 (9,83)	-4,5 (11,03)
Median	47,0	24,5	53,0	-3,0
Min; Max	26; 58	-3; 28	38; 60	-19; 7
p-Wert	–	0,0865	–	0,4743
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	44,5 (12,61)	18,5 (13,10)	44,8 (21,67)	-10,8 (22,79)
Median	46,5	21,0	53,0	-3,0
Min; Max	28; 57	2; 30	13; 60	-44; 7
p-Wert	–	0,0665	–	0,4152
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	53,0 (4,55)	27,0 (19,95)	58,0 (2,45)	2,5 (3,32)
Median	54,0	23,5	58,5	1,5
Min; Max	47; 57	7; 54	55; 60	0; 7
p-Wert	–	0,0734	–	0,2288
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	46,3 (12,42)	20,3 (17,59)	50,3 (13,23)	-5,3 (14,73)
Median	46,5	24,0	54,5	-3,0
Min; Max	35; 57	-4; 37	32; 60	-25; 10
p-Wert	–	0,1048	–	0,5273
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	32,8 (34,41)	6,8 (20,39)	44,5 (21,24)	-11,0 (22,54)
Median	45,0	6,5	51,5	-6,0
Min; Max	-16; 57	-14; 28	15; 60	-42; 10
p-Wert	–	0,5552	–	0,4010
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	44,8 (15,11)	18,8 (13,70)	42,8 (20,50)	-12,8 (22,68)
Median	48,0	24,0	49,0	-8,5
Min; Max	26; 57	-1; 28	13; 60	-44; 10
p-Wert	–	0,0715	–	0,3427

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.				
Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.				
Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte.				
Der p-Wert testet, ob der Mittelwert von 0 verschieden ist, basierend auf dem t-Test.				

Tabelle 4-289: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	8	–	8	–
Mittelwert (SD)	26,4 (17,18)	–	46,6 (8,99)	–
Median	23,0	–	49,5	–
Min; Max	5; 55	–	29; 57	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	41,8 (11,85)	15,4 (14,89)	52,1 (8,87)	5,5 (4,44)
Median	45,5	12,0	57,0	5,0
Min; Max	17; 53	–8; 34	32; 57	0; 14
p-Wert	–	0,0223	–	0,0099
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	48,6 (6,37)	22,3 (17,36)	56,5 (3,25)	9,9 (9,57)
Median	49,0	25,5	57,0	7,0
Min; Max	36; 57	–10; 40	50; 60	0; 28
p-Wert	–	0,0085	–	0,0224
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	48,4 (6,70)	22,0 (14,34)	55,6 (5,21)	9,0 (6,57)
Median	49,0	26,0	57,0	7,5

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	35; 57	2; 38	43; 60	0; 20
p-Wert	–	0,0034	–	0,0061
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	50,1 (7,47)	23,8 (12,98)	57,4 (1,06)	10,8 (9,36)
Median	52,5	27,0	57,0	7,5
Min; Max	37; 58	1; 38	57; 60	0; 28
p-Wert	–	0,0013	–	0,0141
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	49,9 (6,79)	23,5 (15,99)	54,3 (4,92)	7,6 (10,43)
Median	51,0	24,0	57,0	5,0
Min; Max	38; 57	0; 41	43; 57	–6; 28
p-Wert	–	0,0043	–	0,0775
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	52,9 (6,54)	25,1 (13,61)	53,1 (8,21)	6,0 (10,49)
Median	56,0	30,0	57,0	3,0
Min; Max	40; 58	3; 39	35; 57	–5; 28
p-Wert	–	0,0027	–	0,1809
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	49,5 (9,61)	27,5 (19,44)	57,7 (1,97)	9,3 (4,76)
Median	53,5	33,0	57,0	9,0
Min; Max	32; 57	–10; 43	55; 60	3; 15
p-Wert	–	0,0179	–	0,0049
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	53,6 (3,13)	25,2 (13,55)	53,4 (4,34)	8,0 (10,12)
Median	53,0	26,0	54,0	4,0
Min; Max	49; 57	10; 39	49; 60	–4; 20
p-Wert	–	0,0142	–	0,1520
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	52,4 (6,11)	26,1 (15,84)	57,3 (4,15)	11,3 (10,03)
Median	55,0	35,0	60,0	9,0
Min; Max	40; 58	0; 41	49; 60	3; 31
p-Wert	–	0,0047	–	0,0247
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	49,9 (6,36)	23,5 (16,43)	56,9 (4,22)	10,3 (9,78)
Median	52,0	30,5	58,5	7,5
Min; Max	38; 57	–9; 40	49; 60	2; 31
p-Wert	–	0,0049	–	0,0210
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	50,9 (8,13)	24,5 (15,48)	54,9 (7,38)	8,3 (11,23)
Median	54,5	22,0	57,0	8,5
Min; Max	35; 57	2; 47	38; 60	–12; 26
p-Wert	–	0,0029	–	0,0764
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	52,0 (7,62)	25,6 (15,57)	55,5 (8,60)	8,9 (12,23)
Median	53,5	28,0	60,0	7,5
Min; Max	34; 57	2; 48	38; 60	–12; 31
p-Wert	–	0,0023	–	0,0792
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	52,4 (4,81)	26,0 (16,04)	58,3 (4,95)	11,6 (10,90)
Median	53,0	30,0	60,0	10,0
Min; Max	41; 57	–1; 46	46; 60	–4; 31
p-Wert	–	0,0025	–	0,0195
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	51,0 (7,03)	24,6 (15,37)	54,8 (8,26)	8,1 (7,24)
Median	53,0	27,5	58,5	9,0
Min; Max	37; 57	2; 46	38; 60	–4; 17
p-Wert	–	0,0027	–	0,0156

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	52,6 (6,44)	26,3 (15,63)	59,0 (1,93)	12,4 (9,15)
Median	56,0	30,5	60,0	10,0
Min; Max	39; 57	2; 47	55; 60	3; 31
p-Wert	–	0,0021	–	0,0065
<p>Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.</p> <p>Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.</p> <p>Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte.</p> <p>Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.</p>				

Tabelle 4-290: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der vom Elternteil/Vormund ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	9	–	9	–
Mittelwert (SD)	23,4 (18,71)	–	48,9 (10,02)	–
Median	19,0	–	50,0	–
Min; Max	–2; 55	–	29; 60	–
Woche 12 (ENB-006-09)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	37,9 (14,72)	14,4 (15,06)	53,4 (8,80)	4,6 (4,80)
Median	44,0	12,0	57,0	3,0
Min; Max	10; 53	–8; 34	32; 60	0; 14
p-Wert	–	0,0206	–	0,0215
Woche 24 (ENB-006-09)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	44,8 (10,85)	21,3 (21,22)	56,3 (4,12)	7,4 (10,84)
Median	49,0	31,0	57,0	7,0

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	25; 57	-15; 40	49; 60	-6; 28
p-Wert	–	0,0167	–	0,0734
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	45,4 (11,51)	22,0 (13,67)	53,1 (9,40)	4,2 (13,08)
Median	48,0	24,0	57,0	7,0
Min; Max	20; 57	2; 38	32; 60	-25; 20
p-Wert	–	0,0013	–	0,3613
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	46,8 (10,02)	23,3 (15,00)	57,1 (1,96)	8,2 (10,57)
Median	45,0	28,0	57,0	7,0
Min; Max	32; 58	-3; 38	54; 60	-3; 28
p-Wert	–	0,0016	–	0,0479
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	46,8 (12,61)	23,3 (16,45)	53,7 (6,38)	4,8 (12,27)
Median	50,0	28,0	57,0	2,0
Min; Max	19; 57	0; 41	43; 60	-14; 28
p-Wert	–	0,0028	–	0,2762
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	51,6 (6,21)	27,4 (17,46)	52,9 (7,88)	3,3 (10,90)
Median	53,5	31,5	56,0	0,0
Min; Max	40; 58	3; 54	35; 60	-7; 28
p-Wert	–	0,0030	–	0,4269
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	46,6 (12,47)	27,7 (17,75)	56,0 (6,06)	5,1 (10,09)
Median	52,0	29,0	57,0	7,0
Min; Max	27; 57	-10; 43	43; 60	-14; 15
p-Wert	–	0,0061	–	0,2262
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	5	5	5	5

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	50,0 (6,44)	27,4 (20,12)	56,0 (4,64)	9,2 (8,58)
Median	49,0	38,0	57,0	4,0
Min; Max	42; 57	2; 48	49; 60	2; 20
p-Wert	–	0,0382	–	0,0747
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	49,9 (6,66)	26,4 (18,88)	56,8 (3,73)	7,9 (10,83)
Median	52,0	35,0	57,0	5,0
Min; Max	38; 56	–2; 51	49; 60	–3; 31
p-Wert	–	0,0030	–	0,0604
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	45,8 (10,53)	22,3 (17,56)	54,2 (7,82)	5,3 (14,17)
Median	46,0	28,0	60,0	3,0
Min; Max	26; 57	–9; 40	38; 60	–19; 31
p-Wert	–	0,0051	–	0,2915
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	47,8 (11,24)	24,3 (15,98)	49,7 (15,58)	0,8 (20,46)
Median	56,0	28,0	55,0	3,0
Min; Max	28; 57	2; 47	13; 60	–44; 26
p-Wert	–	0,0018	–	0,9120
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	51,9 (7,51)	28,4 (17,92)	55,4 (8,05)	6,6 (12,16)
Median	53,0	29,0	60,0	3,0
Min; Max	34; 57	2; 54	38; 60	–12; 31
p-Wert	–	0,0014	–	0,1444
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	49,0 (9,01)	25,6 (18,22)	54,1 (9,93)	5,2 (16,63)
Median	53,0	34,0	60,0	3,0
Min; Max	35; 57	–4; 46	32; 60	–25; 31
p-Wert	–	0,0030	–	0,3736

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	41,8 (23,46)	18,3 (21,12)	48,8 (15,29)	-0,1 (18,41)
Median	51,0	26,0	57,0	3,0
Min; Max	-16; 57	-14; 46	15; 60	-42; 17
p-Wert	-	0,0314	-	0,9860
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	48,8 (11,39)	25,3 (16,24)	51,4 (15,11)	2,6 (21,59)
Median	56,0	28,0	57,0	5,0
Min; Max	26; 57	-1; 47	13; 60	-44; 31
p-Wert	-	0,0016	-	0,7317
Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.				
Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.				
Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten beschrieben. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte.				
Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.				

Zur Baseline betragen die normativen Werte im globalen Funktionsscore der von den Eltern ausgefüllten Version des POSNA PODCI für Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn im Mittel 24,2 (SD = 17,1, Median = 29,0) Punkte (siehe Tabelle 4-229) und lagen damit mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Normmittelwertes von 50 Punkten (SD = 10). Im Studienverlauf waren im Vergleich zur Baseline Verbesserungen im globalen Funktionsscore zu verzeichnen. So zeigte sich in Woche 48 der Behandlung mit AA eine statistisch signifikante Verbesserung um durchschnittlich 18,0 (SD = 7,1, Median = 20,0) Punkte ($p = 0,0149$). Damit hatten die Patienten mit infantilem Beginn mit einem Mittelwert von 44,0 (SD = 16,3, Median = 50,5) Punkten bereits das Niveau gesunder Gleichaltriger erreicht. Diese Verbesserung blieb bis zum Zeitpunkt der letzten Messung bestehen, auch wenn die Veränderungen statistisch nicht mehr signifikant waren. Auch hier erreichten die Patienten mit infantilem Beginn mit einem mittleren globalen Funktionsscore von 44,8 (SD = 15,1, Median = 48,0) Punkten das Niveau gesunder Gleichaltriger. Die unter der Behandlung mit AA beobachteten durchschnittlichen Verbesserungen relativ zur Baseline waren zudem zu allen Messzeitpunkten größer als die für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,8 Punkten als auch größer als die bei Kindern mit Zerebralparese definierte MCID von 6,0 Punkten und somit klinisch relevant.

Auch die Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn zeigten mit einem mittleren globalen Funktionsscore von 26,4 (SD = 17,2, Median = 23,0) Punkten zur Baseline anhand der von den Eltern ausgefüllten Version des POSNA PODCI Beeinträchtigungen der globalen Funktion (siehe Tabelle 4-289). Bei diesen Patienten zeigte sich bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung des globalen Funktionsscores. Dabei war der Score im Mittel um 15,4 (SD = 14,9, Median = 12,0) Punkte und damit um mehr als eine Standardabweichung gestiegen ($p = 0,0223$). Auch im weiteren Behandlungsverlauf waren durchgehend statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Zur letzten Messung erreichten die Patienten mit juvenilem Beginn im Mittel einen globalen Funktionsscore von 52,6 (SD = 6,4, Median = 56,0) Punkten und hatten damit das Niveau gesunder Gleichaltriger erreicht. Auch hier waren die unter der Behandlung mit AA beobachteten durchschnittlichen Verbesserungen relativ zur Baseline zu allen Messzeitpunkten deutlich größer als die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie bzw. bei Kindern mit Zerebralparese definierte MCID von 3,8 Punkten bzw. 6,0 Punkten und somit klinisch relevant.

Die adoleszenten Patienten zeigten mit einem mittleren globalen Funktionsscore von 23,4 (SD = 18,7, Median = 19,0) Punkten zur Baseline ebenfalls deutliche Beeinträchtigungen der globalen Funktion (siehe Tabelle 4-290). Auch hier war bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung des globalen Funktionsscores zu beobachten. Dabei war der Score im Mittel um 14,4 (SD = 15,1, Median 12,0) Punkte und damit um mehr als eine Standardabweichung gestiegen ($p = 0,0206$). Diese Verbesserung blieb im gesamten Behandlungsverlauf bis zur letzten Messung erhalten (statistisch signifikant). Bereits nach 24 Wochen hatten die Patienten mit einem mittleren globalen Funktionsscore von 44,8 (SD = 10,9, Median = 49,0) Punkten das Niveau gesunder Gleichaltriger erreicht. Zur letzten Messung betrug der mittlere globale Funktionsscore 48,8 (SD = 11,4, Median = 56,0) und lag damit weiterhin im Normbereich. Auch bei den adoleszenten Patienten waren zu allen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baseline klinisch relevante Verbesserungen des globalen Funktionsscores zu beobachten, die deutlich über der bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelten MCID von 3,8 Punkten als auch über der für Kinder mit Zerebralparese definierten MCID von 6,0 Punkten lagen.

Hinsichtlich des Glücksscores zeigten die Patienten mit infantilem bzw. juvenilem Krankheitsbeginn zur Baseline mit einem Mittelwert von 55,8 (SD = 3,7, Median = 57,0) Punkten bzw. 46,6 (SD = 9,0, Median = 49,5) Punkten keine Beeinträchtigungen. Auch die adoleszenten Patienten zeigten mit einem mittleren Glücksscore von 48,9 (SD = 10,0, Median = 50,0) Punkten zur Baseline keine Beeinträchtigung der Freude. Bei den Patienten mit infantilem Beginn ergaben sich hier im Behandlungsverlauf keine wesentlichen Veränderungen (siehe Tabelle 4-229). Bei den Patienten mit juvenilem Beginn zeigten sich dagegen bereits ab Woche 12 der AA-Behandlung statistisch signifikante Verbesserungen im Glücksscore (siehe Tabelle 4-289). In Woche 12 war der Wert im Mittel um 5,5 (SD = 4,4, Median = 5,0) Punkte auf durchschnittlich 52,1 (SD = 8,9, Median = 57,0) Punkte gestiegen ($p = 0,0099$). Zum Zeitpunkt der letzten Messung war der Glücksscore bei Patienten mit juvenilem Beginn im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant um durchschnittlich 12,4 (SD = 9,2, Median = 10,0) Punkte gestiegen ($p = 0,0065$) und lag mit 59,0 (SD = 1,9, Median = 60,0)

Punkten weiterhin im Normbereich. Auch bei den adolescenten Patienten zeigte sich bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung des Glücksscores um durchschnittlich 4,6 (SD = 4,8, Median = 3,0) Punkte ($p = 0,0215$) (siehe Tabelle 4-290). Zum Zeitpunkt der letzten Messung betrug der mittlere Glücksscore der adolescenten Patienten 51,4 (SD = 15,1, Median = 57,0) Punkte und lag damit ebenfalls weiterhin im Normbereich.

Somit zeigten sich unter der Behandlung mit AA in allen betrachteten Subgruppen Verbesserungen des globalen Funktionsniveaus anhand der von den Eltern ausgefüllten Version des POSNA PODCI. Dabei waren im Verlauf der Behandlung insbesondere im Bereich des globalen Funktionsniveaus statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zu verzeichnen. Dabei zeigten die Patienten aller Subgruppen im Durchschnitt zur Baseline deutliche Beeinträchtigungen des globalen Funktionsniveaus und verbesserten sich unter der AA-Behandlung bis auf das Niveau gesunder Gleichaltriger. Hinsichtlich der Freude waren zur Baseline in allen Subgruppen keine Beeinträchtigungen zu beobachten. Dennoch zeigten die Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn unter der Behandlung mit AA statistisch signifikante Verbesserungen im Glücksscore des POSNA PODCI. Zum Ende der Behandlung mit AA wiesen die Patienten aller Subgruppen weiterhin Glücksscores im Normbereich auf.

Tabelle 4-291: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	2	–	2	–
Mittelwert (SD)	49,5 (9,19)	–	46,0 (19,80)	–
Median	49,5	–	46,0	–
Min; Max	43; 56	–	32; 60	–
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	45,5 (16,26)	–4,0 (7,07)	58,5 (2,12)	12,5 (17,68)
Median	45,5	–4,0	57; 60	12,5
Min; Max	34; 57	–9; 1	58,5 (2,12)	0; 25
p-Wert	–	0,5704	–	0,5000
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	39,5 (24,75)	–10,0 (15,56)	57,5 (3,54)	11,5 (16,26)
Median	39,5	–10,0	57,5	11,5

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Min; Max	22; 57	-21; 1	55; 60	0; 23
p-Wert	-	0,5303	-	0,5000
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	44,0 (16,97)	-5,5 (7,78)	58,5 (2,12)	12,5 (17,68)
Median	44,0	-5,5	58,5	12,5
Min; Max	32; 56	-11; 0	57; 60	0; 25
p-Wert	-	0,5000	-	0,5000
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	47,5 (7,78)	-2,0 (1,41)	56,0 (5,66)	10,0 (14,14)
Median	47,5	-2,0	56,0	10,0
Min; Max	42; 53	-3; -1	52; 60	0; 20
p-Wert	-	0,2952	-	0,5000
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	57,0 (NA)	1,0 (NA)	57,0 (NA)	-3,0 (NA)
Median	57,0	1,0	57,0	-3,0
Min; Max	57; 57	1; 1	57; 57	-3; -3
p-Wert	-	NA	-	NA
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	36,0 (NA)	-7,0 (NA)	52,0 (NA)	20,0 (NA)
Median	36,0	-7,0	52,0	20,0
Min; Max	36; 36	-7; -7	52; 52	20; 20
p-Wert	-	NA	-	NA
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	49,5 (10,61)	0,0 (1,41)	54,5 (3,54)	8,5 (16,26)
Median	49,5	0,0	54,5	8,5
Min; Max	42; 57	-1; 1	52; 57	-3; 20
p-Wert	-	1,0000	-	0,5948
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	3	2	3	2

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	37,3 (6,66)	-10,0 (1,41)	54,7 (2,52)	7,5 (17,68)
Median	34,0	-10,0	55,0	7,5
Min; Max	33; 45	-11; -9	52; 57	-5; 20
p-Wert	-	0,0635	-	0,6560
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	3	2	3	2
Mittelwert (SD)	44,3 (10,97)	-2,0 (4,24)	56,3 (4,04)	10,0 (14,14)
Median	38,0	-2,0	57,0	10,0
Min; Max	38; 57	-5; 1	52; 60	0; 20
p-Wert	-	0,6257	-	0,5000
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	4	2	4	2
Mittelwert (SD)	47,3 (10,14)	-4,5 (7,78)	56,5 (7,00)	7,0 (9,90)
Median	49,5	-4,5	60,0	7,0
Min; Max	33; 57	-10; 1	46; 60	0; 14
p-Wert	-	0,5635	-	0,5000
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	4	2	4	2
Mittelwert (SD)	39,8 (22,43)	-17,0 (25,46)	55,8 (6,65)	7,0 (9,90)
Median	47,0	-17,0	58,5	7,0
Min; Max	8; 57	-35; 1	46; 60	0; 14
p-Wert	-	0,5182	-	0,5000
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	4	2	4	2
Mittelwert (SD)	35,0 (31,59)	-3,0 (5,66)	55,0 (8,12)	5,5 (7,78)
Median	46,5	-3,0	58,5	5,5
Min; Max	-10; 57	-7; 1	43; 60	0; 11
p-Wert	-	0,5903	-	0,5000
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	4	2	4	2
Mittelwert (SD)	49,3 (10,40)	-3,5 (6,36)	56,0 (3,37)	8,5 (16,26)
Median	52,5	-3,5	56,0	8,5
Min; Max	35; 57	-8; 1	52; 60	-3; 20
p-Wert	-	0,5792	-	0,5948

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.				
Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.				
Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 8,2 Punkte, Glücksscore: 11,2 Punkte.				
Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.				

Tabelle 4-292: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	1	–	1	–
Mittelwert (SD)	50,0 (NA)	–	60,0 (NA)	–
Median	50,0	–	60,0	–
Min; Max	50; 50	–	60; 60	–
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	2	1	2	1
Mittelwert (SD)	48,0 (0,00)	–2,0 (NA)	60,0 (0,00)	0,0 (NA)
Median	48,0	–2,0	60,0	0,0
Min; Max	48; 48	–2; –2	60; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	2	1	2	1
Mittelwert (SD)	46,0 (14,14)	6,0 (NA)	56,0 (5,66)	0,0 (NA)
Median	46,0	6,0	56,0	0,0
Min; Max	36; 56	6; 6	52; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	2	1	2	1
Mittelwert (SD)	53,5 (0,71)	4,0 (NA)	56,0 (5,66)	0,0 (NA)
Median	53,5	4,0	56,0	0,0
Min; Max	53; 54	4; 4	52; 60	0; 0

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	1	1	1	1
Mittelwert (SD)	56,0 (NA)	6,0 (NA)	60,0 (NA)	0,0 (NA)
Median	56,0	6,0	60,0	0,0
Min; Max	56; 56	6; 6	60; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	2	1	2	1
Mittelwert (SD)	56,5 (0,71)	7,0 (NA)	60,0 (0,00)	0,0 (NA)
Median	56,5	7,0	60,0	0,0
Min; Max	56; 57	7; 7	60; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	2	–	2	–
Mittelwert (SD)	46,0 (4,24)	–	60,0 (0,00)	–
Median	46,0	–	60,0	–
Min; Max	43; 49	–	60; 60	–
p-Wert	–	–	–	–
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	5	1	5	1
Mittelwert (SD)	54,4 (1,67)	6,0 (NA)	58,4 (2,30)	0,0 (NA)
Median	54,0	6,0	60,0	0,0
Min; Max	52; 56	6; 6	55; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	5	1	5	1
Mittelwert (SD)	53,0 (5,05)	6,0 (NA)	59,0 (2,24)	0,0 (NA)
Median	56,0	6,0	60,0	0,0
Min; Max	47; 57	6; 6	55; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	6	1	6	1
Mittelwert (SD)	51,2 (7,99)	7,0 (NA)	58,7 (3,27)	0,0 (NA)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Median	55,5	7,0	60,0	0,0
Min; Max	40; 57	7; 7	52; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	8	1	8	1
Mittelwert (SD)	51,5 (6,21)	5,0 (NA)	58,0 (3,07)	0,0 (NA)
Median	53,0	5,0	60,0	0,0
Min; Max	37; 57	5; 5	52; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	8	1	8	1
Mittelwert (SD)	53,1 (4,26)	3,0 (NA)	59,0 (1,93)	0,0 (NA)
Median	53,5	3,0	60,0	0,0
Min; Max	44; 57	3; 3	55; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	8	1	8	1
Mittelwert (SD)	53,3 (5,23)	5,0 (NA)	58,0 (4,04)	0,0 (NA)
Median	55,5	5,0	60,0	0,0
Min; Max	42; 57	5; 5	49; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	8	1	8	1
Mittelwert (SD)	54,5 (4,34)	5,0 (NA)	59,4 (1,77)	0,0 (NA)
Median	55,5	5,0	60,0	0,0
Min; Max	44; 57	5; 5	55; 60	0; 0
p-Wert	–	NA	–	NA
<p>Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.</p> <p>Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.</p> <p>Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 8,2 Punkte, Glücksscore: 11,2 Punkte.</p> <p>Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.</p>				

Tabelle 4-293: Veränderung von Schmerzen und Behinderung in der von den Patienten über 10 Jahren ausgefüllten Version des POSNA PODCI im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Baseline (ENB-006-09)				
n	3	–	3	–
Mittelwert (SD)	49,7 (6,51)	–	50,7 (16,17)	–
Median	50,0	–	60,0	–
Min; Max	43; 56	–	32; 60	–
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	46,8 (9,50)	–3,3 (5,13)	59,3 (1,50)	8,3 (14,43)
Median	48,0	–2,0	60,0	0,0
Min; Max	34; 57	–9; 1	57; 60	0; 25
p-Wert	–	0,3774	–	0,4226
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	42,8 (16,88)	–4,7 (14,36)	56,8 (3,95)	7,7 (13,28)
Median	46,0	1,0	57,5	0,0
Min; Max	22; 57	–21; 6	52; 60	0; 23
p-Wert	–	0,6303	–	0,4226
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	4	3	4	3
Mittelwert (SD)	48,8 (11,24)	–2,3 (7,77)	57,3 (3,77)	8,3 (14,43)
Median	53,5	0,0	58,5	0,0
Min; Max	32; 56	–11; 4	52; 60	0; 25
p-Wert	–	0,6547	–	0,4226
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	50,3 (7,37)	0,7 (4,73)	57,3 (4,62)	6,7 (11,55)
Median	53,0	–1,0	60,0	0,0
Min; Max	42; 56	–3; 6	52; 60	0; 20
p-Wert	–	0,8297	–	0,4226
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	3	2	3	2

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	56,7 (0,58)	4,0 (4,24)	59,0 (1,73)	-1,5 (2,12)
Median	57,0	4,0	60,0	-1,5
Min; Max	56; 57	1; 7	57; 60	-3; 0
p-Wert	–	0,4097	–	0,5000
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	3	1	3	1
Mittelwert (SD)	42,7 (6,51)	-7,0 (NA)	57,3 (4,62)	20,0 (NA)
Median	43,0	7,0	60,0	20,0
Min; Max	36; 49	7; -7	52; 60	20; 20
p-Wert	–	NA	–	NA
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	7	3	7	3
Mittelwert (SD)	53,0 (5,13)	2,0 (3,61)	57,3 (3,04)	5,7 (12,50)
Median	54,0	1,0	57,0	0,0
Min; Max	42; 57	-1; 6	52; 60	-3; 20
p-Wert	–	0,4380	–	0,5147
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	8	3	8	3
Mittelwert (SD)	47,1 (9,64)	-4,7 (9,29)	57,4 (3,11)	5,0 (13,23)
Median	47,5	-9,0	58,5	0,0
Min; Max	33; 57	-11; 6	52; 60	-5; 20
p-Wert	–	0,4761	–	0,5799
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	48,9 (9,03)	1,0 (6,00)	57,9 (3,48)	6,7 (11,55)
Median	54,0	1,0	60,0	0,0
Min; Max	38; 57	-5; 7	52; 60	0; 20
p-Wert	–	0,8000	–	0,4226
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	49,3 (8,57)	-1,3 (7,77)	57,0 (5,05)	4,7 (8,08)
Median	51,0	1,0	60,0	0,0
Min; Max	33; 57	-10; 5	46; 60	0; 14
p-Wert	–	0,7943	–	0,4226

Parameter POSNA PODCI	Globaler Funktionsscore		Glücksscore	
	Normative Werte	Veränderung zur Baseline	Normative Werte	Veränderung zur Baseline
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	47,0 (15,81)	-10,3 (21,39)	57,6 (4,69)	4,7 (8,08)
Median	53,0	1,0	60,0	0,0
Min; Max	8; 57	-35; 3	46; 60	0; 14
p-Wert	-	0,4907	-	0,4226
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	44,8 (21,87)	-0,3 (6,11)	56,0 (6,12)	3,7 (6,35)
Median	55,0	1,0	60,0	0,0
Min; Max	-10; 57	-7; 5	43; 60	0; 11
p-Wert	-	0,9333	-	0,4226
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	9	3	9	3
Mittelwert (SD)	51,4 (7,65)	-0,7 (6,66)	57,7 (3,04)	5,7 (12,50)
Median	55,0	1,0	60,0	0,0
Min; Max	35; 57	-8; 5	52; 60	-3; 20
p-Wert	-	0,8783	-	0,5147
Baseline ist definiert als der letzte Wert am Tag oder vor der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie ENB-006-09.				
Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau.				
Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID ermittelt: Globaler Funktionsscore: 8,2 Punkte, Glücksscore: 11,2 Punkte.				
Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test.				

Der von den Patienten über 10 Jahren mit infantilem Krankheitsbeginn selbst berichtete mittlere globale Funktionsscore bzw. Glücksscore betrug zur Baseline 49,5 Punkte (SD = 9,2, Median = 49,5) bzw. 46,0 Punkte (SD = 19,8, Median = 46,0) und lag damit jeweils im Normbereich gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-291). In Woche 336 der Behandlung mit AA war der globale Funktionsscore im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -3,5 Punkte (SD = 6,4, Median = -3,5) gesunken. Hinsichtlich des Glücksscores war im Mittel eine Verbesserung um 8,5 Punkte (SD = 16,3, Median = 8,5) zu beobachten. Dabei ist jedoch anzumerken, dass zur Baseline lediglich zwei Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn über 10 Jahre alt waren und das POSNA PODCI als Selbstbericht ausfüllten. Bis zum Ende der Studie in Woche 336 hatten vier Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn ein Alter von über 10 Jahren erreicht.

Bei den Patienten mit juvenilem Beginn war zur Baseline lediglich ein Patient über 10 Jahre alt und füllte das POSNA PODCI als Selbstbericht aus (siehe Tabelle 4-292). Dieser Patient berichtete zur Baseline mit einem globalen Funktionscore von 50,0 Punkten bzw. einem Glücksscore von 60,0 Punkten von einem globalen Funktionsniveau sowie Freude im Normbereich gesunder Gleichaltriger. Bis zur letzten Messung waren die Werte dieses Patienten um 5,0 Punkte gestiegen bzw. konstant geblieben. Insgesamt betrug der durchschnittliche globale Funktionscore aller Patienten mit juvenilem Beginn, die bis Woche 336 ein Alter von über 10 Jahren erreicht hatten, 54,5 Punkte (SD = 4,3, Median = 55,5), sodass die Patienten zum Ende der AA-Behandlung im Mittel von einem globalen Funktionsniveau im Normbereich berichteten. Auch der Glücksscore lag mit durchschnittlich 59,4 Punkten (SD = 1,8, Median = 60,0) im Normbereich.

Die drei adoleszenten Patienten, von denen zur Baseline der Selbstbericht des POSNA PODCI vorlag, berichteten im Mittel einen globalen Funktionscore von 49,7 Punkten (SD = 6,5, Median = 50,0) und von einem Glücksscore von 50,7 Punkten (SD = 16,2, Median = 60,0). Damit lagen das globale Funktionsniveau sowie die von den Patienten berichtete Freude im Bereich gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-293). Zur letzten Messung in Woche 336 lagen die Daten von allen neun adoleszenten Patienten vor. Dabei lag der mittlere globale Funktionscore bei 51,4 Punkten (SD = 7,7, Median = 55,0) und der mittlere Glücksscore bei 57,7 Punkten (SD = 3,0, Median = 60,0), sodass das globale Funktionsniveau und die Freude der adoleszenten Patienten zum Ende der AA-Behandlung weiterhin im Normbereich gesunder Gleichaltriger lagen.

4.3.2.3.3.10.1.4 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

Tabelle 4-294: Veränderung der Plasma-PPi und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Baseline (ENB-006-09)				
n	5	–	5	–
Mittelwert (SD)	5,298 (0,9103)	–	200,440 (87,0545)	–
Median	5,450	–	232,500	–
Min; Max	3,98; 6,51	–	76,20; 297,50	–
Woche 6 (ENB-008-10)				
n	3	3	4	4
Mittelwert (SD)	2,290 (0,6940)	–2,680 (0,5587)	8,550 (3,8284)	–180,750 (93,1922)
Median	2,130	–2,430	8,550	–184,500
Min; Max	1,69; 3,05	–3,32; –2,29	4,20; 12,90	–284,60; –69,40

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
p-Wert	–	0,0142	–	0,0303
Woche 12 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	3,075 (0,6054)	–1,920 (0,5133)	34,425 (30,6004)	–154,875 (73,1035)
Median	2,915	–1,900	27,050	–171,450
Min; Max	2,54; 3,93	–2,44; –1,44	6,50; 77,10	–220,40; –56,20
p-Wert	–	0,0049	–	0,0241
Woche 24 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	3,188 (0,5971)	–1,808 (0,2502)	46,750 (22,5469)	–142,550 (91,3349)
Median	3,335	–1,705	46,900	–162,900
Min; Max	2,34; 3,74	–2,18; –1,64	20,90; 72,30	–225,20; –19,20
p-Wert	–	0,0007	–	0,0524
Woche 36 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,885 (0,3351)	–2,110 (0,3913)	26,600 (18,3552)	–162,700 (99,6834)
Median	2,985	–2,190	26,000	–181,000
Min; Max	2,40; 3,17	–2,48; –1,58	10,30; 44,10	–256,70; –32,10
p-Wert	–	0,0017	–	0,0470
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,805 (0,6468)	–2,190 (0,6502)	44,198 (36,3998)	–145,103 (93,6046)
Median	2,795	–2,145	39,950	–167,500
Min; Max	2,08; 3,55	–2,99; –1,48	7,29; 89,60	–225,21; –20,20
p-Wert	–	0,0067	–	0,0533
Woche 60 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,423 (0,6008)	–2,573 (0,7523)	23,400 (15,5302)	–165,900 (83,3981)
Median	2,365	–2,350	18,300	–173,450
Min; Max	1,82; 3,14	–3,66; –1,93	10,90; 46,10	–251,40; –65,30
p-Wert	–	0,0064	–	0,0284
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,910 (1,0648)	–2,085 (0,6041)	24,843 (29,8276)	–164,458 (76,6357)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Median	2,930	-2,215	11,900	-182,715
Min; Max	1,59; 4,19	-2,65; -1,26	6,17; 69,40	-228,10; -64,30
p-Wert	-	0,0062	-	0,0233
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	4,298 (1,1211)	-0,698 (1,0160)	49,225 (25,8214)	-140,075 (81,3639)
Median	4,500	-0,280	38,350	-157,000
Min; Max	2,87; 5,32	-2,20; -0,03	32,50; 87,70	-209,80; -36,50
p-Wert	-	0,2634	-	0,0411
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	3,205 (0,4957)	-1,790 (0,6720)	28,600 (10,2176)	-160,700 (91,5100)
Median	3,060	-1,910	25,700	-169,850
Min; Max	2,78; 3,92	-2,38; -0,96	19,80; 43,20	-254,30; -48,80
p-Wert	-	0,0129	-	0,0391
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	2,600 (0,8910)	-2,660 (0,6223)	28,200 (3,9598)	-236,800 (42,0021)
Median	2,600	-2,660	28,200	-236,800
Min; Max	1,97; 3,23	-3,10; -2,22	25,40; 31,00	-266,50; -207,10
p-Wert	-	0,1044	-	0,0794
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	2,530 (0,5919)	-2,313 (0,9001)	17,467 (4,2158)	-135,767 (76,9788)
Median	2,250	-1,860	18,600	-138,200
Min; Max	2,13; 3,21	-3,35; -1,73	12,80; 21,00	-211,50; -57,60
p-Wert	-	0,0469	-	0,0925
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,885 (1,0753)	-2,110 (1,0169)	13,610 (3,9855)	-175,690 (98,6399)
Median	2,640	-2,445	14,200	-177,550
Min; Max	1,86; 4,40	-2,88; -0,67	9,04; 17,00	-288,46; -59,20
p-Wert	-	0,0254	-	0,0378

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	4,060 (2,2821)	-0,935 (2,1469)	15,850 (6,8144)	-173,450 (101,3980)
Median	3,405	-1,920	13,900	-177,850
Min; Max	2,08; 7,35	-2,18; 2,28	10,40; 25,20	287,10; -51,00
p-Wert	-	0,4478	-	0,0418
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,988 (1,2719)	-2,008 (1,0800)	13,865 (5,2778)	-175,435 (100,7687)
Median	2,855	-2,360	12,700	-180,470
Min; Max	1,60; 4,64	-2,88; -0,43	8,86; 21,20	-285,80; -55,00
p-Wert	-	0,0339	-	0,0400
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,403 (0,4272)	-2,593 (0,5059)	8,580 (4,8286)	-180,720 (99,1316)
Median	2,435	-2,595	8,380	-186,585
Min; Max	1,85; 2,89	-3,05; -2,13	2,96; 14,60	-288,11; -61,60
p-Wert	-	0,0020	-	0,0356
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,560 (0,6467)	-2,435 (0,6063)	9,633 (3,0257)	-179,668 (98,7046)
Median	2,510	-2,175	9,880	-181,870
Min; Max	1,93; 3,29	-3,34; -2,05	5,87; 12,90	-291,63; -63,30
p-Wert	-	0,0040	-	0,0357
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,635 (1,5959)	-2,360 (1,5091)	11,353 (4,3781)	-177,948 (99,0475)
Median	2,730	-1,900	10,440	-181,685
Min; Max	0,98; 4,10	-4,47; -1,17	7,53; 17,00	-289,22; -59,20
p-Wert	-	0,0522	-	0,0369
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	2,640 (0,9433)	-2,355 (0,3886)	19,110 (10,7214)	-170,190 (99,0593)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Median	2,830	-2,400	18,250	-181,780
Min; Max	1,33; 3,57	-2,71; -1,91	9,44; 30,50	-271,50; -45,70
p-Wert	-	0,0012	-	0,0414
<p>Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Der Normbereich der Plasma-PPi-Konzentration beträgt 0,75 – 5,71 µM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 5,74 – 61,16 ng/mL.</p> <p>Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test für eine Stichprobe.</p>				

Tabelle 4-295: Veränderung der Plasma-PPi und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Baseline (ENB-006-09)				
n	8	-	8	-
Mittelwert (SD)	4,835 (1,0283)	-	223,163 (151,4037)	-
Median	4,585	-	187,000	-
Min; Max	3,74; 6,96	-	84,30; 527,00	-
Woche 6 (ENB-008-10)				
n	7	7	8	8
Mittelwert (SD)	2,091 (0,5459)	-2,740 (0,9088)	14,650 (12,9817)	-208,513 (148,3660)
Median	1,940	-2,600	11,950	-161,450
Min; Max	1,33; 2,88	-4,37; -1,48	0,90; 40,30	-505,70; -77,80
p-Wert	-	0,0002	-	0,0054
Woche 12 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,206 (0,6756)	-2,629 (1,0061)	15,963 (7,1134)	-207,200 (149,6146)
Median	2,195	-2,300	15,750	-172,400
Min; Max	1,31; 3,56	-4,76; -1,75	5,30; 27,40	-504,00; -70,00
p-Wert	-	0,0002	-	0,0058
Woche 18 (ENB-008-10)				
n	-	-	1	1

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Mittelwert (SD)	–	–	19,600 (NA)	–247,400 (NA)
Median	–	–	19,600	–247,400
Min; Max	–	–	19,60; 19,60	–247,40; –247,40
p-Wert	–	–	–	NA
Woche 24 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,914 (0,5906)	–1,921 (0,8956)	47,638 (25,1477)	–175,525 (138,5724)
Median	2,905	–1,935	55,300	–147,300
Min; Max	2,02; 3,57	–3,39; –0,66	15,90; 81,20	–463,00; –33,00
p-Wert	–	0,0005	–	0,0089
Woche 36 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,911 (0,8224)	–1,924 (0,9947)	46,050 (28,3064)	–177,113 (126,9847)
Median	2,930	–1,930	49,800	–145,300
Min; Max	1,30; 4,01	–3,43; –0,80	11,00; 92,60	–434,40; –54,50
p-Wert	–	0,0009	–	0,0056
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	8	8	7	7
Mittelwert (SD)	2,651 (0,4757)	–2,184 (0,7750)	32,443 (19,9631)	–210,557 (153,4709)
Median	2,495	–2,010	25,100	–179,700
Min; Max	2,13; 3,48	–3,68; –1,12	14,40; 60,10	–501,90; –39,90
p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0110
Woche 60 (ENB-008-10)				
n	8	8	6	6
Mittelwert (SD)	2,251 (0,7265)	–2,584 (1,2711)	23,552 (16,3806)	–130,665 (64,4542)
Median	2,290	–2,775	21,300	–105,800
Min; Max	1,13; 3,15	–4,22; –0,73	7,91; 54,30	–212,70; –76,39
p-Wert	–	0,0007	–	0,0042
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	3,019 (0,9545)	–1,973 (1,6436)	36,700 (25,2182)	–204,057 (160,4339)
Median	2,840	–1,380	23,900	–142,200

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Min; Max	1,92; 4,74	-4,13; 0,61	16,20; 75,80	-503,10; -63,80
p-Wert	-	0,0192	-	0,0151
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	4,385 (0,5984)	-0,450 (0,8695)	63,813 (25,4129)	-159,350 (143,9884)
Median	4,335	-0,225	63,350	-124,050
Min; Max	3,58; 5,19	-1,77; 0,44	19,90; 102,00	-464,30; -11,20
p-Wert	-	0,1866	-	0,0166
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	3,571 (0,5826)	-1,331 (0,9555)	33,286 (15,2622)	-190,614 (156,9435)
Median	3,640	-1,170	33,800	-132,100
Min; Max	2,94; 4,41	-2,62; -0,01	18,10; 62,60	-487,40; -65,00
p-Wert	-	0,0102	-	0,0183
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	3,083 (1,0966)	-1,515 (1,5177)	30,500 (25,5766)	-185,550 (177,6323)
Median	2,710	-2,060	17,500	-111,750
Min; Max	1,84; 4,61	-2,97; 0,50	11,20; 74,20	-515,80; -50,90
p-Wert	-	0,0583	-	0,0507
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	2,756 (0,3956)	-2,202 (1,4767)	28,560 (14,0076)	-152,840 (97,9498)
Median	2,630	-2,060	26,300	-104,000
Min; Max	2,30; 3,34	-4,38; -0,40	15,30; 52,00	-305,00; -73,70
p-Wert	-	0,0290	-	0,0251
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	2,697 (0,7667)	-2,029 (1,0591)	19,931 (11,4948)	-220,826 (153,1846)
Median	2,460	-1,900	17,200	-206,200
Min; Max	1,77; 3,61	-3,69; -0,52	5,52; 37,20	-509,80; -66,90
p-Wert	-	0,0023	-	0,0088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,550 (0,4586)	-2,285 (0,9749)	19,310 (9,4643)	-203,853 (155,6558)
Median	2,635	-2,265	17,050	-164,700
Min; Max	1,69; 3,05	-4,02; -1,11	7,18; 34,70	-513,40; -65,30
p-Wert	-	0,0003	-	0,0076
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,269 (1,5399)	-1,566 (1,6283)	23,200 (13,3981)	-199,963 (152,5892)
Median	2,965	-2,040	18,650	-162,900
Min; Max	1,43; 5,28	-3,13; 1,54	10,60; 50,70	-516,40; -71,20
p-Wert	-	0,0297	-	0,0076
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,686 (0,8070)	-2,149 (0,9505)	15,666 (10,4249)	-207,496 (153,0889)
Median	2,775	-2,450	12,200	-161,650
Min; Max	1,31; 3,74	-3,22; -0,86	7,29; 37,80	-518,43; -77,01
p-Wert	-	0,0004	-	0,0064
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	3,046 (1,0174)	-1,786 (1,3742)	16,681 (9,2119)	-226,319 (156,7032)
Median	3,550	-2,140	15,200	-205,100
Min; Max	1,32; 3,74	-3,49; -0,01	6,38; 32,30	-519,21; -67,70
p-Wert	-	0,0138	-	0,0087
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,046 (0,6882)	-1,789 (1,0762)	17,399 (9,0819)	-205,764 (155,2901)
Median	3,195	-2,070	14,500	-171,050
Min; Max	1,88; 3,92	-3,04; -0,22	6,89; 35,90	-520,11; -64,10
p-Wert	-	0,0022	-	0,0072

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,064 (0,9686)	-1,771 (1,1881)	27,395 (12,6848)	-195,768 (158,0871)
Median	3,185	-1,880	30,350	-164,000
Min; Max	1,40; 4,22	-3,41; -0,16	6,66; 41,60	-520,34; -42,70
p-Wert	-	0,0040	-	0,0100
<p>Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Der Normbereich der Plasma-PPi-Konzentration beträgt 0,75 – 5,71 μM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 5,74 – 61,16 ng/mL.</p> <p>Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test für eine Stichprobe.</p>				

Tabelle 4-296: Veränderung der Plasma-PPi und PLP-Konzentration im Zeitverlauf und Veränderung zur Baseline der Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (FA-Set)

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Baseline (ENB-006-09)				
n	9	-	9	-
Mittelwert (SD)	4,828 (0,9672)	-	245,589 (135,5894)	-
Median	4,810	-	232,500	-
Min; Max	3,74; 6,96	-	84,30; 527,00	-
Woche 6 (ENB-008-10)				
n	7	7	9	9
Mittelwert (SD)	2,024 (0,5522)	-2,764 (0,9062)	12,400 (12,2141)	-233,189 (131,0047)
Median	1,930	-2,600	10,300	-222,200
Min; Max	1,33; 2,88	-4,37; -1,48	0,90; 40,30	-505,70; -83,40
p-Wert	-	0,0002	-	0,0007
Woche 12 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	2,337 (0,7599)	-2,491 (1,0406)	22,167 (22,4355)	-223,422 (130,1591)
Median	2,200	-2,280	14,300	-207,300

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Min; Max	1,31; 3,93	-4,76; -1,44	5,30; 77,10	-504,00; -70,00
p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0009
Woche 18 (ENB-008-10)				
n	9	9	1	1
Mittelwert (SD)	3,074 (0,5707)	-1,753 (0,8006)	19,600 (NA)	-247,400 (NA)
Median	3,370	-1,700	19,600	-247,400
Min; Max	2,31; 3,74	-3,39; -0,66	19,60; 19,60	-247,40; -247,40
p-Wert	–	0,0002	–	NA
Woche 24 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	3,074 (0,5707)	-1,753 (0,8006)	47,578 (23,6781)	-198,011 (118,9724)
Median	3,370	-1,700	47,100	-195,700
Min; Max	2,31; 3,74	-3,39; -0,66	20,60; 81,20	-463,00; -63,70
p-Wert	–	0,0002	–	0,0011
Woche 36 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	2,884 (0,7893)	-1,943 (0,8702)	40,556 (29,9765)	-205,033 (111,0921)
Median	2,970	-2,070	40,800	-212,900
Min; Max	1,30; 4,01	-3,43; -0,80	10,30; 92,60	-434,40; -67,20
p-Wert	–	0,0002	–	0,0005
Woche 48 (ENB-008-10)				
n	9	9	8	8
Mittelwert (SD)	2,592 (0,5010)	-2,236 (0,7954)	34,174 (27,3843)	-231,576 (125,9781)
Median	2,460	-1,900	24,500	-216,555
Min; Max	2,08; 3,55	-3,68; -1,12	7,29; 89,60	-501,90; -84,80
p-Wert	–	< 0,0001	–	0,0013
Woche 60 (ENB-008-10)				
n	9	9	7	7
Mittelwert (SD)	2,397 (0,7470)	-2,431 (1,1233)	25,659 (17,6019)	-167,241 (71,2025)
Median	2,680	-2,390	18,300	-206,100
Min; Max	1,13; 3,15	-4,22; -0,73	7,91; 54,30	-251,40; -76,39
p-Wert	–	0,0002	–	0,0008

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (µM)	Veränderung zur Baseline (µM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Woche 72 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,910 (0,8120)	-2,054 (1,0182)	32,359 (26,1817)	-231,429 (133,3982)
Median	2,935	-1,710	22,200	-224,350
Min; Max	1,59; 4,19	-4,13; -1,24	6,17; 75,80	-503,10; -63,80
p-Wert	-	0,0007	-	0,0017
Woche 96 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	4,204 (0,8016)	-0,623 (0,9947)	57,444 (26,9205)	-188,144 (121,3027)
Median	4,180	-0,130	62,700	-197,800
Min; Max	2,87; 5,32	-2,20; 0,44	19,90; 102,00	-464,30; -58,00
p-Wert	-	0,0969	-	0,0016
Woche 120 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,453 (0,5763)	-1,434 (0,6637)	32,638 (15,4439)	-216,400 (137,2463)
Median	3,370	-1,225	28,900	-229,850
Min; Max	2,78; 4,41	-2,55; -0,64	18,10; 62,60	-487,40; -66,20
p-Wert	-	0,0005	-	0,0029
Woche 144 (ENB-008-10)				
n	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	2,979 (1,0911)	-1,666 (1,4630)	27,186 (21,8869)	-219,429 (151,9970)
Median	2,570	-2,220	20,300	-207,100
Min; Max	1,84; 4,61	-3,10; 0,50	11,20; 74,20	-515,80; -70,80
p-Wert	-	0,0236	-	0,0088
Woche 168 (ENB-008-10)				
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	2,736 (0,5099)	-2,086 (1,4391)	19,660 (5,9117)	-187,240 (82,8655)
Median	2,580	-1,860	21,000	-196,800
Min; Max	2,25; 3,34	-4,38; -0,40	12,80; 28,00	-305,00; -84,70
p-Wert	-	0,0316	-	0,0072
Woche 192 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Mittelwert (SD)	2,690 (0,8870)	-2,138 (0,9186)	15,529 (8,0548)	-230,060 (132,6801)
Median	2,460	-2,070	16,500	-215,600
Min; Max	1,77; 4,40	-3,69; -0,67	5,52; 33,90	-509,80; -66,90
p-Wert	-	0,0001	-	0,0008
Woche 216 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	3,043 (1,6990)	-1,784 (1,7436)	14,020 (4,1050)	-231,569 (136,1635)
Median	2,630	-1,940	13,600	-215,900
Min; Max	1,69; 7,35	-4,02; 2,28	7,18; 20,30	-513,40; -67,90
p-Wert	-	0,0153	-	0,0009
Woche 240 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	2,992 (1,5648)	-1,836 (1,4945)	18,351 (13,1303)	-227,238 (135,7393)
Median	2,340	-2,380	13,700	-223,640
Min; Max	1,43; 5,28	-3,13; 1,54	8,86; 50,70	-516,40; -71,20
p-Wert	-	0,0062	-	0,0010
Woche 264 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	2,537 (0,7949)	-2,291 (0,8772)	10,639 (6,0796)	-234,950 (135,1849)
Median	2,530	-2,330	8,570	-229,540
Min; Max	1,31; 3,74	-3,22; -0,86	2,96; 23,70	-518,43; -77,01
p-Wert	-	< 0,0001	-	0,0008
Woche 288 (ENB-008-10)				
n	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,641 (0,9611)	-2,183 (1,2413)	13,700 (9,6134)	-252,050 (133,8286)
Median	2,510	-2,270	9,880	-241,060
Min; Max	1,32; 3,74	-3,49; -0,01	5,87; 32,30	-519,21; -67,70
p-Wert	-	0,0016	-	0,0011
Woche 312 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9

PPi/PLP	PPi		PLP	
	Rohwerte (μM)	Veränderung zur Baseline (μM)	Rohwerte (ng/mL)	Veränderung zur Baseline (ng/mL)
Mittelwert (SD)	2,722 (1,0710)	-2,106 (1,2462)	15,256 (9,4884)	-230,333 (139,5596)
Median	3,060	-2,340	12,600	-219,900
Min; Max	0,98; 3,92	-4,47; -0,22	6,89; 35,90	-520,11; -64,10
p-Wert	-	0,0010	-	0,0011
Woche 336 (ENB-008-10)				
n	9	9	9	9
Mittelwert (SD)	2,792 (1,0521)	-2,036 (1,0602)	22,711 (13,6400)	-222,878 (140,2942)
Median	2,740	-2,150	24,500	-223,060
Min; Max	1,33; 4,22	-3,41; -0,16	6,66; 41,60	-520,34; -42,70
p-Wert	-	0,0004	-	0,0014
<p>Jede Messung im Laufe der Studie ENB-008-10 Studie wurde relativ zum Start der Behandlung in ENB-006-09 berechnet, d.h. 24 Wochen wurden addiert. Woche 36 war somit Woche 12 in ENB-008-10.</p> <p>Der Normbereich der Plasma-PPi-Konzentration beträgt 0,75 – 5,71 μM. Der Normbereich der Plasma-PLP-Konzentration beträgt 5,74 – 61,16 ng/mL.</p> <p>Der p-Wert testet, ob der Mittelwert 0 ist, basierend auf dem t-Test für eine Stichprobe.</p>				

Zur Baseline lag die Plasma-PPi- bzw. PLP-Konzentration der Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn im Mittel bei 5,298 μM (SD = 0,9103, Median = 5,450) bzw. 200,440 ng/mL (SD = 87,0545, Median = 232,500) (siehe Tabelle 4-294). Die Plasma-PPi-Konzentration befand sich somit am oberen Ende des Normbereiches (0,75 – 5,71 μM), während die Plasma-PLP-Konzentration deutlich über der oberen Grenze des Normbereiches lag (5,74 - 61,16 ng/mL). Bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA verringerte sich PPI-Konzentration signifikant um durchschnittlich -2,680 μM (SD = 0,5587, Median = -2,430, $p = 0,0142$) auf 2,290 μM (SD = 0,6940, Median = 2,130). Auch zur letzten Messung in Woche 336 der AA-Behandlung wiesen die Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn mit einer mittleren PPI-Konzentration von 2,640 μM (SD = 0,9433, Median = 2,830) weiterhin Werte im Normbereich auf. Auch die PLP-Konzentration verringerte sich bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA deutlich und signifikant um durchschnittlich -180,750 ng/mL (SD = 93,1922, Median = -184,500, $p = 0,0303$) auf 8,550 ng/mL (SD = 3,8284, Median = 8,550) und erreichte somit den normalen Bereich. Die PLP-Konzentration verblieb im weiteren Verlauf der Behandlung mit AA innerhalb des Normbereichs und erreichte zur letzten Messung in Woche 336 eine mittlere Konzentration von 19,110 ng/mL (SD = 10,7214, Median = 18,250). Auch hier war die Veränderung zur Baseline mit durchschnittlich -170,190 ng/mL (SD = 99,0593, Median = -181,780) statistisch signifikant ($p = 0,0414$).

Bei den Patienten mit einem juvenilen Krankheitsbeginn lag die Plasma-PPi- bzw. PLP-Konzentration zur Baseline im Mittel bei 4,835 μM (SD = 1,0283, Median = 4,585) bzw.

223,163 ng/ml (SD = 151,4037, Median = 187,000) (siehe Tabelle 4-295). Auch hier lag die PPI-Konzentration am oberen Ende des Normbereiches, während die PLP-Konzentration deutlich über der oberen Grenze des Normbereiches lag und die Patienten somit stark erhöhte Plasma-PLP-Konzentrationen aufwiesen. Auch bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn sanken die mittlere PPI- und PLP-Konzentration bereits nach 6 Wochen AA-Behandlung deutlich und signifikant um $-2,740 \mu\text{M}$ (SD = 0,9088, Median = $-2,600$, $p = 0,0002$) bzw. $-208,513 \text{ ng/ml}$ (SD = 148,3660, Median = $-161,450$, $p = 0,0054$) auf $2,091 \mu\text{M}$ (SD = 0,5459, Median = 1,940) bzw. $14,650 \text{ ng/ml}$ (SD = 12,9817, Median = 11,950), sodass beide Parameter im normalen Bereich lagen. Auch zur letzten Messung in Woche 336 lagen sowohl die PPI- als auch die PLP-Konzentration bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn mit durchschnittlich $3,064 \mu\text{M}$ (SD = 0,9686, Median = 3,185) und $27,395 \text{ ng/ml}$ (SD = 12,6848, Median = 30,350) im Normbereich.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den adoleszenten Patienten erzielt. Hier betrug die Plasma-PPI- bzw. PLP-Konzentration zur Baseline durchschnittlich $4,828 \mu\text{M}$ (SD = 0,9672, Median = 4,810) bzw. $245,589 \text{ ng/ml}$ (SD = 135,5894, Median = 232,500) (siehe Tabelle 4-296). Somit lag die PPI-Konzentration der Patienten bereits zur Baseline im Normbereich, während die PLP-Konzentration deutlich über der oberen Grenze des Normbereichs lag. Auch hier verringerten sich die PPI- und die PLP-Konzentration bereits nach 6 Wochen AA-Behandlung deutlich und signifikant um durchschnittlich $-2,764 \mu\text{M}$ (SD = 0,9062, Median = $-2,600$, $p = 0,0002$) bzw. $-233,189 \text{ ng/ml}$ (SD = 131,0047, Median = $-222,200$, $p = 0,0007$) auf $2,024 \mu\text{M}$ (SD = 0,5522, Median = 1,930) bzw. $12,400 \text{ ng/ml}$ (SD = 12,2141, Median = 10,300). Die Plasma-PLP-Konzentration der Patienten erreichte somit im Durchschnitt den normalen Bereich. Die PPI- und PLP-Konzentrationen blieben mit durchschnittlich $2,792 \mu\text{M}$ (SD = 1,0521, Median = 2,740) bzw. $22,711 \text{ ng/ml}$ (SD = 13,6400, Median = 24,500) bis zur letzten Messung in Woche 336 im normalen Bereich und hatten sich bis dahin im Vergleich zur Baseline jeweils statistisch signifikant um durchschnittlich $-2,036 \mu\text{M}$ (SD = 1,0602, Median = $-2,150$, $p = 0,0004$) bzw. $-222,878 \text{ ng/ml}$ (SD = 140,2942, Median = $-223,060$, $p = 0,0014$) verringert.

4.3.2.3.3.10.1.5 Unerwünschte Ereignisse – ENB-006-09/ENB-008-10

Überblick über aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-297: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Patienten mit Ereignissen	204	3 (100,0)	31	2 (100,0)	235	5 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	204	3 (100,0)	31	2 (100,0)	235	5 (100,0)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Nicht zusammenhängende UEs	148	3 (100,0)	17	2 (100,0)	165	5 (100,0)
Zusammenhängende UEs	56	3 (100,0)	14	1 (50,0)	70	4 (80,0)
Mild	185	3 (100,0)	20	2 (100,0)	205	5 (100,0)
Moderat	18	3 (100,0)	10	1 (50,0)	28	4 (80,0)
Schwer	1	1 (33,3)	1	1 (50,0)	2	2 (40,0)
Therapieabbruch durch UEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	54	3 (100,0)	14	1 (50,0)	68	4 (80,0)
Hypersensibilität (Injektions-assozierte Reaktionen)	0	0 (0,0)	4	2 (100,0)	4	2 (40,0)
Ektope Kalzifizierung	1	1 (33,3)	0	0 (0,0)	1	1 (20,0)
Lipodystrophie	1	1 (33,3)	0	0 (0,0)	1	1 (20,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Nicht zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Mild	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Moderat	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwer	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Therapieabbruch durch SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Hypersensibilität (Injektions-assozierte Reaktionen)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
<p>Alle die Behandlung betreffenden unerwünschten Ereignisse begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studie ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.</p> <p>Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.</p> <p>Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.</p>						

Tabelle 4-298: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Patienten mit Ereignissen	149	3 (100,0)	242	5 (100,0)	391	8 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	149	3 (100,0)	242	5 (100,0)	391	8 (100,0)
Nicht zusammenhängende UEs	64	3 (100,0)	119	5 (100,0)	183	8 (100,0)
Zusammenhängende UEs	85	3 (100,0)	123	5 (100,0)	208	8 (100,0)
Mild	126	3 (100,0)	202	5 (100,0)	328	8 (100,0)
Moderat	23	3 (100,0)	40	5 (100,0)	63	8 (100,0)
Schwer	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Therapieabbruch durch UEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	79	3 (100,0)	113	5 (100,0)	192	8 (100,0)
Hypersensibilität (Injektions-assozierte Reaktionen)	5	1 (33,3)	3	3 (60,0)	8	4 (50,0)
Ektope Kalzifizierung	4	2 (66,7)	7	5 (100,0)	11	7 (87,5)
Lipodystrophie	3	1 (33,3)	4	2 (40,0)	7	3 (37,5)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Nicht zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Mild	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Moderat	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwer	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Therapieabbruch durch SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Hypersensibilität (Injektions-assozierte Reaktionen)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Alle die Behandlung betreffenden unerwünschten Ereignisse begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studie ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10. Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten. Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.						

Tabelle 4-299: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit AA auftraten für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Patienten mit Ereignissen	257	5 (100,0)	163	4 (100,0)	420	9 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	257	5 (100,0)	163	4 (100,0)	420	9 (100,0)
Nicht zusammenhängende UEs	147	5 (100,0)	76	4 (100,0)	223	9 (100,0)
Zusammenhängende UEs	110	5 (100,0)	87	4 (100,0)	197	9 (100,0)
Mild	218	5 (100,0)	124	4 (100,0)	342	9 (100,0)
Moderat	38	5 (100,0)	38	4 (100,0)	76	9 (100,0)
Schwer	1	1 (20,0)	1	1 (25,0)	2	2 (22,2)
Therapieabbruch durch UEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	102	5 (100,0)	79	4 (100,0)	181	9 (100,0)
Hypersensibilität (Injektions-assoziierte Reaktionen)	5	1 (20,0)	4	2 (50,0)	9	3 (33,3)
Ektope Kalzifizierung	5	3 (60,0)	5	3 (75,0)	10	6 (66,7)
Lipodystrophie	4	2 (40,0)	1	1 (25,0)	5	3 (33,3)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Nicht zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Zusammenhängende SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Kategorie der Unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Mild	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Moderat	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Schwer	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Therapieabbruch durch SUEs	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Hypersensibilität (Injektions-assoziierte Reaktionen)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Alle die Behandlung betreffenden unerwünschten Ereignisse begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studie ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.
Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.
Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.

In Tabelle 4-297, Tabelle 4-298 und Tabelle 4-299 ist für jede Subgruppe jeweils eine Übersicht über alle UEs dargestellt. Bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn traten bei allen Patienten insgesamt 235 Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-297). 70,2 % (165/235) der UEs hingen nicht mit der Studienmedikation zusammen. Insgesamt wurden überwiegend UEs vom Schweregrad mild (205/235) berichtet. Weiterhin traten 28 moderate UEs und nur zwei schwere UEs auf. Außerdem gab es in dieser Subgruppe im Laufe der Studie keine SUEs, keine UEs, die zum Therapieabbruch führten und keine Todesfälle. Die UEs, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (68/235, bei 4/5 Patienten). Bei zwei Patienten trat eine Hypersensibilität auf und jeweils bei einem Patienten eine ektope Kalzifizierung bzw. eine Lipodystrophie. Es wurde von keiner Kraniosynostose oder chronischer Hepatitis berichtet.

Auch bei den Patienten mit juvenilem Beginn gab es keine SUEs, keine UEs die, zum Therapieabbruch führten und keine Todesfälle (siehe Tabelle 4-298). Es wurden bei allen Patienten insgesamt 391 Ereignisse berichtet. Etwa die Hälfte der Ereignisse standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (183/391). 83,9 % (328/391) der UEs waren von milder Schwere und 63 Ereignisse wurden als moderat eingestuft. Es wurden 192 Reaktionen

an der Injektionsstelle gemeldet, 8 Ereignisse von Hypersensibilität, 11 Ereignisse einer ektopischen Kalzifikation und 7 Ereignisse einer Lipodystrophie. Auch hier wurde von keiner Kraniosynostose oder chronischer Hepatitis berichtet.

Entsprechend der größeren Patientenzahl von 9 Patienten wurde in der Subgruppe der adoleszenten Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Subgruppen von der größten Anzahl an UEs berichtet (siehe Tabelle 4-299). Hier traten bei allen Patienten insgesamt 420 UEs auf. 223 Ereignisse waren nicht zusammenhängend mit der Studienmedikation. Es gab keine SUEs und keine UEs, die zum Therapieabbruch führten. Des Weiteren gab es keine Todesfälle, keine Kraniosynostose und keine chronische Hepatitis. Die Mehrheit der UEs waren mild (342/420). Es wurden 76 moderate UEs berichtet und zwei Patienten erlitten jeweils ein schweres UE. Bei drei Patienten traten insgesamt 9 Ereignisse einer Hypersensibilität auf, bei 6 Patienten wurde von insgesamt 10 Ereignissen einer ektopischen Kalzifikation und bei 3 Patienten von insgesamt 5 Ereignissen einer Lipodystrophie berichtet.

Die Anzahl der UEs war somit in allen Subgruppen mit durchschnittlich 45 bis 50 Ereignissen pro Patient vergleichbar. Die mit Abstand häufigsten Ereignisse waren in allen Subgruppen Reaktionen an der Injektionsstelle. In allen drei Subgruppen war die überwiegende Mehrzahl der UEs von mildem Schweregrad. SUEs, Todesfälle oder Therapieabbrüche kamen in keiner der drei Subgruppen vor.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Bei den Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn traten insgesamt 235 Ereignisse auf, überwiegend vom Schweregrad mild (205/235). Zusätzlich traten 28 moderate Ereignisse und zwei Ereignisse vom Schweregrad schwer auf. Die beiden schweren UEs wurden innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Atrophie an der Injektionsstelle) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Zahnkaries) berichtet und traten jeweils bei einem Patienten auf. Bei 5 Patienten traten milde UEs und bei 4 Patienten traten moderate UEs auf (siehe -300).

Bei den Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn gab es keine schweren UEs. 84 % (328/391) der UEs waren mild und 63 Ereignisse waren moderat. Die moderaten Ereignisse traten hauptsächlich in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Dabei wurde am häufigsten (4/8 Patienten, 50 %) von einer Rötung an der Injektionsstelle berichtet (siehe Tabelle 4-301).

Auch bei den adoleszenten Patienten waren die meisten UE von mildem Schweregrad (342/420 Ereignissen). Zusätzlich wurden 76 moderate und zwei schwere UEs gemeldet. Die beiden schweren UEs traten bei jeweils einem Patienten in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Atrophie an der Injektionsstelle) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Zahnkaries) auf (Tabelle 4-302). Auch hier war die Mehrzahl der Patienten von UEs der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ betroffen, bei denen es sich meist um Beschwerden an der Injektionsstelle handelte.

Tabelle 4-300: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Patienten mit Ereignissen	3 (100,0)	3 (100,0)	1 (33,3)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	5 (100,0)	4 (80,0)	2 (40,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	5 (100,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Rötung an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papel an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	1 (20,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Erbrechen	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Analfissur	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Diarrhoe	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (100,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Sturz	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliedmaßenverletzung	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Prellung	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Fußknöchelfraktur	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenstich	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Fehler bei der Medikamentenverabreichung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fremdkörper	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverletzung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Gelenkverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Platzwunde	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelzerrung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Hodenverletzung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorzeitiger Epiphysenschluss	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Genickschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinea cruris	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Augen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Drusenpapille	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Benommenheit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensibilität	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Belastungsstörung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Kontaktdermatitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Hautverfärbung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Mangel der Wachstumshormone	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verminderter Appetit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämangiom	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Melanozytärer Nävus	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papillom der Haut	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)			AA kombiniert (N = 5)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Nasennebenhöhlenentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenhöhlenverstopfung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.0 kodiert.
 Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.
 Alle die Behandlung betreffenden Unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.
 Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.
 Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.
 Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.

Tabelle 4-301: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Patienten mit Ereignissen	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Rötung an der Injektionsstelle	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (87,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Reizbarkeit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	5 (100,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	7 (87,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	4 (50,0)	0 (0,0)
Exkoration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Versehentliche Exposition	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tierbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Zungenverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	5 (100,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	3 (37,5)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Bronchitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Ohreninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis durch Streptokokken	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tonsillitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	5 (100,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	7 (87,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Husten	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergischer Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophagealen Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mundschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Zahnbeschwerden	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfehlstellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Gelenkhyperextension	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mediales Tibia-Stress-Syndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Genickschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/Konjunktivitis, allergisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Netzhautgefäßstörung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kontaktdermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Ohrenscherzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
Verringertes 1,25- Dihydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin B6-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papillom der Haut	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)			AA kombiniert (N = 8)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Eichelentzündung (Balanitis)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.0 kodiert.

Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.

Alle die Behandlung betreffenden Unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.

Tabelle 4-302: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Patienten mit Ereignissen	5 (100,0)	5 (100,0)	1 (20,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	1 (25,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	2 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (100,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	1 (25,0)	9 (100,0)	7 (77,8)	1 (11,1)
Rötung an der Injektionsstelle	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	5 (55,6)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	2 (22,2)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	2 (22,2)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	2 (22,2)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (11,1)
Fatigue	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Peripheres Ödem	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (80,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	8 (88,9)	5 (55,6)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	4 (44,4)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverstauchung	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliedmaßenverletzung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Versehentliche Exposition	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tierbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Exkoration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelzerrung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (80,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Erbrechen	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
Diarrhoe	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophagealen Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Zahnbeschwerden	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mundschmerzen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	7 (77,8)	3 (33,3)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)	1 (11,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Bronchitis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tonsillitis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (100,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
Arthralgie	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Myalgie	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Genickschmerzen	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorzeitiger Epiphysenschluss	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)	2 (22,2)	0 (0,0)
Konjunktivale Ablagerung	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	1 (11,1)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Drusenpapille	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Netzhautgefäßstörung	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	5 (55,6)	2 (22,2)	0 (0,0)
Husten	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0,0)
Benommenheit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (22,2)	0 (0,0)
Angst	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0,0)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Ohrenscherzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensibilität	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin B6-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papillom der Haut	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)			AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)			AA kombiniert (N = 9)		
	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Mangel der Wachstumshormone	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verminderter Appetit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Eichelentzündung (Balanitis)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.0 kodiert.

Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.

Alle die Behandlung betreffenden Unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-303: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation infantiler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Patienten mit Ereignissen	3 (100,0)	3 (100,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
Rötung an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Fatigue	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Blutung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Papel an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Myalgie	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Vorzeitiger Epiphysenschluss	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Muskuloskeletale Steifheit	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Genickschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
Erbrechen	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Analfissur	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Zahnverlust	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
Sturz	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Gliedmaßenverletzung	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Prellung	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Fußknöchelfraktur	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Arthropodenstich	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Fehler bei der Medikamentenverabreichung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Fremdkörper	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gelenkverletzung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gelenkverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Platzwunde	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Muskelzerrung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Hodenverletzung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Augenerkrankungen	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Konjunktivale Ablagerung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Allergische Augen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Drusenpapille	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Madenwurminfektion (Enterobiasis)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Influenza	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Tinea cruris	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Benommenheit	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Hypersensibilität	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Akute Belastungsstörung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Angst	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Kontaktdermatitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Hautverfärbung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Mangel der Wachstumshormone	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Verminderter Appetit	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Hämangiom	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 2)		AA kombiniert (N = 5)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Melanozytärer Nävus	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Papillom der Haut	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Allergische Nasennebenhöhlenentzündung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Husten	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Verstopfte Nase	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
Nebenhöhlenverstopfung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
<p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.0 kodiert.</p> <p>Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.</p> <p>Alle die Behandlung betreffenden Unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.</p> <p>Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-304: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation juveniler Beginn – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Patienten mit Ereignissen	3 (100,0)	3 (100,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0)	2 (66,7)	5 (100,0)	3 (60,0)	8 (100,0)	5 (62,5)
Rötung an der Injektionsstelle	3 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	7 (87,5)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Peripheres Ödem	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Augenerkrankungen	2 (66,7)	1 (33,3)	4 (80,0)	3 (60,0)	6 (75,0)	4 (50,0)
Konjunktivale Ablagerung	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Netzhautgefäßstörung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	7 (87,5)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Ohreninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Pharyngitis durch Streptokokken	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
Husten	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Verstopfte Nase	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Allergischer Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (12,5)	6 (75,0)
Erbrechen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Gastroösophagealen Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Mundschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Zahnbeschwerden	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Übelkeit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Zahnen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Zahnfehlstellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	7 (87,5)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	5 (62,5)
Exkoration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Gelenkverstauchung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Versehentliche Exposition	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Tierbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Prellung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Zungenverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	7 (87,5)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
Schmerzen in den Extremitäten	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Myalgie	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Gelenkhyperextension	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Mediales Tibiales Stress-Syndrome	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Genickschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	5 (62,5)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	5 (62,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	1 (12,5)	4 (50,0)
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Kontaktdermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Ohrenschmerzen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Untersuchungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Verringertes 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Vitamin B6-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Papillom der Haut	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 3)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 5)		AA kombiniert (N = 8)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Eichelentzündung (Balanitis)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)

Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13,0 kodiert.

Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.

Alle die Behandlung betreffenden Unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.

Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-305: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Subgruppenpopulation Adoleszente – ENB-006-09/ENB-008-10 (Safety Set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Patienten mit Ereignissen	5 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (100,0)	3 (60,0)	4 (100,0)	2 (50,0)	9 (100,0)	5 (55,6)
Rötung an der Injektionsstelle	4 (80,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	8 (88,9)	0 (0,0)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	0 (0,0)
Hautfleck an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (66,7)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)
Atrophie an der Injektionsstelle	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Schmerzen an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Verhärtung an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Nesselsucht an der Injektionsstelle	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Peripheres Ödem	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Augenerkrankungen	3 (60,0)	2 (40,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	5 (55,6)	4 (44,4)
Konjunktivale Ablagerung	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Hornhautablagerung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Sehnervschwund	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Drusenpapille	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Netzhautgefäßstörung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Skleralblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (20,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (11,1)	8 (88,9)
Arthralgie	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (20,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	3 (33,3)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Myalgie	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Genickschmerzen	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Vorzeitiger Epiphysenschluss	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Muskuloskeletale Steifheit	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Ungleiche Gliedmaßenlänge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (11,1)	7 (77,8)
Erbrechen	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)
Zahnkaries	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Diarrhoe	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Gastroösophagealen Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Zahnbeschwerden	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Übelkeit	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Mundschmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Empfindlichkeit der Zähne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	8 (88,9)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	6 (66,7)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Otitis externa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Otitis media/ Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Staphylokokkenhautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	8 (88,9)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Prellung	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Sturz	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Gelenkverstauchung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Gliedmaßenverletzung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Versehentliche Exposition	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Tierbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Verbrennung zweiten Grades	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Exkoration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Muskelzerrung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Speichenfraktur	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (66,7)
Husten	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (33,3)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	3 (33,3)
Nasenbluten	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Verstopfte Nase	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
Benommenheit	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	4 (44,4)
Angst	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (11,1)	3 (33,3)
Akne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Veränderte Haarfarbe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	2 (22,2)	1 (11,1)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
Nephrokalzinose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Ohrenschmerzen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Hypersensibilität	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
Verringertes 25-Hydroxycholecalciferol im Blut	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Vitamin B6-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)	Zusammen- hängend n (%)	Nicht zusammen- hängend n (%)
Papillom der Haut	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Vorhautverengung	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Mangel der Wachstumshormone	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Verminderter Appetit	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Eichelentzündung (Balanitis)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	AA 6 mg/kg/Woche (N = 5)		AA 9 mg/kg/Woche (N = 4)		AA kombiniert (N = 9)	
	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)	Zusammenhängend n (%)	Nicht zusammenhängend n (%)
<p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.0 kodiert.</p> <p>Die Spalten geben die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der betroffenen Patienten wieder.</p> <p>Alle die Behandlung betreffenden unerwünschten Ereignisse, begannen am Tag an oder einen Tag nach der ersten Behandlung mit AA während der Studien ENB-006-09 bis zum Ende der Studie ENB-008-10.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten SOC hatte, wurde er nur einmal für diesen SOC gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis für einen bestimmten PT hatte, wurde er nur einmal für diesen PT gezählt, gemäß der Kategorie mit dem stärksten Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Die prozentualen Anteile der Patienten mit UEs basierten auf der Gesamtanzahl aller behandelten Patienten.</p> <p>Zusammenhängende UEs waren definiert als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Nicht zusammenhängende UEs waren definiert als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend.</p>						

Bei allen Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn traten UEs auf, die als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation gewertet wurden (siehe Tabelle 4-303). Es traten außerdem bei 4 von 5 Patienten mit der Studienmedikation zusammenhängende UEs auf. Die als in Zusammenhang mit der Studienmedikation gewerteten UEs waren überwiegend Rötungen an der Injektionsstelle und Juckreiz an der Injektionsstelle (bei jeweils 3 Patienten). Des Weiteren gab es bei einem Patienten konjunktivale Ablagerungen, die mit der Studienmedikation zusammenhingen und bei einem Patienten traten mit der Studienmedikation zusammenhängende Schmerzen in den Extremitäten auf.

Bei allen Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn wurden sowohl UEs berichtet, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen als auch UEs, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten (siehe Tabelle 4-304). Alle Patienten erlitten UEs der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die mit der AA-Behandlung zusammenhingen. So war bei allen Patienten dieser Subgruppe eine Rötung an der Injektionsstelle zu beobachten, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation auftrat. Weitere Reaktionen an der Injektionsstelle traten vereinzelt auf. Bei 6 Patienten wurde von Augenerkrankungen berichtet, die mit der Studienmedikation zusammenhingen. Diese waren konjunktivale Ablagerungen (5 Patienten) und Hornhautablagerungen (ein Patient). Bei einzelnen Patienten wurde weitere UEs festgestellt, die im Zusammenhang mit der Medikation standen. Dabei handelte es sich um Übelkeit, veränderte Hautfarbe, Vitamin B6-Mangel, Nephrokalzinose und Nierensteine (jeweils ein Patient).

Auch bei den adoleszenten Patienten war festzustellen, dass bei allen Patienten sowohl nicht mit der Studienmedikation zusammenhängende als auch mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende UEs berichtet wurden (Tabelle 4-305). Auch hier wurde bei allen Patienten UEs der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet, die in Zusammenhang mit der AA-Behandlung auftraten. Dabei erlitten alle Patienten Rötungen an der Injektionsstelle und verschiedene weitere Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Hypertrophie, Hautflecken, Schmerzen, Juckreiz, Verfärbungen und Atrophie. Wie bei der Subgruppe der Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn traten hier mit der Studienmedikation zusammenhängende Augenerkrankungen auf. Dabei handelte es sich ebenfalls um konjunktivale Ablagerungen (4 Patienten) und Hornhautablagerungen (ein Patient). Bei einzelnen Patienten wurden weitere UEs festgestellt, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Dies waren Schmerzen in den Extremitäten, Übelkeit, eine veränderte Hautfarbe, Vitamin B6-Mangel, Nephrokalzinose und Nierensteine (jeweils ein Patient).

Zusammenfassung der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung der UEs bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Subgruppen kam es bei keinem Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von UEs und es gab in keiner Subgruppe Todesfälle. Die berichteten UEs waren in allen Subgruppen überwiegend von mildem Schweregrad. Nur zwei Ereignisse, die in den Subgruppenpopulationen infantiler Beginn und Adoleszente auftraten, waren schwer. Bei allen Subgruppen traten die meisten UEs in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

am Verabreichungsort“ auf. Am häufigsten wurde dabei von Rötungen an der Injektionsstelle berichtet. Auch von UEs der SOCs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren in jeder Subgruppe nahezu alle Patienten betroffen. Bei allen Patienten wurden sowohl UEs berichtet, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen als auch UEs, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten. Letztere waren größtenteils der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuzuordnen. Damit zeigten sich zwischen den betrachteten Subgruppen keine Unterschiede im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von AA.

4.3.2.3.3.10.2 Weitere Subgruppenanalysen

Übersicht über weitere Subgruppenanalysen

Im Rahmen regelmäßiger Berichte zur Nutzen-Risiko-Bewertung von AA durch die Zulassungsbehörde wurden die folgenden weiteren Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Vergleichende Analyse des Einflusses der AA-Therapie auf das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung von HPP-Patienten mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn (gepoolte Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. ENB-011-10) (65),
- Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der mit AA behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der HPP aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 (65).

4.3.2.3.3.10.2.1 Gesamtüberleben

Vergleichende Analyse des Einflusses der AA-Therapie auf die Mortalität von Patienten mit perinatalem bzw. infantilem Beginn der HPP

In einer vorgeplanten Analyse wurden die Effekte von AA auf das Gesamtüberleben und das Überleben ohne invasive Beatmung bei Patienten mit perinatalem bzw. infantilem Beginn der HPP, die ein hohes Risiko für einen vorzeitigen Tod trugen, im Vergleich zu Daten einer Gruppe vergleichbarer, unbehandelter, historischer Kontrollpatienten untersucht. Als hohes Risiko für einen vorzeitigen Tod wurde das Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren in der Anamnese der Patienten definiert: 1) Atemeinschränkung, 2) Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle, 3) rachitische Deformität des Brustkorbs.

Die Daten der mit AA behandelten Patienten stammten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10. Die Daten der unbehandelten, nicht parallel laufenden, historischen Kontrollpatienten wurden aus der Studie ENB-011-10, einer globalen, retrospektiven, epidemiologischen Studie des natürlichen Verlaufs der Erkrankung bei Patienten mit perinatalem bzw. infantilem Beginn, herangezogen. Dabei wurden aus den Studien ENB-002-

08/ENB-003-08 und ENB-010-10 nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen.

Einfluss der AA-Therapie auf das Gesamtüberleben

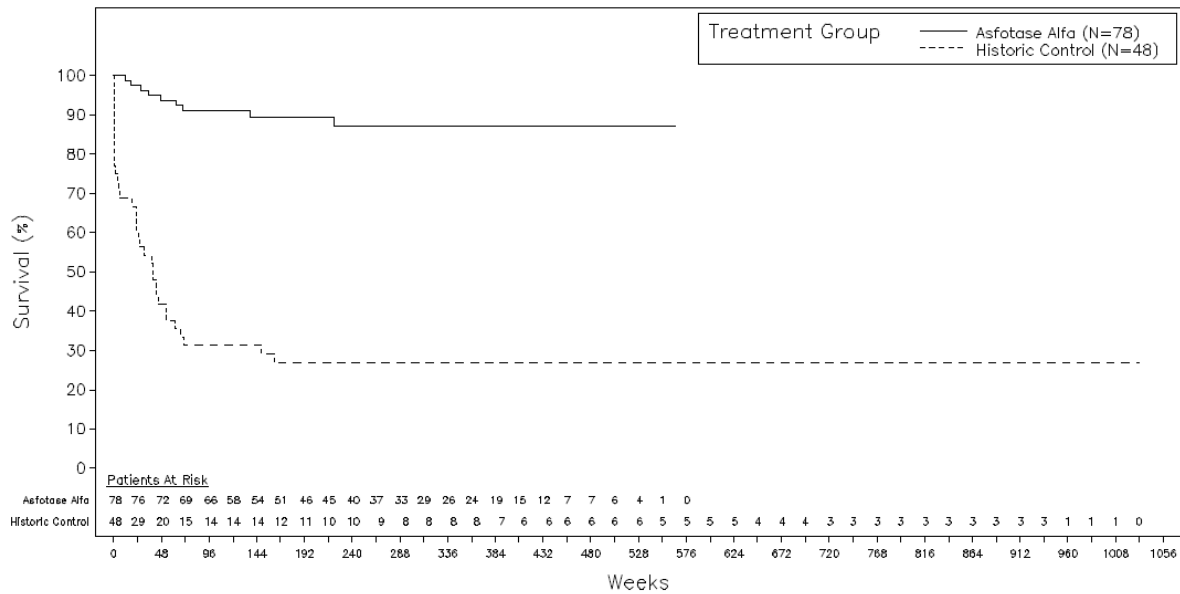


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (gestrichelte Linie)

Tabelle 4-306: Gesamtüberleben der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10

Parameter	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn	
	Mit AA behandelt (N = 78)	Historische Kontrolle (N = 48)
Anzahl an Todesfällen, n (%)	9 (11,5)	35 (72,9)
Überlebenszeit von Geburt an (Tage)		
Median (Kaplan-Meier)	NA	270,5
95 %-KI des Medians ^a	(NA; NA)	(155,0; 428,0)
Min; Max	73; 3955	1; 7211
p-Wert ^b	< 0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer (Anzahl unter Risiko/Anzahl mit Ereignis/Anzahl zensiert)^c		
Baseline	1,00 (78/0/0) 95 %-KI = [1,00; 1,00]	1,00 (48/0/0) 95 %-KI = [1,00; 1,00]
Woche 24	0,97 (76/2/0) 95 %-KI = [0,90; 0,99]	0,60 (29/19/0) 95 %-KI = [0,45; 0,73]
Woche 48	0,94 (72/5/1)	0,42 (20/28/0)

Parameter	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn	
	Mit AA behandelt (N = 78)	Historische Kontrolle (N = 48)
	95 %-KI = [0,85; 0,97]	95 %-KI = [0,28; 0,55]
Woche 72	0,91 (69/7/2) 95 %-KI = [0,82; 0,96]	0,31 (15/33/0) 95 %-KI = [0,19; 0,44]
Woche 96	0,91 (66/7/5) 95 %-KI = [0,82; 0,96]	0,31 (14/33/1) 95 %-KI = [0,19; 0,44]
Woche 120	0,91 (58/7/13) 95 %-KI = [0,82; 0,96]	0,31 (14/33/1) 95 %-KI = [0,19; 0,44]
Woche 144	0,89 (54/8/16) 95 %-KI = [0,80; 0,95]	0,31 (14/33/1) 95 %-KI = [0,19; 0,44]
Woche 168	0,89 (51/8/19) 95 %-KI = [0,80; 0,95]	0,27 (12/35/1) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 192	0,89 (46/8/24) 95 %-KI = [0,80; 0,95]	0,27 (11/35/2) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 216	0,89 (45/8/25) 95 %-KI = [0,80; 0,95]	0,27 (10/35/3) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 240	0,87 (40/9/29) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (10/35/3) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 264	0,87 (37/9/32) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (9/35/4) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 288	0,87 (33/9/36) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (8/35/5) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 312	0,87 (29/9/40) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (8/35/5) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 336	0,87 (26/9/43) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (8/35/5) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 360	0,87 (24/9/45) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (8/35/5) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 384	0,87 (15/9/54) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (7/35/6) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 408	0,87 (29/9/40) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (6/35/7) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 432	0,87 (12/9/57) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (8/35/5) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 456	0,87 (7/9/62) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (6/35/7) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 480	0,87 (7/9/62) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (6/35/7) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 504	0,87 (6/9/63)	0,27 (6/35/7)

Parameter	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn	
	Mit AA behandelt (N = 78)	Historische Kontrolle (N = 48)
	95 %-KI = [0,77; 0,93]	95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 528	0,87 (4/9/65) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (6/35/7) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 552	0,87 (1/9/68) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (5/35/8) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
Woche 576	0,87 (0/9/69) 95 %-KI = [0,77; 0,93]	0,27 (5/35/8) 95 %-KI = [0,15; 0,40]
^a Brookmeyer-Crowley-KI für den Median ^b Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank-Test bestimmt. ^c Konfidenzintervalle wurden anhand des geschätzten Standardfehlers nach der Methode der Log-log-Transformation ermittelt.		

Die Analyse ergab unter der Behandlung mit AA ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zum Krankheitsverlauf der historischen Kontrollpatienten (siehe Abbildung 4-28 und Tabelle 4-306). Nur 9 von 78 (11,5 %) der mit AA behandelten Patienten verstarben, während in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe 72,9 % der Patienten (35 von 48) während der evaluierten Periode verstarben ($p < 0,0001$). Die unbehandelten Kontrollpatienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 270,5 Tagen, während bei den mit AA behandelten Studienpatienten die mediane Überlebenszeit nicht geschätzt werden konnte, da mehr als die Hälfte dieser Patienten jenseits des Datenschnittpunktes überlebte. Zu Woche 576 betrug die geschätzte Überlebensrate für die mit AA behandelten Patienten 0,87 und für die historischen Kontrollpatienten 0,27.

Sensitivitätsanalysen zur Kontrolle des Einflusses des Zeitpunktes der Diagnose sowie des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auf das Gesamtüberleben

Bias aufgrund des Zeitpunktes der Diagnose

Das Überleben der Patienten in der historischen Kontrollgruppe wurde vom Zeitpunkt der Diagnosen beeinflusst. Bei Patienten, die in jüngerer Zeit diagnostiziert wurden, war das Überleben höher. Aus diesem Grund wurde der Effekt des Merkmals Zeitpunkt der Diagnose auf das Überleben bei mit AA behandelten Patienten untersucht.

Bias aufgrund des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

In der historischen Kontrollpopulation wurden die Daten für die lebenden und für die verstorbenen Patienten zusammengeführt. Das mediane Alter bei Studieneinschluss für die behandelten Patienten lag bei etwa 15 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehr als 50 % der Patienten der historischen Kontrollgruppe, die in die Studie ENB-011-10 eingeschlossen wurden, verstorben. Deshalb wurden die Analysen zum Lebensalter bei

Studieneinschluss der behandelten Patienten und zum Überlebensalter der Kontrollpatienten durchgeführt.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben

Das Überleben von Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erreichten (N = 78), wurde verglichen mit dem Überleben von Patienten der historischen Kontrolle, die mindestens 38 Wochen alt wurden (25/48), was der medianen Überlebenszeit in der historischen Kontrolle entsprach (siehe Abbildung 4-29 und Tabelle 4-307). Die Patienten der historischen Kontrolle wurden stratifiziert nach Jahr der Diagnose (Diagnose vor 1990: n = 3, zwischen 1990 und 1999: n = 7 und ab 2000: n = 15). Das Überleben der mit AA behandelten Patienten war signifikant länger als das Überleben der Patienten der historischen Kontrolle unabhängig vom Jahr der Diagnose (Diagnose vor 1990: p < 0,0001, zwischen 1990 und 1999: p = 0,0192 und ab 2000: p = 0,0065).

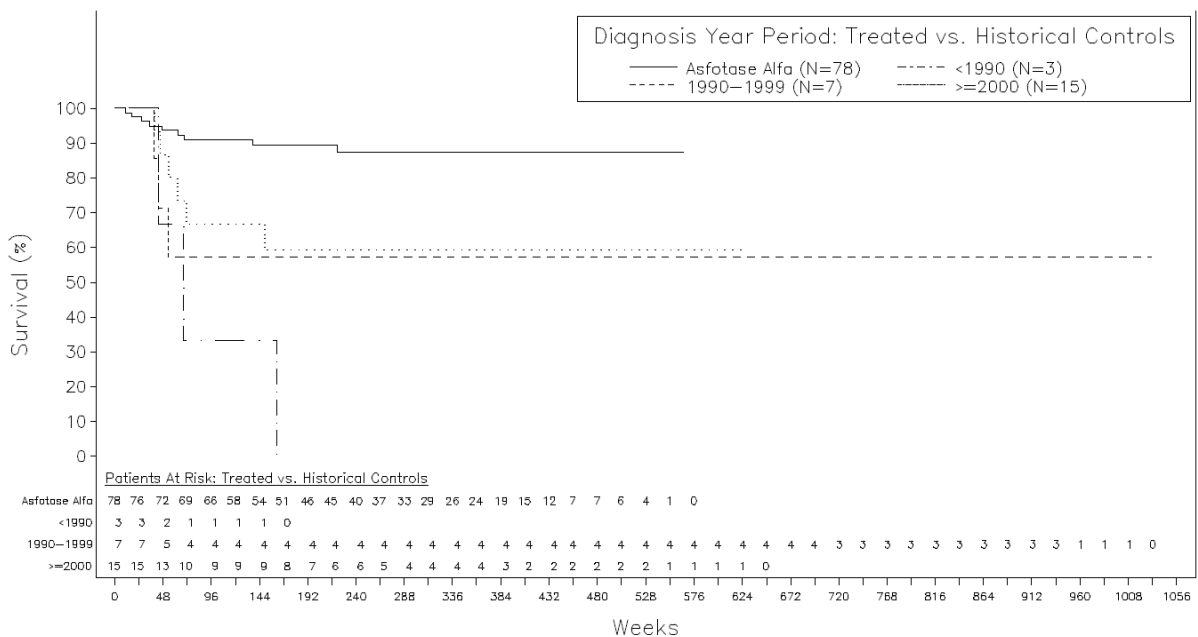


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose (gestrichelte Linien)

Tabelle 4-307: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose

Behandelte Patienten, n	78
Anzahl an Todesfälle, n (%)	9 (11,5)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit (Tage) (95 %-KI ^{a)})	NA (NA)
Kontrollpatienten diagnostiziert vor 1990, n	3
Anzahl an Todesfälle, n (%)	3 (100,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit (Tage) (95 %-KI ^{a)})	474,0 (295; 1123)
p-Wert ^b	<0,0001
Kontrollpatienten diagnostiziert von 1990 bis 1999, n	7
Anzahl an Todesfälle, n (%)	3 (42,9)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit (Tage) (95 %-KI ^{a)})	NA (273,0; NA)
p-Wert ^b	0,0192
Kontrollpatienten diagnostiziert ab 2000, n	15
Anzahl an Todesfälle, n (%)	6 (40,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit (Tage) (95 %-KI ^{a)})	NA (371,0; NA)
p-Wert ^b	0,0065
^a Brookmeyer-Crowley-KI für den Median	
^b Die p-Werte wurden durch einen Log-Rang Test berechnet.	

In einer Analyse, die das Alter der Patienten berücksichtigte, wurde zunächst eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion auf der Basis der Daten der historischen Kontrollgruppe für unbehandelte Patienten geschätzt. Diese Funktion wurde dann genutzt, um die mediane erwartete Überlebenszeit ohne Behandlung unter Berücksichtigung des Alters bei Studieneinschluss für jeden mit AA behandelten Patienten zu schätzen. Die tatsächliche Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten war signifikant länger als deren geschätzte Überlebenszeit ohne Behandlung ($p = 0,0005$) (siehe Tabelle 4-308 und Abbildung 4-30).

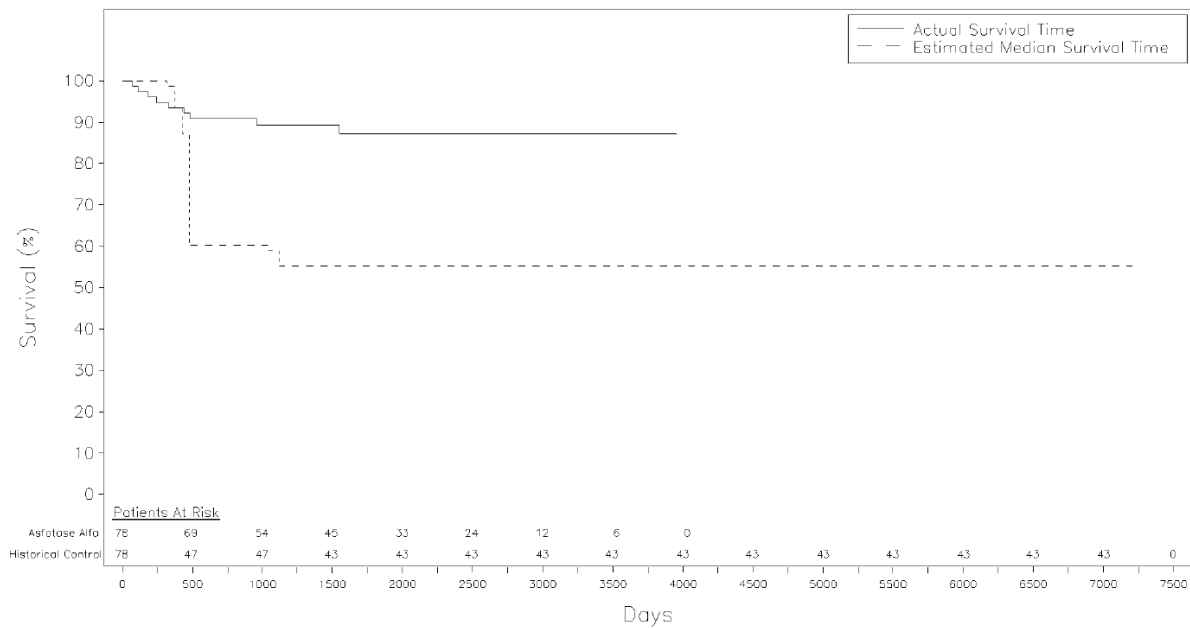


Abbildung 4-30: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit (durchgezogene Linie) der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne AA-Behandlung (gestrichelte Linie), basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10

Tabelle 4-308: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 78)
Tatsächliche Überlebenszeit > geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	28 (35,9)
Tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit < geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	7 (9,0)
Unbekannter Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit ^a	n	43
Tatsächliche Überlebenszeit (Tage)	Median ^b	≥ 1705,5
Geschätzter Median der Überlebenszeit (Tage)	Median ^b	≥ 7211,0
	p-Wert ^c	0,0005

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 78)
<p>Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie den Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Patienten wurde nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011.10 erfüllten. Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse wurde an den Daten der historischen Kontrollpatienten durchgeführt, um die geschätzte Überlebenszeit für unbehandelte Patienten zu erhalten. Die geschätzte Überlebenszeit für die behandelten Patienten wurde aufgrund der Tatsache berechnet, dass der Patient bis zu ihrem Alter zum Studieneinschluss überlebt hatte. Für einige Patienten war es nur möglich zu berechnen, dass die geschätzte Überlebenszeit größer als ein bestimmter Wert war. Für diese Patienten wurde die geschätzte Überlebenszeit zensiert.</p> <p>a: Schließt behandelte Patienten mit einer zensierten Überlebenszeit vor ihrer geschätzten medianen Überlebenszeit, ein zensierter geschätzter Median der Überlebenszeit der kürzer war als ihre tatsächliche Überlebenszeit oder tatsächlicher und geschätzter Median der Überlebenszeit die beide zensiert waren, mit ein.</p> <p>b: Schließt Patienten mit unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit aus (a) aus</p> <p>c: Der p-Wert basierte auf einem Vorzeichentest für die Variable (tatsächliche Überlebenszeit – geschätzter Median der Überlebenszeit), der testet, ob der Median dieser Variablen 0 entspricht. Patienten mit tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit und Patienten mit einem unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>		

In einer anderen Analyse wurde ein Cox-proportionales-Hazard-Modell verwendet, das Terme für die Behandlungsgruppe (mit AA behandelte Patienten vs. historische Kontrolle) und für das Jahr der Diagnose (für die Patienten der historischen Kontrolle) bzw. des Studieneinschlusses (für die mit AA behandelten Patienten, da für diese das Jahr der Diagnose nicht vorlag) beinhaltete (siehe Tabelle 4-309). Mit AA behandelte Patienten hatten eine signifikant, etwa sechsmal höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben als die unbehandelten Patienten der historischen Kontrollgruppe (Hazard Ratio = 0,174, 95 %-KI = [0,072; 0,421], p = 0,0001).

Tabelle 4-309: Gesamtüberlebensanalyse mit einem Cox-proportionales-Hazard-Modell für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose bzw. des Studieneinschlusses

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB- 010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 78)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 48)
Anzahl an Todesfällen	n (%)	9 (11,5)	35 (72,9)
	geschätzter Parameter	–	–
	Behandlung	–1,747	–
	Jahr der Diagnose	–0,041	–
	Hazard Ratio ^a	0,174	–
	95 %-KI für Hazards Ratio	(0,072; 0,421)	–
	p-Wert ^b	0,0001	–
<p>Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Das Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodell enthielt Terme für die Behandlungsgruppe (behandelte Patienten vs. Historische Kontrolle) und das Jahr der Diagnose oder Studieneinschlusses. Jahr der Diagnose wurde für die Patienten der historischen Kontrolle und Jahr des Studieneinschlusses wurde für die behandelten Patienten verwendet, da das Jahr der Diagnose für die behandelten Patienten nicht vorlag.</p> <p>a: Hazard Ratio für behandelte Patienten verglichen mit der historischen Kontrolle</p> <p>b: Der p-Wert basierte auf dem Wald Chi²-Test, der die Nullhypothese testet, dass die Hazard Ratio 1 entspricht.</p>			

Mit einer weiteren Sensitivitätsanalyse mit Hilfe eines Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodells wurde außerdem das tatsächliche Überleben mit dem geschätzten medianen Überleben der mit AA behandelten Patienten unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose verglichen (siehe Tabelle 4-310). Zunächst wurde ein Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodells mit einem Term für das Jahr der Diagnose auf die Daten der historischen Kontrollpatienten angewendet, um eine geschätzte Überlebensfunktion für ein bestimmtes Jahr der Diagnose für unbehandelte Patienten zu erhalten. Anschließend wurde die geschätzte mediane Überlebenszeit jedes mit AA behandelten Patienten ermittelt, indem die jeweils angemessene geschätzte Überlebensfunktion – basierend auf dem Jahr des Studieneinschlusses des jeweiligen Patienten und dem Fakt, dass dieser Patient bis zum Alter bei Studieneinschluss überlebt hatte – angewendet wurde. Der Vorzeichenstest, der den Median der Abweichung von tatsächlichem Überleben und geschätztem medianen Überleben gegen 0 testet, war statistisch signifikant ($p = 0,0039$).

Tabelle 4-310: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit und dem geschätzten Median der Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose, basierend auf einem Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodells für die historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 78)
Jahr der Diagnose (nur Daten der historischen Kontrolle)	Geschätzter Koeffizient	-0,03905
	p-Wert ^a	0,0041
Tatsächliche Überlebenszeit > geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit < geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	9 (11,5)
Unbekannter Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit ^b	n	69
Tatsächliche Überlebenszeit (Tage)	Median ^c	≥ 1705,5
Geschätzter Median der Überlebenszeit (Tage)	Median ^c	≥ 7211,0
	p-Wert ^d	0,0039
<p>Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Ein Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodell mit dem Term des Jahres der Diagnose wurde für die Daten der historischen Kontrolle angewendet, um die geschätzte Überlebenszeit für ein bestimmtes Jahr der Diagnose für unbehandelte Patienten zu erhalten. Für jeden mit AA behandelten Patienten wurde die geschätzte Überlebenszeit berechnet, indem die geeignete Funktion für das Schätzen der Überlebenszeit basierend auf dem Jahr der Diagnose und der Tatsache, dass der Patient bis zu ihrem Alter zum Studieneinschluss überlebt hatte, verwendet wurde.</p> <p>a: Der p-Wert basierte auf dem Wald Chi²-Test, der die Nullhypothese testet, dass die Hazard Ratio 1 entspricht.</p> <p>b: Schließt behandelte Patienten mit einer zensierten Überlebenszeit vor ihrer geschätzten medianen Überlebenszeit, ein zensierter geschätzter Median der Überlebenszeit der kürzer war als ihre tatsächliche Überlebenszeit oder tatsächlicher und geschätzter Median der Überlebenszeit die beide zensiert waren, mit ein.</p> <p>c: Schließt Patienten mit unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit aus (b) aus</p> <p>d: p-Wert basierte auf einem Vorzeichentest für die Variable (tatsächliche Überlebenszeit – geschätzter Median der Überlebenszeit), der testet, ob der Median dieser Variablen 0 entspricht. Patienten mit tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit und Patienten mit einem unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>		

Eine Reihe weiterer Analysen verwendeten den Log-Rank-Test, um die Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Subpopulationen der AA-Behandlungsgruppe und der Kontrollpatienten auf Basis des Alters bei Studieneinschluss (Behandlungsgruppe) und des Überlebensalters (Kontrollgruppe) miteinander zu vergleichen.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses der mit AA behandelten Patienten betrug 38 Wochen (n = 78). Daher wurde ein Vergleich durchgeführt, der nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezog, die mindestens 38 Wochen (n = 48) überlebt hatten. Das Überleben in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten war signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Im ausgewerteten Zeitraum starben 11,5 % (9/78) der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu 25,0 % (12/48) der Patienten der historischen Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-311 und Abbildung 4-31). Die mediane Überlebenszeit von der Geburt an konnte für keine der beiden Gruppen geschätzt werden.

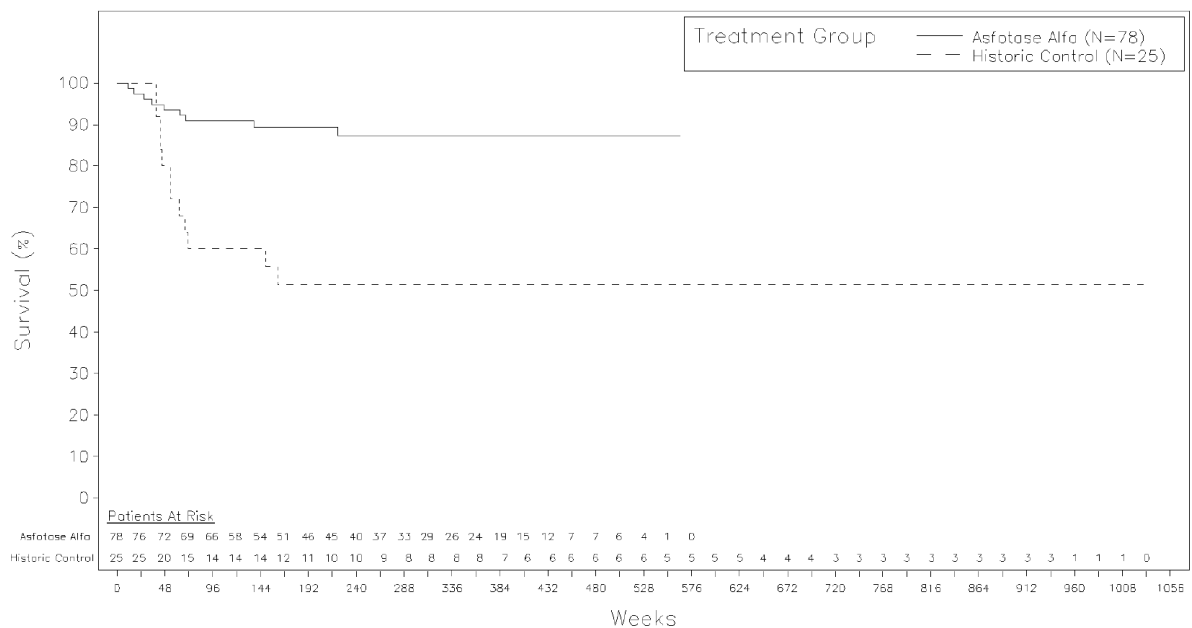


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 (durchgezogene Linie) und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten (gestrichelte Linie)

Tabelle 4-311: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 78)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 25)
Anzahl an Todesfällen	n (%)	9 (11,5)	12 (48,0)
Überlebenszeit von der Geburt an (Tage)	n	78	25
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	NA
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(NA; NA)
	Min; Max	73; 3955	268; 7211
	p-Wert ^b	< 0,0001	–
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl mit Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl zensierte)	1,00 (78/0/0)	1,00 (25/0/0)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	(1,00; 1,00)	(1,00; 1,00)
<p>Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>a: Brookmeyer-Crowley KI für den Median b: Der p-Wert basierte auf einem log-Rangtest c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log Transformationsmethode erhalten wurde</p>			

Für die Patienten der historischen Kontrollgruppe war das Sterberisiko in den ersten 2 Wochen nach der Geburt am höchsten und schien bei Patienten, die 72 Wochen und länger überlebten, deutlich reduziert zu sein. Daher wurden in einem zweiten Vergleich nur Patienten der historischen Kontrollgruppe berücksichtigt, die mindestens 14 Tage überlebt hatten (siehe Tabelle 4-312 und Abbildung 4-32). Diese wurden mit behandelten Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren, verglichen. In Folge dieser Adjustierungen wurden 36 Patienten der Kontrollgruppe mit einem potenziellen Überlebensvorteil (d.h. Überlebende der ersten 2 risikoreichen Lebenswochen) mit 41 mit AA behandelten Patienten verglichen, die möglicherweise zu einer höheren Risikogruppe (d.h. jünger als 72 Wochen) zählten. Auch hier war das Überleben bei mit AA behandelten Patienten signifikant länger als in der historischen Kontrollgruppe ($p = 0,0001$). Im ausgewerteten Zeitraum starben 19,5 % (8/41) der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu 63,9 % (23/36) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Die mediane geschätzte Überlebenszeit

vom Zeitpunkt der Geburt an betrug 399,5 Tage für die Patienten der historischen Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu konnte die mediane Überlebenszeit für die mit AA behandelten Patienten nicht geschätzt werden.

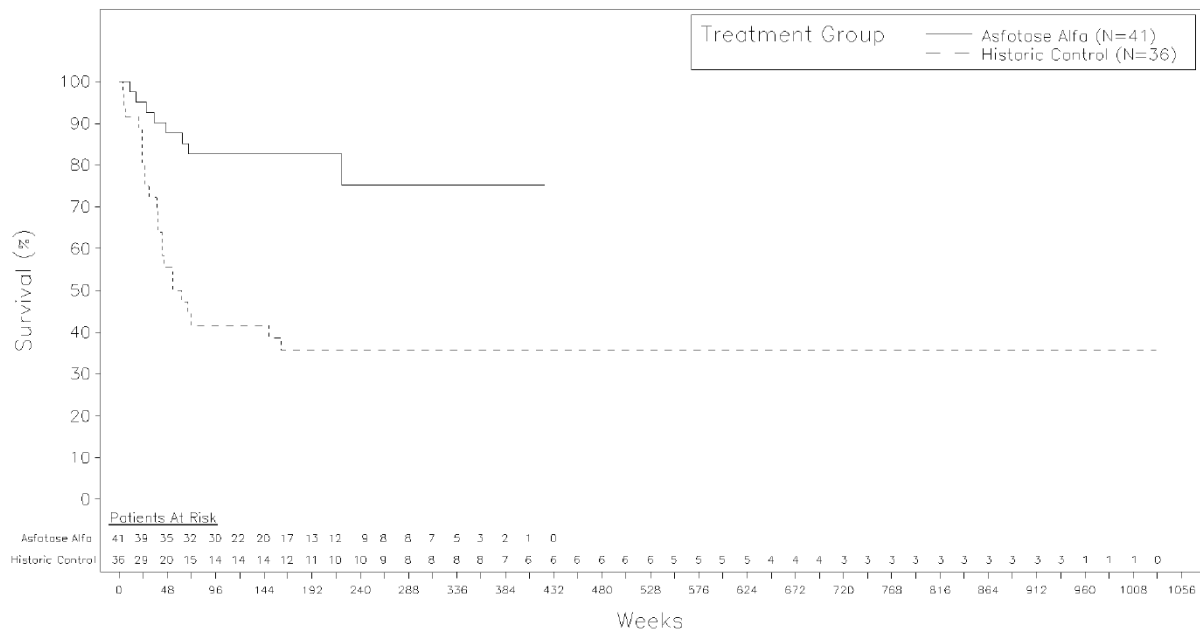


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebt hatten (gestrichelte Linie)

Tabelle 4-312: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren, sowie Patienten aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebt hatten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 41)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 36)
Anzahl an Todesfällen	n (%)	8 (19,5)	23 (63,9)
Überlebenszeit von der Geburt an (Tage)	n	41	36
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	399,5
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(268,0; NA)
	Min; Max	73; 2955	28; 7211
	p-Wert ^b	0,0001	–

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 41)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 36)
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl mit Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl zensierte)	1,00 (41/0/0)	1,00 (36/0/0)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	(1,00; 1,00)	(1,00; 1,00)
<p>Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>a: Brookmeyer-Crowley KI für den Median b: Der p-Wert basierte auf einem log-Rangtest c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log Transformationsmethode erhalten wurde</p>			

In der konservativsten Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezogen, welche mindestens 38 Wochen überlebt haben. Diese wurden wie auch in der Analyse zuvor mit behandelten Patienten, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren, verglichen (siehe Tabelle 4-313 und Abbildung 4-33). Auch hier war das Überleben von mit AA behandelten Patienten signifikant länger als bei den historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0390$). Im ausgewerteten Zeitraum starben 19,5 % (8/41) der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu 48,0 % (12/25) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Die mediane Überlebenszeit von der Geburt an konnte für keine der beiden Gruppen geschätzt werden.

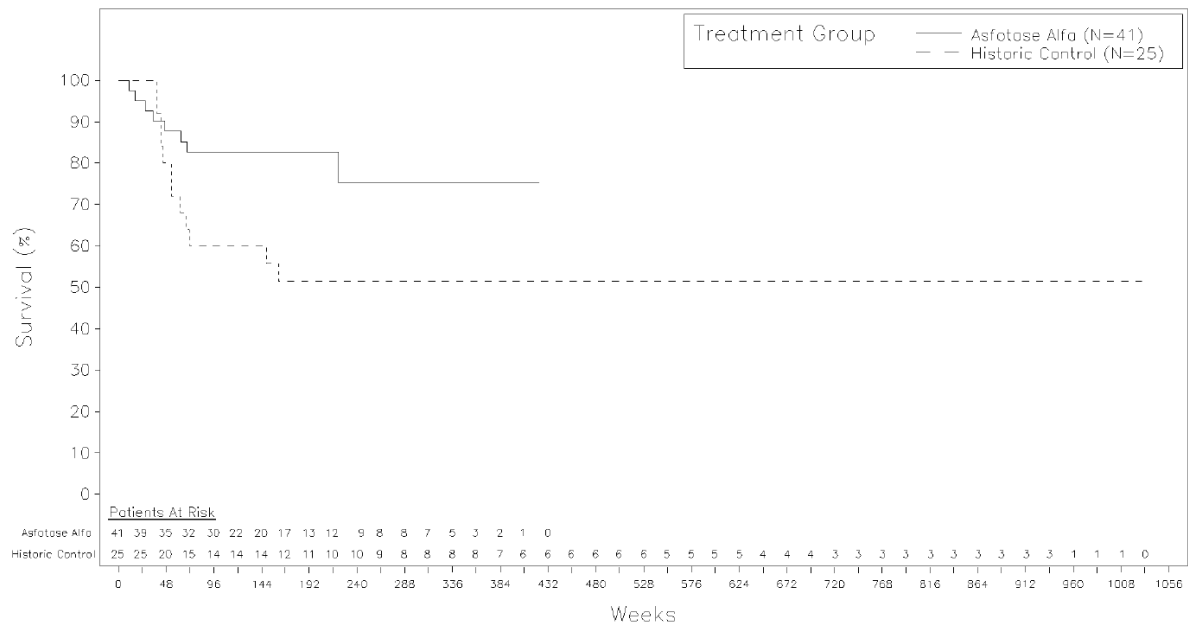


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Überlebenszeit von mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrolle aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten (gestrichelte Linie)

Tabelle 4-313: Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 41)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 25)
Anzahl an Todesfällen	n (%)	8 (19,5)	23 (63,9)
Überlebenszeit von der Geburt an (Tage)	n	41	25
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	NA
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(268,0; NA)
	Min; Max	73; 2955	28; 7211
	p-Wert ^b	0,0390	–
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl mit Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl zensierte)	1,00 (41/0/0)	1,00 (25/0/0)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	(1,00; 1,00)	(1,00; 1,00)
Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten.			

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 41)	ENB-011-10 (Historische Kontrolle) (N = 25)
Behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Historische Kontrollpatienten, die nicht verstorben waren, wurden zur Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, dessen Überlebensstatus unbekannt war, wurde zu dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.			
a: Brookmeyer-Crowley KI für den Median			
b: Der p-Wert basierte auf einem log-Rangtest			
c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log Transformationsmethode erhalten wurde			

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen der Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben

Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen wurde durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Jahres der Diagnose und des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu berücksichtigen. In allen Fällen, in denen ausreichend Daten für eine Analyse vorhanden waren, war das Überleben bei mit AA behandelten Patienten signifikant länger als in der historischen Kontrolle.

Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben

Tabelle 4-314: Häufigkeit des Vorliegens prognostischer Faktoren bei mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10

Prognostischer Faktor	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn	
	Mit AA behandelt (N = 78)	Historische Kontrolle (N = 48)
Rachitische Verformung des Brustkorbs	74 (94,9)	40 (83,3)
Einschränkung der Atmung (einschließlich Atemstillstand)	53 (67,9)	40 (83,3)
Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle	20 (25,6)	10 (20,8)
Mindestens 1 der 3 prognostischen Faktoren	78 (100,0)	47 (97,9)
Alle 3 prognostische Faktoren	16 (20,5)	8 (16,7)

Mit über 80 % litten die Mehrheit der Patienten beider Gruppen an einer rachitischen Verformung des Brustkorbs und über 65 % litten an Einschränkungen der Atmung. Ein kleinerer Anteil der Patienten litt an Vitamin B6-bedingten Krampfanfällen (25,6 % in der AA-Behandlungsgruppe und 20,8 % in der Kontrollgruppe) (siehe Tabelle 4-314).

Der Anteil der Patienten in der mit AA behandelten Gruppe, der überlebte, war unabhängig vom Vorliegen von einem oder mehreren der prognostischen Faktoren, die bekanntermaßen das Sterberisiko von HPP-Patienten erhöhen (14). Von den Patienten mit Einschränkungen der Atmung verstarben 15,1 % in der mit AA behandelten Gruppe (8/53) und 82,5 % in der Kontrollgruppe (33/40). Von den Patienten mit einer rachitischen Verformung des Brustkorbs verstarben 12,2 % in der mit AA behandelten Gruppe (9/74) und 67,5 % in der Kontrollgruppe (27/40). Von den Patienten mit Vitamin B6-bedingten Krampfanfällen verstarben 30,0 % in der mit AA behandelten Gruppe (6/20) und 100 % in der Kontrollgruppe (10/10). Von den Patienten, die alle drei Risikofaktoren trugen, verstarb ein Patient in der mit AA behandelten Gruppe (31,3 %; 5/16) und alle Patienten in der Kontrollgruppe (8/8).

4.3.2.3.10.2.2 Überleben ohne invasive Beatmung

Einfluss der AA-Behandlung auf das Überleben ohne invasive Beatmung

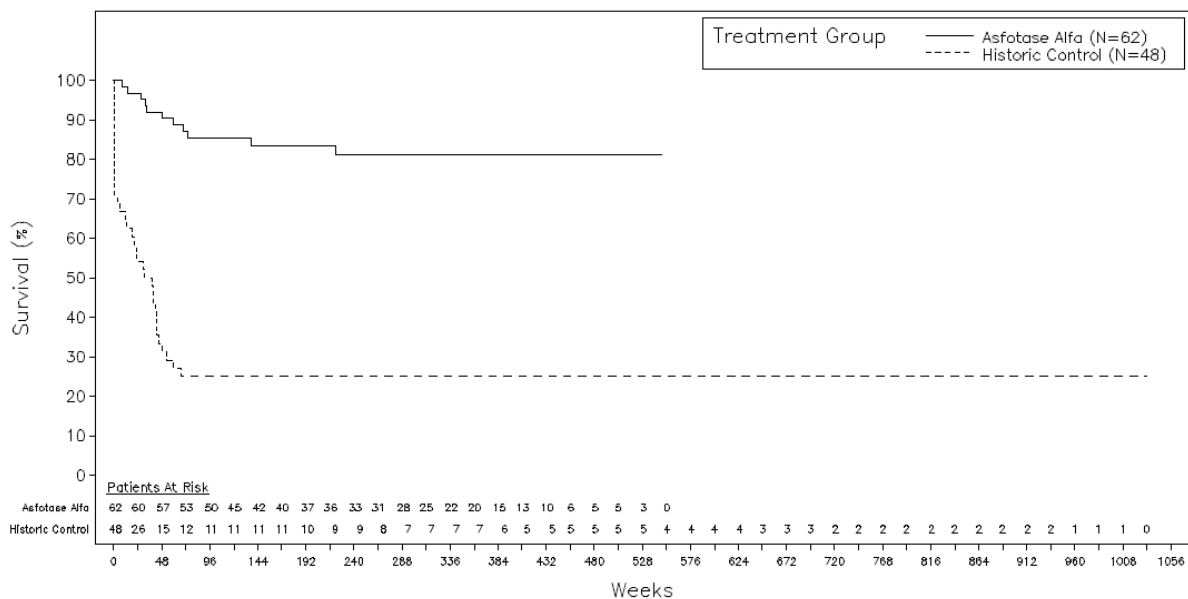


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn, die zur Baseline keine invasive Beatmung benötigten (durchgezogene Linie), und Patienten der historischen Kontrollgruppe (gestrichelte Linie)

Tabelle 4-315: Überleben ohne invasive Beatmung bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10

Parameter	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn	
	Mit AA behandelt (N = 62)	Historische Kontrolle (N = 48)
Anzahl an Ereignissen	11 (17,7)	36 (75,0)
Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage)		
Median (Kaplan-Meier)	NA	236,0
95 %-KI des Medians ^a	(NA; NA)	(78,0; 300,0)
Min; Max	50; 3823	1; 7211
p-Wert ^b	<0,0001	
Mit AA behandelte Patienten, die zur Baseline eine invasive Beatmung benötigten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.		
^a Brookmeyer-Crowley KI für den Median		
^b Der p-Wert wurde durch einen Log-Rang-Test bestimmt.		

Unter der Behandlung mit AA war die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p < 0,0001$) (siehe Abbildung 4-34 und Tabelle 4-315). In der AA-Behandlungsgruppe benötigten nur 11 von 62 Patienten (17,7 %) eine invasive Beatmung oder verstarben, wohingegen 75,0 % der unbehandelten Patienten (36/48) eine invasive Beatmung im Auswertungszeitraum benötigten oder verstarben. Die Ergebnisse blieben unverändert, wenn bei den behandelten Patienten ab der ersten Gabe von AA und bei den historischen Kontrollpatienten ab Geburt gerechnet wurde.

Sensitivitätsanalysen zur Kontrolle des Einflusses des Zeitpunktes der Diagnose sowie des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auf das Überleben ohne invasive Beatmung

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Überleben ohne invasive Beatmung

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um gleichzeitig das Jahr der Diagnose und das Alter beim Einschluss in die Studie der Patienten der historischen Kontrolle zu berücksichtigen. Das Überleben ohne invasive Beatmung wurde zwischen den mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine invasive Beatmung benötigten (N = 62), und Patienten der historischen Kontrolle, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten (N = 23), verglichen. Die Patienten der historischen Kontrolle wurden zusätzlich nach Jahr der Diagnose stratifiziert (Diagnose vor 1990: n = 3, zwischen 1990 und 1999: n = 6 und ab 2000: n = 14). Im Vergleich mit den Patienten der historischen Kontrolle konnte für die mit AA behandelten Patienten für die

Diagnosezeiträume vor 1990 und zwischen 1990 und 1999 ein signifikant längeres Überleben ohne invasive Beatmung festgestellt werden ($p < 0,0001$ und $p = 0,0498$), jedoch nicht für den Diagnosezeitraum ab 2000 (siehe Abbildung 4-35 und Tabelle 4-316).

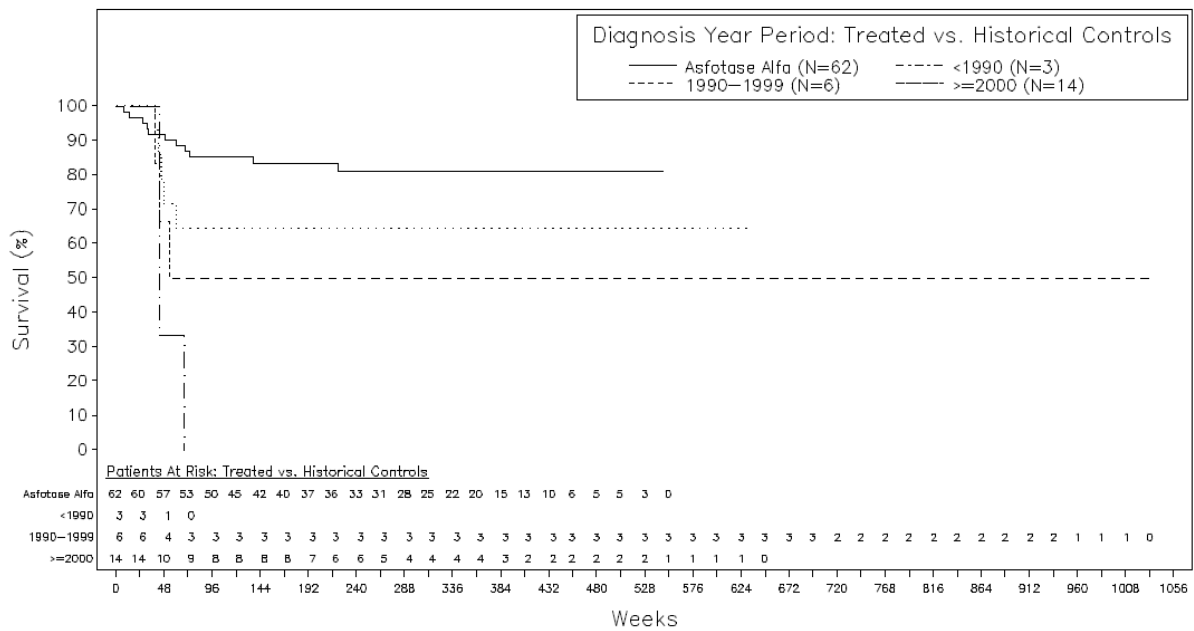


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose (gestrichelte Linien)

Tabelle 4-316: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebten, stratifiziert nach Jahr der Diagnose

Behandelte Patienten, n	62
Anzahl an Todesfälle, n (%)	11 (17,7)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage) (95 %-KI ^a)	NA (NA; NA)
Kontrollpatienten diagnostiziert vor 1990, n	3
Anzahl an Todesfälle, n (%)	3 (100,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage) (95 %-KI ^a)	295,0 (295,0; 474,0)
p-Wert ^b	< 0,0001
Kontrollpatienten diagnostiziert von 1990 bis 1999, n	6
Anzahl an Todesfälle, n (%)	3 (50,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage) (95 %-KI ^a)	NA (273,0; NA)
p-Wert ^b	0,0498

Behandelte Patienten, n Anzahl an Todesfälle, n (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage) (95 %-KI ^a)	62 11 (17,7) NA (NA; NA)
Kontrollpatienten diagnostiziert ab 2000, n Anzahl an Todesfälle, n (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage) (95 %-KI ^a) p-Wert ^b	14 5 (35,7) NA (314,0; NA) 0,1253
Die in der Analyse berücksichtigten Ereignisse waren das Eintreten einer invasiven Beatmung oder Tod. ^a Brookmeyer-Crowley KI für den Median ^b Die p-Werte wurden durch einen log-Rang Test berechnet.	

Ähnlich wie beim Endpunkt Gesamtüberleben wurde auch hier eine Reihe weiterer Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Merkmale Alter und Zeitpunkt der Diagnose auf das Überleben ohne invasive Beatmung zu untersuchen.

Das Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten und der Patienten der Kontrollgruppe wurde mit einem Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodell untersucht, das Terme für die Behandlungsgruppe (mit AA behandelte Patienten vs. historische Kontrolle) und das Jahr der Diagnose (für die Patienten der historischen Kontrolle) bzw. des Studieneinschlusses (für die mit AA behandelten Patienten, da für diese das Jahr der Diagnose nicht vorlag) beinhaltete. Im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe überlebten die mit AA behandelten Patienten mit einer signifikant, vierfach höheren Wahrscheinlichkeit ohne eine invasive Beatmung (Cox Hazard Ratio = 0,236, 95 %-KI = [0,103; 0,540], p = 0,0006). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn das Überleben ohne invasive Beatmung für behandelte Patienten vom Zeitpunkt der ersten Dosis und für historische Kontrollpatienten vom Zeitpunkt der Geburt ermittelt wurde (Cox Hazard Ratio = 0,272, 95 %-KI = [0,119; 0,621], p = 0,0020) (siehe Tabelle 4-317).

Tabelle 4-317: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Überleben ohne invasive Beatmung mittels Cox-proportionales-Hazard-Modell bei mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Jahres der Diagnose bzw. des Studieneinschlusses

Parameter	Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn			
	Überleben ohne invasive Beatmung		Überleben ohne invasive Beatmung vom Zeitpunkt der ersten Dosis bzw. der Geburt	
	Mit AA behandelt (N = 62)	Historische Kontrolle (N = 48)	Mit AA behandelt (N = 62)	Historische Kontrolle (N = 48)
Anzahl an Ereignissen	11 (17,7)	36 (75,0)	11 (17,7)	36 (75,0)
Parameterschätzer				
Behandlung	-1,443	–	-1,303	–
Jahr der Diagnose	-0,038		-0,034	
Hazards Ratio^a	0,236	–	0,272	–
95 %-KI der Hazards Ratio	(0,103; 0,540)		(0,119; 0,621)	
p-Wert ^b	0,0006		0,0020	
<p>Die Patienten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 wurden nur in die Analyse eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-11 erfüllten.</p> <p>Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert.</p> <p>Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Das Cox-proportionales-Hazards-Regressionsmodell beinhaltet Terme für die Behandlungsgruppe (mit AA behandelte Patienten vs. historische Kontrolle) und das Jahr der Diagnose bzw. des Studieneinschlusses. Das Jahr der Diagnose wurde für die historischen Kontrollpatienten verwendet. Für die mit AA behandelten Patienten wurde das Jahr des Studieneinschlusses verwendet, weil das Jahr der Diagnose für diese Patienten nicht bekannt war.</p> <p>^a Hazard Ratio für behandelte Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle.</p> <p>^b Der p-Wert mittels Wald-Chi-Quadrat-Test bestimmt, der die Nullhypothese testet, dass die Hazards Ratio gleich 1 ist.</p>				

Unter der Berücksichtigung eines potenziellen Effekts des Alters wurde für die unbehandelten historischen Kontrollpatienten auf der Basis aller verfügbaren historischen Daten eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion ermittelt. Diese wurde genutzt, um für jeden mit AA behandelten Patienten die mediane Überlebenszeit ohne invasive Beatmung zu schätzen unter der Annahme, dass der jeweilige Patient bis zum Alter bei Studieneinschluss ohne invasive Beatmung überlebt hatte. Die tatsächlichen Überlebenszeiten ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten waren nicht signifikant länger als die geschätzten Zeiten für den Fall, dass sie keine AA-Behandlung erhalten hätten (siehe Tabelle 4-318 und Abbildung 4-36). 17/62 (27,4 %) der mit AA behandelten Patienten wiesen längere tatsächliche Überlebenszeiten als der geschätzte

Median auf, 10/62 (16,1 %) Patienten hatten tatsächliche Überlebenszeiten unterhalb des geschätzten Medians und bei 35/62 der Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen den tatsächlichen und den geschätzten Überlebenszeiten ermittelt werden (Abbildung 4-37).

Tabelle 4-318: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne invasive Beatmung ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10, unter Berücksichtigung des Alters

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 62)
Tatsächliche Überlebenszeit > geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	17 (27,4)
Tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit < geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	10 (16,1)
Unbekannter Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätztem Median der Überlebenszeit ^a	n	35
Tatsächliche Überlebenszeit (Tage)	Median ^b	≥ 1820,5
Geschätzter Median der Überlebenszeit (Tage)	Median ^b	≥ 7211,0
	p-Wert ^c	0,2478
<p>Patienten wurde nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011.10 erfüllten. Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert.</p> <p>Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>a: Schließt behandelte Patienten mit einer zensierten Überlebenszeit vor ihrer geschätzten medianen Überlebenszeit, einen zensierten geschätzten Median der Überlebenszeit, der kürzer war als ihre tatsächliche Überlebenszeit, oder tatsächlicher und geschätzter Median der Überlebenszeit, die beide zensiert waren, mit ein.</p> <p>b: Schließt Patienten mit unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätztem Median der Überlebenszeit nach (a) aus.</p> <p>c: Der p-Wert basierte auf einem Vorzeichentest für die Variable (tatsächliche Überlebenszeit – geschätzter Median der Überlebenszeit), der testet, ob der Median dieser Variablen 0 entspricht. Patienten mit tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit und Patienten mit einem unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>		

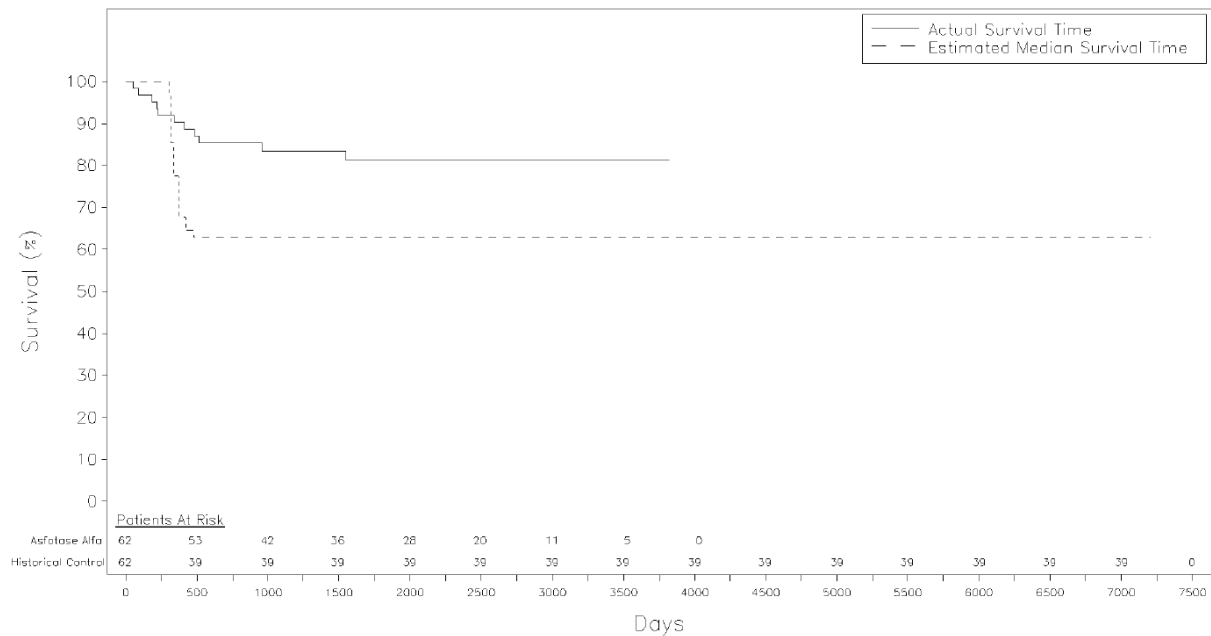


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven zum tatsächlichen Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten (durchgezogene Linie) und dem geschätzten medianen Überleben ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten (gestrichelte Linie)

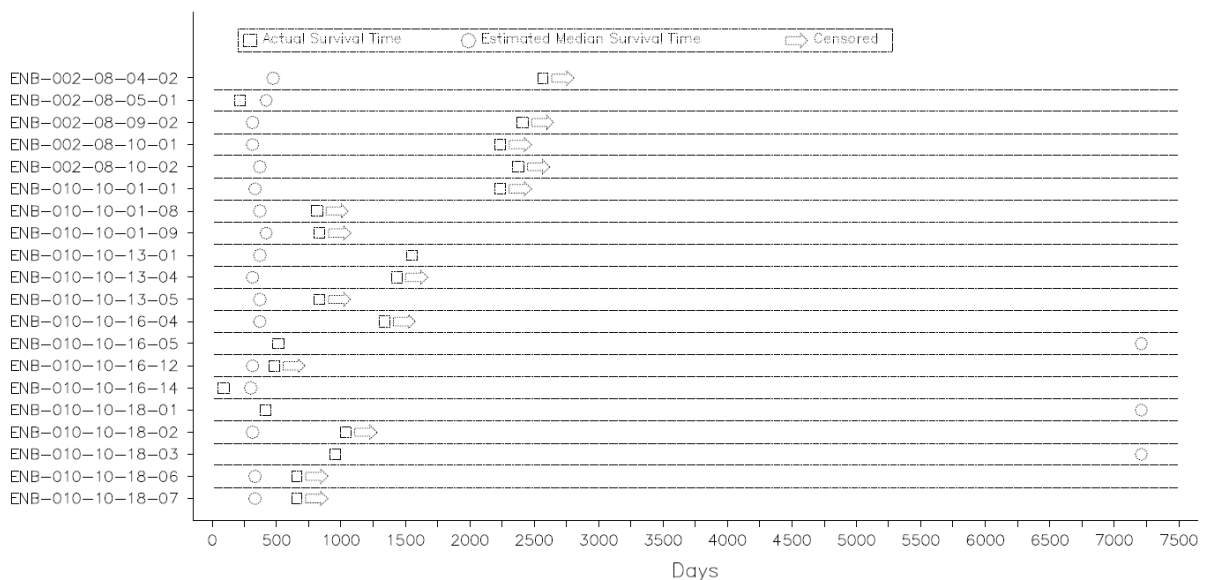


Abbildung 4-37: Tatsächliche Überlebenszeit pro mit AA behandeltem Patient (□) und geschätzte mediane Überlebenszeit ohne AA-Behandlung, basierend auf der Überlebenszeitfunktion der historischen Kontrollpatienten (○). Zensierung ist mit → gekennzeichnet.

In einer Analyse, die sowohl das Alter bei Diagnose als auch das Alter bei Studieneinschluss berücksichtigte, wurde ein Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodell mit einem Term für das Jahr der Diagnose auf die Daten der historischen Kontrollpatienten angewendet, um eine geschätzte Überlebensfunktion für ein bestimmtes Jahr der Diagnose für unbehandelte Patienten zu erhalten. Die geschätzte mediane Überlebenszeit jedes mit AA behandelten Patienten wurde anschließend ermittelt, indem das Jahr der Diagnose des jeweiligen Patienten in diese Funktion eingesetzt wurde, unter der Annahme, dass dieser Patient bis zum Alter bei Studieneinschluss überlebt hatte. Die mediane Überlebenszeit ohne invasive Beatmung war für die mit AA behandelten Patienten signifikant länger als die geschätzte mediane Überlebenszeit für den Fall, dass sie keine Behandlung erhalten hätten ($p = 0,0010$) (siehe Tabelle 4-319).

Tabelle 4-319: Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeit ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten aus ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem geschätzten Median der Überlebenszeit ohne invasive Beatmung ohne AA-Behandlung, basierend auf einem Cox-proportionales-Hazard-Modell für die historischen Kontrollpatienten aus ENB-011-10 unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose und des Alters bei Studieneinschluss

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010- 10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 62)
Jahr der Diagnose (nur Daten der historischen Kontrolle)	Geschätzter Koeffizient	-0,03446
	p-Wert ^a	0,0081
Tatsächliche Überlebenszeit > geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	0 (0,0)
Tatsächliche Überlebenszeit < geschätzter Median der Überlebenszeit	n (%)	11 (17,7)
Unbekannter Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit ^b	n	51
Tatsächliche Überlebenszeit (Tage)	Median ^c	≥ 1820,5
Geschätzter Median der Überlebenszeit (Tage)	Median ^c	≥ 7211,0
	p-Wert ^d	0,0010
Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert. Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ein Cox-proportionales-Hazard-Regressionsmodell mit dem Term für das Jahr der Diagnose wurde auf die		

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 62)
<p>Daten der historischen Kontrolle angewendet, um die geschätzte Überlebenszeit für ein bestimmtes Jahr der Diagnose für unbehandelte Patienten zu erhalten. Für jeden mit AA behandelten Patienten wurde die geschätzte Überlebenszeit berechnet, indem die geeignete Funktion für das Schätzen der Überlebenszeit basierend auf dem Jahr der Diagnose und der Tatsache, dass der Patient bis zu ihrem Alter zum Studieneinschluss überlebt hatte, verwendet wurde.</p> <p>a: Der p-Wert basierte auf dem Wald Chi²-Test, der die Nullhypothese testet, dass die Hazards Rate 1 entspricht.</p> <p>b: Schließt behandelte Patienten mit einer zensierten Überlebenszeit vor ihrer geschätzten medianen Überlebenszeit, ein zensierter geschätzter Median der Überlebenszeit der kürzer war als ihre tatsächliche Überlebenszeit oder tatsächlicher und geschätzter Median der Überlebenszeit die beide zensiert waren, mit ein.</p> <p>c: Schließt Patienten mit unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit aus (b) aus</p> <p>d: p-Wert basierte auf einem Vorzeichenstest für die Variable (tatsächliche Überlebenszeit – geschätzter Median der Überlebenszeit), der testet, ob der Median dieser Variablen 0 entspricht. Patienten mit tatsächliche Überlebenszeit = geschätzter Median der Überlebenszeit und Patienten mit einem unbekanntem Zusammenhang zwischen tatsächlicher Überlebenszeit und geschätzter Median der Überlebenszeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>		

Es wurde eine Reihe weiterer konservativer Analysen, in denen der Log-Rank-Test verwendet wurde, durchgeführt, um die Kaplan-Meier-Kurven der mit AA behandelten Patienten mit denen der Patienten der historischen Kontrollgruppe zu vergleichen.

In der ersten Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe eingeschlossen, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebt hatten (n = 23). Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den mit AA behandelten Patienten (n = 62) verglichen. Bei den mit AA behandelten Patienten war das Überleben ohne invasive Beatmung im Vergleich zur historischen Kontrolle signifikant länger (p = 0,0035). 17,7 % (11/62) der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu 47,8 % (11/23) der Patienten der historischen Kontrollgruppe benötigten eine invasive Beatmung oder verstarben im erhobenen Zeitraum. Das mediane geschätzte Überleben ohne invasive Beatmung konnte für keine der beiden Gruppen berechnet werden (siehe Tabelle 4-320 und Abbildung 4-38).

Tabelle 4-320: Kaplan-Meier-Analyse für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie Patienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 62)	ENB-011-10 (Historische Kontrollpatienten, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten) (N = 23)
Anzahl an Ereignissen	n (%)	11 (17,7)	11 (47,8)
berlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage)	n	62	23
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	NA
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(NA; NA)
	Min; Max	50; 3823	268; 7211
	p-Wert ^b	0,0035	–
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl unter Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl Zensierte)	1,00 (62/0/0)	1,00 (23/0/0)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	(1,00; 1,00)	(1,00; 1,00)
<p>Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert.</p> <p>Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>a: Brookmeyer-CrowleyKI für den Median b: Der p-Wert basierte auf einem Log-Rangtest c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log-Transformationsmethode erhalten wurde.</p>			

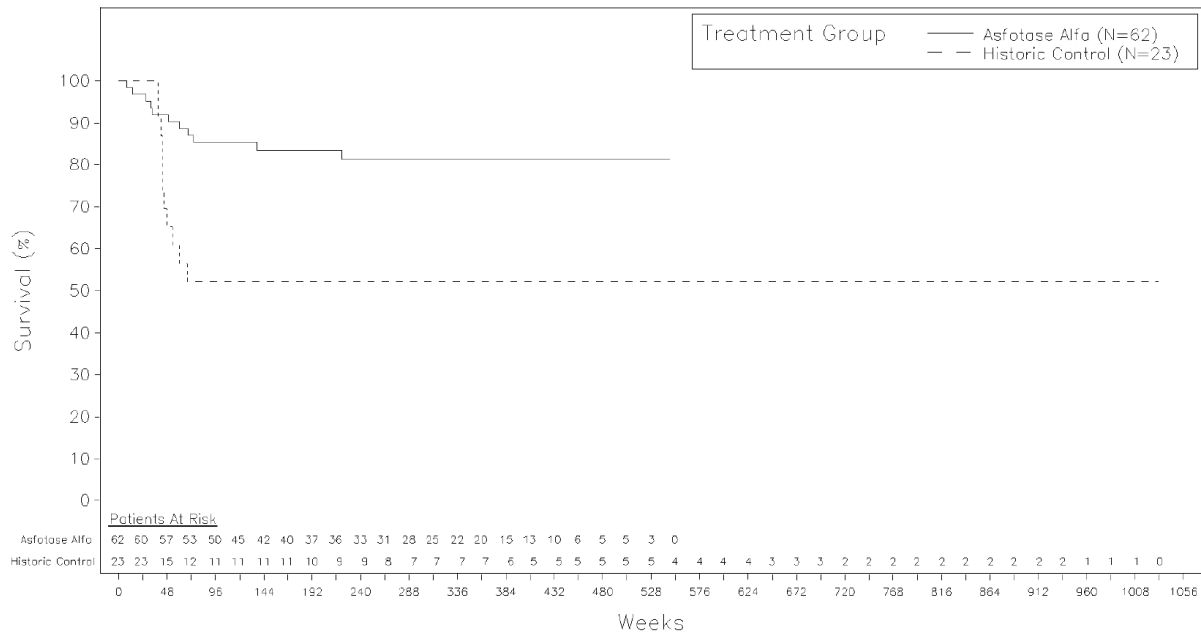


Abbildung 4-38: Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine invasive Beatmung benötigten (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie)

In die zweite Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe eingeschlossen, die mindestens 14 Tage ohne invasive Beatmung überlebt hatten ($n = 34$). Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den mit AA behandelten Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren, verglichen ($n = 30$). Auch hier war das Überleben ohne invasive Beatmung bei den mit AA behandelten Patienten im Vergleich mit der unbehandelten historischen Kontrollgruppe signifikant länger ($p = 0,0088$) (siehe Tabelle 4-321 und Abbildung 4-39). Bei 33,3 % (10/30) der mit AA behandelten Patienten war im Vergleich zu 64,7 % (22/34) der Patienten der historischen Kontrollgruppe eine invasive mechanische Beatmung notwendig oder es kam zu einem Todesfall innerhalb des betrachteten Zeitraums. Die geschätzte mediane Überlebenszeit ohne invasive Beatmung betrug 307 Tage für die Patienten der historischen Kontrollgruppe. Für die mit AA behandelten Patienten war die mediane Überlebenszeit nicht schätzbar.

Tabelle 4-321: Kaplan-Meier-Analyse zum Überleben ohne invasive Beatmung für behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 14 Tage überlebten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 30)	ENB-011-10 (Historische Kontrollpatienten, Historische Kontrollpatienten, die mindestens 14 Tage ohne invasive Beatmung überlebten) (N = 34)
Anzahl an Ereignissen	n (%)	10 (33,3)	22 (64,7)
Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage)	n	30	34
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	307,0
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(262,0; NA)
	Min; Max	50; 2953	28; 7211
	p-Wert ^b	0,0088	1,00 (34/0/0)
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl mit Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl zensierte)	1,00 (30/0/0)	(1,00; 1,00)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	(1,00; 1,00)	22 (64,7)
<p>Patienten wurde nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert. Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. a: Brookmeyer-Crowley KI für den Median b: Der p-Wert basierte auf einem log-Rangtest c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log Transformationsmethode erhalten wurde</p>			

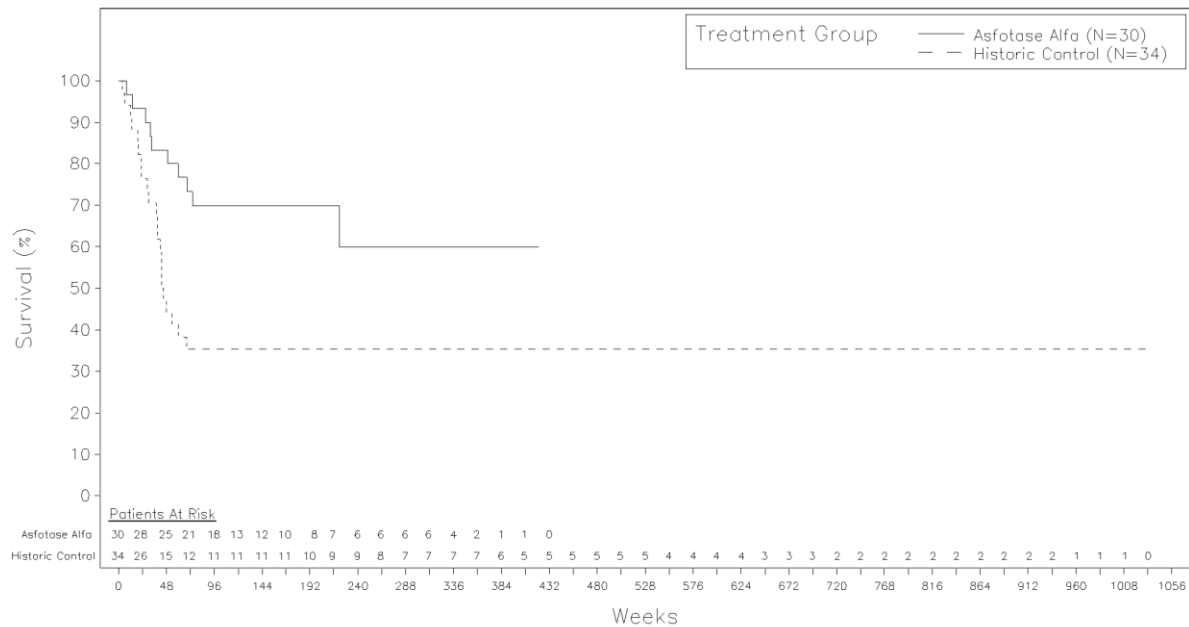


Abbildung 4-39: Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die die zum Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 14 Tage ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie)

In der konservativsten Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezogen, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebt hatten ($n = 23$). Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den mit AA behandelten Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren, verglichen ($n = 30$). Die Analysen brachten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben ohne invasive Beatmung zwischen den beiden Patientengruppen hervor ($p = 0,3505$), obwohl in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten 10/30 (33,3 %) Patienten im betrachteten Zeitraum eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben, während es in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe bei 11/23 (47,8%) Patienten zu einem solchen Ereignis kam (siehe Tabelle 4-322 und Abbildung 4-40). Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung konnte für keine der beiden Gruppen berechnet werden.

Tabelle 4-322: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens ohne invasive Beatmung für mit AA behandelte Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, die bei Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren, sowie historische Kontrollpatienten aus ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten

Parameter	Variable	ENB-002-08/ ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt (behandelte Patienten) (N = 30)	ENB-011-10 (Historische Kontrollpatienten, Historische Kontrollpatienten, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten) (N = 23)
Anzahl an Ereignissen	n (%)	10 (33,3)	11 (47,8)
Überlebenszeit ohne invasive Beatmung (Tage)	n	30	23
	Kaplan-Meier (KM) Schätzer für den Median	NA	NA
	95 %-KI für den Median ^a	(NA; NA)	(NA; NA)
	Min; Max	50; 2953	268; 7211
	p-Wert ^b	0,3505	1,00 (23/0/0)
Verteilung der Überlebenszeit Baseline	KM Schätzer (Anzahl mit Risiko / Anzahl gescheiterte / Anzahl zensierte)	1,00 (30/0/0)	(1,00; 1,00)
	95 %-KI für Wahrscheinlichkeit ^c	1,00; 1,00)	11 (47,8)
<p>Patienten wurde nur eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllten. Behandelte Patienten, die bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung nicht verstorben waren oder eine invasive Beatmung benötigten, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Historische Kontrollpatienten, deren Status zum Zeitpunkt der Datenabstraktion unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zensiert. Behandelte Patienten, die zur Baseline invasiv beatmet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>a: Brookmeyer-Crowley KI für den Median b: Der p-Wert basierte auf einem log-Rangtest c: KI basierte auf dem Schätzer des Standardfehlers, der durch die log-log Transformationsmethode erhalten wurde</p>			

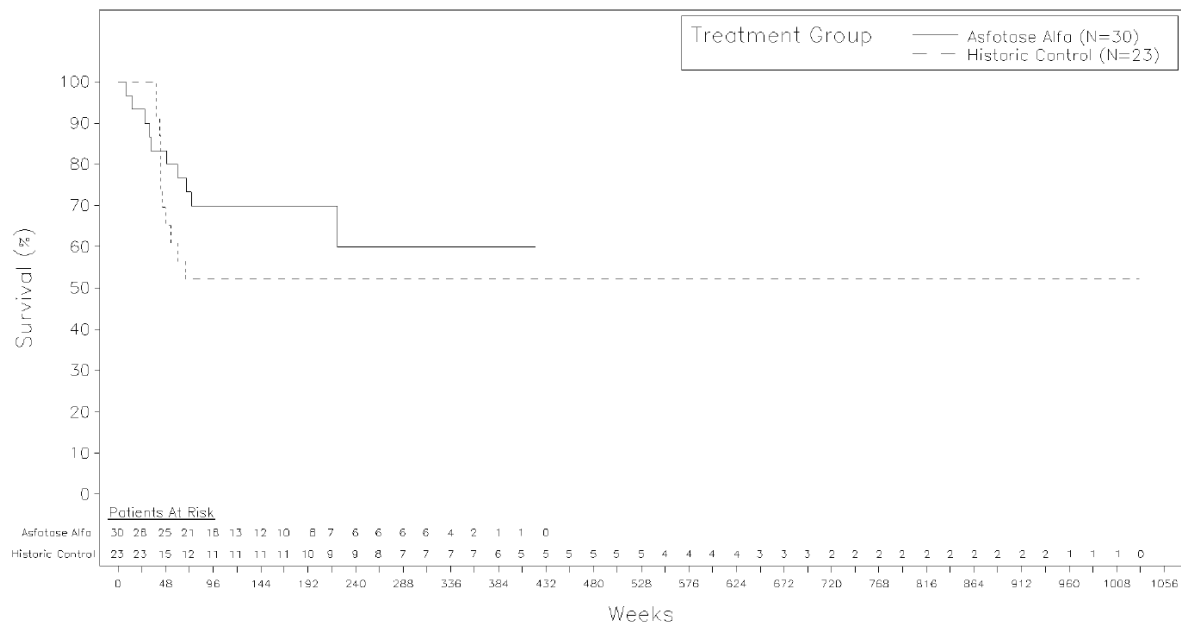


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten, die zum Studieneinschluss maximal 72 Wochen alt waren (durchgezogene Linie) vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen ohne invasive Beatmung überlebten (gestrichelte Linie)

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen der Sensitivitätsanalysen zum Überleben ohne invasive Beatmung

Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Jahres der Diagnose und des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu berücksichtigen. Auch nach der Berücksichtigung von Unterschieden im Alter zwischen den mit AA behandelten Patienten und den unbehandelten Kontrollpatienten und nach Berücksichtigung des Zeitraumes der Diagnose der unbehandelten Patienten zeigte sich für die mit AA behandelten Patienten in den meisten Sensitivitätsanalysen ein längeres Überleben ohne invasive Beatmung.

4.3.2.3.3.10.2.3 Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der mit AA behandelten Patienten mit pädiatrischem Beginn der Hypophosphatasie aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10.

Diese Analysen basieren auf den Daten von 85 Patienten mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn aus den Studie ENB-010-10 (69 Patienten), ENB-002-08/ENB-003-08 (11 Patienten) und ENB-006-09/ENB-008-10 (5 Patienten). 4 Patienten im Alter von mindestens 13 Jahren mit einem perinatalen/infantilen Beginn der HPP aus der Studie ENB-009-10 wurden aufgrund essenzieller Unterschiede zwischen dem Design und der Patientenpopulation der Studie ENB-009-10 und den anderen Studien nicht in die Analyse eingeschlossen. So war

beispielsweise die initiale AA-Dosis in der Studie ENB-009-10 geringer als in den Studien, in denen Patienten bis maximal 12 Jahre untersucht wurden. Zudem war das Patientenkollektiv der Studie ENB-009-10 im Hinblick auf die Gehfähigkeit zum Studieneinschluss heterogener im Vergleich zu den anderen Studien. Somit waren alle Patienten, die in diese gepoolte Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit AA maximal 12 Jahre alt.

Demographische Informationen

Tabelle 4-323: Demographische Charakteristika der gepoolten Studienpopulation mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn \leq 12 Jahre

Variable	Studienpopulation (N = 85)
Alter bei Studieneinschluss (Monate), n	85
Mittelwert (SD)	29,46 (32,008)
Median (Min; Max)	15,97 (0,0; 148,9)
Alter zu Beginn der Erkrankung (Monate)^a, n	74
Mittelwert (SD)	1,59 (1,696)
Median (Min; Max)	1,00 (0,0; 5,5)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	42 (49,4)
Weiblich	43 (50,6)
Ethnizität, n (%)	
Kaukasisch	68 (80,0)
Asiatisch	7 (8,2)
Unbekannt	5 (5,9)
Sonstige	5 (5,9)

^a Das exakte Alter beim Beginn der Erkrankung wurde in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 nicht erhoben. Gleichwohl legten die Inklusionskriterien für diese Studie fest, dass alle Patienten eine bestätigte Diagnose einer HPP hatten, bei der die Symptome vor dem 6. Lebensmonat aufgetreten waren.

Ungefähr die Hälfte der Patienten war männlich (50,6 %). Der Altersdurchschnitt (SD) bei Studieneinschluss lag bei 29,5 (32,0) Monaten und das mittlere Alter (SD) zu Beginn der Erkrankung betrug 1,6 (1,7) Monate. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasisch (80,0 %) (siehe Tabelle 4-323).

Patientendisposition

Tabelle 4-324: Patientendisposition – Gesamtkollektiv der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn \leq 12 Jahre

Status	Studienpopulation (N = 85)
Eingeschlossen, n	85
Behandelt, n (%)	85 (100)
Studie abgeschlossen, n (%)	73 (85,9)

Status	Studienpopulation (N = 85)
Behandlung abgebrochen, n (%)	12 (14,1)
Grund für Abbruch:	
Unerwünschte Ereignisse	7 (8,2)
Persönliche Entscheidung	3 (3,5)
Tod	1 (1,2)
Andere Gründe	1 (1,2)

Alle Patienten dieser Subpopulation (N = 85) erhielten mindestens eine Dosis AA. 85,9 % (n = 73) davon schlossen die jeweilige Studie ab und 12 Patienten (14,1 %) brachen die Behandlung im Rahmen der entsprechenden Studie ab (siehe Tabelle 4-324). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch waren dabei unerwünschte Ereignisse (n = 7, 8,2 %).

Verbesserung der Knochenmineralisierung

In allen herangezogenen Studien führte die Behandlung mit AA zu einer signifikanten Verbesserung der Rachitis mit einer Normalisierung der Wachstumsplatten und der skelettalen Strukturen gegenüber dem Ausgangsbefund. Dies galt für die gesamte Subpopulation mit kindlichem Beginn als auch für die infantile und Kleinkind-Subgruppe. In allen Interventionsstudien wurde der Schweregrad der Rachitis bei den Patienten, die sich noch im Wachstum befanden, mittels der Skalen RGI-C und RSS bestimmt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die pivotalen Interventionsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-08-10) war die Knochenstruktur, die auf Basis radiologischer Untersuchungen mit der RGI-C-Skala analysiert wurde. Werte von mindestens 2 bedeuten per Definition eine mindestens deutliche Rückbildung der Rachitis.

Tabelle 4-325: Veränderungen im Schweregrad der Rachitis – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre

Visite	Statistik	Studienpopulation (N = 85)	
		Veränderung zur Baseline in RSS	RGI-C Skala
Woche 24	n	74	78
	Mittelwert (SD)	-2,39 (3,009)	1,82 (0,793)
	Median (Min; Max)	-1,50 (-9,0; 4,5)	2,00 (-1,00; 3,00)
	p-Wert	< 0,0001 ^{a, b}	< 0,0001 ^{a, b}
Woche 48	n	65	69
	Mittelwert (SD)	-3,31 (3,410)	2,05 (0,894)
	Median (Min; Max)	-2,50 (-10,0; 6,0)	2,00 (-2,33; 3,00)
	p-Wert	< 0,0001 ^{a, b}	< 0,0001 ^{a, b}

Visite	Statistik	Studienpopulation (N = 85)	
		Veränderung zur Baseline in RSS	RGI-C Skala
Woche 96	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	56 -3,05 (3,554) -2,00 (-10,0; 5,0) < 0,0001 ^{a, b}	58 1,99 (1,139) 2,33 (-2,33; 3,00) < 0,0001 ^{a, b}
Woche 240	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	20 -4,95 (3,137) -5,00 (-9,5; -0,5) < 0,0001 ^{a, b}	21 2,37 (0,407) 2,33 (1,67; 3,00) < 0,0001 ^{a, b}
Letzte Messung	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	79 -3,41 (3,542) -3,00 (-10,0; 6,0) < 0,0001 ^{a, b}	81 1,92 (1,221) 2,33 (-2,67; 3,00) < 0,0001 ^{a, b}
<p>^a Die p-Werte basierten auf einen Wilcoxon-Rangsummentest und testet, ob die Veränderung des Medians von 0 abweicht.</p> <p>^b Die Veränderung zur Baseline war ebenfalls zu allen weiteren Visiten statistisch signifikant ($p < 0,05$) mit Ausnahme der Visiten für Woche 264, 312 und 384</p>			

Ein Median für die RGI-C-Skala von 2 oder mehr und eine statistisch signifikante Verbesserung der RGI-C-Skalenwerte im Vergleich zur Baseline konnte bereits ab Woche 24 festgestellt werden und wurde bis zur letzten Messung beibehalten (siehe Tabelle 4-325). Dies spricht für eine deutliche Rückbildung der Rachitis. In Woche 240 betrug der mittlere RGI-C-Wert 2,37 (SD = 0,41, Median = 2,33).

Zusätzlich zeigten auch die erhobenen RSS-Werte, dass in der gesamten Population mit perinatalem/infantilem Krankheitsbeginn ein schneller Therapieeffekt hinsichtlich der Verbesserung der rachitischen Symptomatik erzielt werden konnte. Bereits in Woche 24 ließ sich eine statistisch signifikante Reduktion des RSS-Skalenwertes um durchschnittlich -2,39 (SD = 3,01, Median = -1,50) Punkte in der gepoolten Analysegruppe nachweisen ($p < 0,0001$). Diese Verbesserung blieb durchgehend bis zur letzten Messung bestehen, bei der eine signifikante mittlere Verringerung des RSS-Skalenwertes von -3,41 (SD = 3,54, Median = -3,00) Punkten festgestellt wurde ($p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse deuten auf eine hohe Effektivität von AA bei der Behandlung der Knochenmanifestationen der HPP bei Patienten mit Beginn der Erkrankung im Kindesalter. Die Daten sind konsistent und robust, sowohl über den Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum als auch über die verschiedenen, miteinander in Beziehung stehenden Endpunkte der skelettalen pathologischen Veränderungen.

Verbesserung des Wachstums***Alle pädiatrischen Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP***

In allen pivotalen Wirksamkeitsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-08-10) wurden anthropometrische Messungen (Körpergröße und -gewicht) durchgeführt.

Tabelle 4-326: Veränderungen des Wachstums – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 12 Jahre

Visite	Statistik	Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP (N = 85)	
		Körpergröße Z-Score	Gewicht Z-Score
Beobachtete Werte zur Baseline	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	83 -3,25 (2,110) -2,91 (-10,1; 0,9)	84 -3,18 (3,128) -2,50 (-23,8; 0,0)
Beobachtete Werte zur letzten Messung	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	82 -2,81 (2,346) -2,50 (-12,3; 0,7)	82 -2,26 (2,760) -1,79 (-19,9; 1,4)
Veränderung zur Baseline			
Woche 24	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	76 0,25 (1,012) 0,23 (-1,9; 6,1) 0,0353 ^{a, b}	77 0,35 (1,491) 0,44 (-4,9; 6,4) 0,0429 ^{a, c}
Woche 48	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	68 0,43 (0,974) 0,42 (-2,0; 4,0) 0,0005 ^{a, b}	69 0,48 (1,582) 0,60 (-3,6; 5,0) 0,0143 ^{a, c}
Woche 96	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	59 0,49 (1,390) 0,52 (-2,9; 4,0) 0,0095 ^{a, b}	59 0,92 (1,977) 1,09 (-4,5; 5,7) 0,0007 ^{a, c}
Woche 240	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	22 0,88 (2,042) 0,92 (-4,1; 4,9) 0,0551 ^a	22 1,28 (2,294) 1,22 (-5,2; 5,6) 0,0162 ^{a, c}

Visite	Statistik	Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP (N = 85)	
		Körpergröße Z-Score	Gewicht Z-Score
Letzte Messung	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	80 0,54 (1,536) 0,54 (-4,1; 4,6) 0,0024 ^{a, b}	81 1,02 (2,090) 1,02 (-5,2; 6,1) < 0,0001 ^{a, c}
<p>^a Die p-Werte basierten auf einen t-Test mit einer Stichprobe gegen 0.</p> <p>^b Die Veränderung zur Baseline war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu den Visiten zu Woche 144, 216, 264, 288 und 312, jedoch nicht an Woche 12, 120, 168, 192, 240, 336, 360 und 384.</p> <p>^c Die Veränderung zur Baseline war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu allen Visiten mit Ausnahme der Visiten zu Woche 168 und 384.</p>			

Die Z-Scores der Körpergröße und des -gewichts lagen zur Baseline mit durchschnittlich $-3,25$ ($SD = 2,11$, Median = $-2,91$) und $-3,18$ ($SD = 3,13$, Median = $-2,50$) deutlich unterhalb der Körpergröße bzw. des -gewichts gesunder Gleichaltriger. Im gesamten Behandlungsverlauf zeigte sich ein Anstieg der Z-Scores im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 4-326). Signifikante Verbesserungen des Wachstums ließen sich bereits zu Woche 24 nachweisen mit einer mittleren Veränderung des Z-Scores der Körpergröße im Vergleich zur Baseline von $0,25$ ($SD = 1,01$, Median = $0,23$, $p = 0,0353$) und für das Körpergewicht von $0,35$ ($SD = 1,49$, Median = $0,44$, $p = 0,0429$). Auch zur letzten Messung waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Z-Scores zu beobachten, mit einer mittleren Verbesserung des Z-Scores für die Körpergröße im Vergleich zur Baseline von $0,54$ ($SD = 1,54$, Median = $0,54$, $p = 0,0024$) und für das Körpergewicht von $1,02$ ($SD = 2,09$, Median = $1,02$, $p < 0,0001$).

Kleinkinder mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP

In einer weiteren Analyse wurden nur die anthropometrischen Daten der Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt.

Tabelle 4-327: Veränderungen des Wachstums – Gesamtpopulation der mit AA behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP, Alter zu Behandlungsbeginn ≤ 5 Jahre

Visite	Statistik	Kleinkinder mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP (N = 80)	
		Körpergröße Z-Score	Gewicht Z-Score
Beobachtete Werte zur Baseline	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	78 $-3,29$ (2,096) $-2,92$ ($-10,1$; $0,9$)	79 $-3,22$ (3,142) $-2,64$ ($-23,8$; $0,0$)
Beobachtete Werte zur letzten Messung	n Mittelwert (SD) Median (Min;	78 $-2,88$ (2,322) $-2,52$ ($-12,3$; $0,7$)	78 $-2,29$ (2,778) $-1,80$ ($-19,9$; $1,4$)

Visite	Statistik	Kleinkinder mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP (N = 80)	
		Körpergröße Z-Score	Gewicht Z-Score
	Max)		
Veränderung zur Baseline			
Woche 24	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	72 0,26 (1,037) 0,26 (-1,9; 6,1) 0,0345 ^{a, b}	73 0,34 (1,531) 0,44 (-4,9; 6,4) 0,0601 ^{a, c}
Woche 48	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	64 0,45 (0,997) 0,42 (-2,0; 4,0) 0,0006 ^{a, b}	65 0,48 (1,629) 0,60 (-3,6; 5,0) 0,0205 ^{a, c}
Woche 96	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	55 0,49 (1,434) 0,52 (-2,9; 4,0) 0,0145 ^{a, b}	55 0,92 (2,046) 1,21 (-4,5; 5,7) 0,0015 ^{a, c}
Woche 240	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	18 0,88 (2,265) 1,06 (-4,1; 4,9) 0,1180 ^a	18 1,24 (2,518) 1,22 (-5,2; 5,6) 0,0525 ^{a, c}
Letzte Messung	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max) p-Wert	76 0,51 (1,569) 0,52 (-4,1; 4,6) 0,0055 ^{a, b}	77 1,00 (2,132) 1,02 (-5,2; 6,1) < 0,0001 ^{a, c}
^a Die p-Werte basierten auf einen t-Test für eine Stichprobe gegen 0. ^b Die Veränderung zur Baseline war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu den Visiten in Woche 144, 216 und 264. ^c Die Veränderung zur Baseline war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu den Visiten in Woche 12, 36, 60, 120, 144, 216, 264, 288, 312 und 360.			

Auch die Z-Scores der Körpergröße und des Körpergewichts der Kleinkinder, die bei Studieneinschluss bis zu 5 Jahre alt waren, lagen zur Baseline mit durchschnittlich $-3,29$ ($SD = 2,10$, Median = $-2,92$) und $-3,22$ ($SD = 3,14$, Median = $-2,64$) mehr als 3 Standardabweichungen und damit deutlich unterhalb der Normwerte gesunder Gleichaltriger. Im Verlauf der Behandlung mit AA zeigten sich im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Z-Scores. Bis zur letzten Messung hatte sich der Z-Score der Körpergröße im Mittel signifikant um $0,51$ ($SD = 1,57$, Median = $0,52$) verbessert ($p = 0,0055$).

Der Z-Score des Gewichts war im Mittel signifikant um 1,00 (SD = 2,13, Median = 1,02) gestiegen ($p < 0,0001$). Somit waren unter der Behandlung mit AA auch in der gepoolten Analyse der Daten der Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 signifikante Verbesserungen der Körpergröße und des -gewichts bei Kleinkindern zu beobachten.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

4.3.2.4.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 bei Kleinkindern untersucht, die bei Studieneinschluss bis zu 5 Jahre alt waren. In diesen Studien verstarben bei einer Beobachtungsdauer von 408 Wochen bzw. 312 Wochen unter der Behandlung mit AA 1/11 Patienten (9,1 %) bzw. 9/69 (13,0 %) Patienten. In beiden Fällen konnte das mediane Überleben nicht berechnet werden.

Außerdem wurde das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem Überleben der unbehandelten historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen. Das mediane Überleben der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben der historischen Kontrollgruppe betrug 270,5 Tage (95 %-KI = [155,0; 428,0]). Nur 9/78 (11,5 %) der mit AA behandelten Patienten starben, während im Gegensatz hierzu in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe 35/48 (72,9 %) der Patienten während der evaluierten Periode verstarben. Damit war das Überleben unter der Behandlung mit AA signifikant länger als ohne AA-Behandlung ($p < 0,0001$). Nach einer Beobachtungsdauer von 576 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate für die mit AA behandelten Patienten 0,87 (95 %-KI = [0,77; 0,93]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,27 (95 %-KI = [0,15; 0,40]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das unter AA-Behandlung signifikant längere Überleben im Vergleich zum historischen Krankheitsverlauf.

4.3.2.4.2 Atemfunktion

Für die Atemfunktion liegen im Nutzendossier Daten der in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkinder vor, die die ersten Symptome vor dem Ende des 6. Lebensmonats entwickelt hatten und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht älter als 36 (ENB-002-08/ENB-003-08) bzw. 60 Monate (ENB-010-10) waren. Dabei wurden die

Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung sowie das beatmungsfreie Überleben und das Überleben ohne invasive Beatmung untersucht.

Vor Beginn der Studie ENB-002-08 hatten 9/11 (81,8 %) Patienten einen anamnestischen Bedarf für eine respiratorische Unterstützung. Dies bedeutet, dass sie entweder invasiv oder nicht-invasiv beatmet waren oder unterstützend Sauerstoff bekamen. Zur Baseline benötigten 5/11 Patienten (45,5 %) eine Form der respiratorischen Unterstützung, 4/11 Patienten (36,4 %) erhielten keine respiratorische Unterstützung und von zwei Patienten, die zuvor respiratorische Unterstützung benötigt hatten, lagen keine Informationen vor. Innerhalb der ersten 6 Monate der Studie wurden 10 von 11 Patienten invasiv oder nicht-invasiv beatmet. Nach 168 Wochen Behandlung mit AA konnte die mechanische, invasive Beatmung bei den zur Baseline damit versorgten Patienten beendet werden und ab Woche 192 der Behandlung mit AA kamen alle Patienten vollständig ohne respiratorische Unterstützung aus. Das mediane beatmungsfreie Überleben sowie das mediane Überleben ohne invasive Beatmung konnten nicht ermittelt werden.

Zur Baseline der Studie ENB-010-10 benötigten insgesamt 24/69 (34,8 %) Patienten eine Form der respiratorischen Unterstützung. Davon hatten 13 Patienten (18,8 %) eine invasive mechanische Beatmung (endotrachealer Tubus oder Tracheostomie), 6 Patienten (8,7 %) benötigten zusätzlich Sauerstoff und 5 Patienten (7,2 %) benötigten eine CPAP-Beatmung oder eine andere Form der nicht-invasiven respiratorischen Unterstützung. Ab Woche 72 der Behandlung mit AA war über die Hälfte der Patienten, die zur Baseline eine respiratorische Unterstützung benötigten (9/17 Patienten, 52,9 %), unabhängig von einer respiratorischen Unterstützung. Auch bei 6/13 Patienten (46,2 %), die zur Baseline eine invasive mechanische Beatmung benötigten, wurde der Bedarf an respiratorischer Unterstützung im Studienverlauf reduziert. Außerdem verblieben von den 45 Patienten, die zur Baseline keine respiratorische Unterstützung benötigten, 37 Patienten unter der Behandlung mit AA weiterhin ohne Beatmung.

Auch das Überleben ohne invasive Beatmung wurde zwischen den mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und den unbehandelten historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen. Unter der Behandlung mit AA benötigten nur 11/62 Patienten (17,7 %) eine invasive Beatmung oder verstarben, wohingegen 36/48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten im Auswertungszeitraum eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der historischen Kontrollgruppe betrug 236,0 Tage (95 %-KI = [78,0; 300,0]). Damit war die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, unter der Behandlung mit AA signifikant höher als bei den historischen Kontrollpatienten ($p < 0,0001$). Nach 408 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate ohne invasive Beatmung für die mit AA behandelten Patienten 0,79 (95 %-KI = [0,62; 0,89]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,25 (95 %-KI = [0,14; 0,38]). Das unter der Behandlung mit AA signifikant längere Überleben ohne invasive Beatmung wurde durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Somit war unter der Behandlung mit AA die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, signifikant höher als ohne AA-Behandlung. Dieses Ergebnis wurde durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt und erwies sich somit als robust. Zudem war unter der Behandlung mit AA eine Reduktion der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten. Dabei konnte bei der Mehrheit der mit AA behandelten Kinder eine Unabhängigkeit von respiratorischer Unterstützung erzielt werden.

4.3.2.4.3 Verbesserung des Wachstums

Das Wachstum wurde bei den in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kindern, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu 5 Jahre alt waren, sowie bei den Kindern der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Alter von 5 bis 12 Jahren bei Studieneinschluss anhand von Körpergröße, Gewicht und BMI gemessen. Auch für die im HPP-Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen diese Daten zum Wachstum vor.

Kleinkinder

Die Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen zur Baseline mit einem mittleren Z-Wert der Körpergröße von -4,1 (SD = 2,2, Median = -3,7) und einem mittleren Z-Wert des Körpergewichts von -3,4 (SD = 1,5, Median = -3,8) einen deutlichen Minderwuchs sowie ein deutliches Untergewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf. Unter der Behandlung mit AA waren deutliche Verbesserungen des Körperwachstums sowie des Körpergewichts zu beobachten. So lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Messung nur noch 3 Standardabweichungen unter der durchschnittlichen Körpergröße von gesunden Gleichaltrigen. Damit hatte sich der Z-Wert der Körpergröße im Durchschnitt um 1,2 (SD = 2,4, Median = 1,9) verbessert. Das durchschnittliche Körpergewicht lag sogar nur noch 1,4 Standardabweichungen unter dem Normwert und der Z-Wert hatte sich im Mittel um 2,1 (SD = 2,5, Median = 2,4) verbessert.

Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten. Zu Beginn der Studie lagen sowohl die durchschnittliche Körpergröße als auch das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten mit durchschnittlichen Z-Scores von -3,2 (SD = 2,1, Median = 2,7) bzw. -3,2 (SD = 3,3, Median = -2,5) deutlich unter den Normwerten einer Stichprobe gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Zum Ende der Behandlung mit AA wichen die Werte der Patienten jedoch geringer von den Normwerten ab. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung hatte sich der Z-Wert der Körpergröße bzw. des Körpergewichts um durchschnittlich 0,4 (SD = 1,4, Median = 0,5) bzw. 0,8 (SD = 2,0, Median = 1,0) verbessert.

In einer gepoolten Analyse der Daten zum Wachstum aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zeigten sich bei den Patienten zur Baseline mit durchschnittlichen Z-Scores von -3,3 (SD = 2,1, Median = -2,9) bzw. -3,2 (SD = 3,1, Median = -2,6) ebenfalls Minderwuchs bzw. Untergewicht. Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA waren signifikante Verbesserungen der Z-Werte der Körpergröße im Vergleich zur Baseline zu

beobachten ($p = 0,0345$). Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung hatte sich der Z-Wert im Mittel signifikant um 0,51 ($SD = 1,57$, Median = 0,52, $p = 0,0055$) verbessert. Hinsichtlich des Körpergewichts waren bereits ab Woche 12 der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen der Z-Werte zu beobachten ($p = 0,0358$). Bis zur letzten Messung hatte sich der Z-Wert des Körpergewichts im Mittel signifikant um 1,0 ($SD = 2,13$, Median = 1,02, $p < 0,0001$) verbessert.

Kinder und Jugendliche

Auch die Körpergröße der bei Studieneinschluss 5- bis 12-jährigen Kinder der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag mit einem mittleren Z-Score von -1,9 ($SD = 1,8$, Median = -1,3) zur Baseline fast zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Im Verlauf der Studie waren ab Woche 72 der Behandlung mit AA im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen der Z-Werte zu beobachten. Bis zum Ende der Studie in Woche 336 verbesserte sich der Z-Wert der Körpergröße relativ zur Baseline signifikant ($p = 0,0006$) auf einen mittleren Z-Wert von -0,98 ($SD = 1,57$, Median = -0,69). Damit lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten am Ende der AA-Behandlung nur noch eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes und damit im Normbereich. Auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren trotz der geringen Fallzahl ($n = 9$) unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen des Wachstums anhand der Z-Werte der Körpergröße zu beobachten. Zur letzten Messung lag der mittlere Z-Wert in dieser Subgruppe bei -1,24 ($SD = 1,74$, Median = -0,95) und hatte sich damit im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 0,89 ($SD = 0,69$, Median = 0,97, $p = 0,0045$) verbessert.

Ähnliche Ergebnisse wurden im Hinblick auf das Körpergewicht aller mit AA behandelten Patienten erzielt. Das Körpergewicht der Patienten lag zur Baseline etwa 1,5 Standardabweichungen unterhalb des durchschnittlichen Körpergewichts gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Am Ende der AA-Behandlung lag das durchschnittliche Körpergewicht mit einem Z-Wert von -0,27 ($SD = 1,94$, Median = -0,15) jedoch im Normbereich und hatte sich damit signifikant um durchschnittlich 1,43 ($SD = 0,94$, Median = 1,14, $p = 0,0003$) verbessert. Bei den adoleszenten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren ähnliche Verbesserungen zu beobachten. Mit einem mittleren Z-Wert von -0,28 ($SD = 2,28$, Median = -0,03) lag auch das Körpergewicht in dieser Subgruppe zur letzten Messung im Normbereich und hatte sich im Vergleich zur Baseline signifikant um durchschnittlich 1,61 ($SD = 1,03$, Median = 1,37, $p = 0,0015$) verbessert.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des HPP-Registers ALX-HPP-501 waren von der Baseline bis zur letzten Messung sowohl bei den mit AA behandelten Patienten als auch bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur kleine Veränderungen des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen anhand der Z-Werte für Körpergröße und -gewicht zu beobachten.

Kinder mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP

In der Analyse der gepoolten Wirksamkeitsdaten der Subgruppe mit kindlichem Beginn der HPP über die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 konnte im Vergleich zur Baseline bereits in Woche 24 der Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung des Z-Wertes der Körpergröße bzw. des Körpergewichts um durchschnittlich 0,25 (SD = 1,01, Median = 0,23, $p = 0,0353$) bzw. 0,35 (SD = 1,49, Median = 0,35, $p = 0,0429$) erreicht werden. Auch bei der letzten Bewertung waren signifikante Verbesserungen der Z-Werte der Körpergröße und des Körpergewichts zu verzeichnen ($p = 0,0024$ und $p < 0,0001$).

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen signifikante Verbesserungen der Körpergröße sowie des Körpergewichts im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Dabei wurde in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 eine Normalisierung der Wachstumsparameter erzielt. Bei den unter 18-jährigen Patienten des HPP-Registers ALX-HPP-501 zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

4.3.2.4.4 Verbesserung der Knochenmineralisierung

Kleinkinder

Der Schweregrad der Rachitis wurde bei den in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kindern, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu 5 Jahre alt waren, anhand der RGI-C-Skala sowie anhand der RSS gemessen.

Bei den Kleinkindern der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigte sich bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere anhand der RGI-C-Scores ($p = 0,0313$). Nach 24 Wochen Behandlung mit AA wiesen 7/11 (63,6 %) Patienten einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf, was für eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis steht, und waren damit Responder. Ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten (100 %) Responder, für die zum jeweiligen Post-Baseline-Zeitpunkt Daten vorlagen. In Woche 336 betrug der RGI-C-Score im Durchschnitt 2,33 (SD = 0,39, Median = 2,33) und spiegelte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wider ($p = 0,0156$). Auch anhand der RSS-Werte wurden im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt. So hatten sich die RSS-Scores zum Zeitpunkt der letzten Messung von einem mittleren Baseline-Wert von 8,25 (SD = 1,74, Median = 8,25) um durchschnittlich -6,05 (SD = 2,67, Median = -6,25) Punkte statistisch signifikant verbessert ($p = 0,0020$). Damit war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Kindern der Studie ENB-010-10 erzielt. In Woche 24 der Behandlung mit AA wiesen bereits 40/69 Patienten (58 %) einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf und waren damit Responder. In Woche 48 waren bereits 50/69 Patienten (72,5 %)

Responder. 6 bzw. 4 Patienten (8,7 % bzw. 5,8 %) erreichten einen RGI-C-Score von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag der Mittelwert der beobachteten RGI-C-Scores bei 1,83 (SD = 1,31, Median = 2,33, n = 67) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis an ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis. Auch anhand der RSS-Werte zeigte sich eine signifikante, über die Zeit stabile Verbesserung der Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung war eine signifikante Reduktion der RSS-Werte im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich -3,07 (SD = 3,62, Median = -2,50, n = 65) und damit eine signifikante Verbesserung der Rachitis zu verzeichnen ($p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Bei den in der Studie ENB-006-09/008-10 untersuchten Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde der Schweregrad der Rachitis ebenfalls anhand der RGI-C-Skala und der RSS bewertet. Außerdem wurde die Knochenmineralisierung anhand von transiliakalen Beckenkammbiopsien sowie DXA-Messungen beurteilt. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde die Knochenmineralisierung anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 konnten signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis im gesamten Studienverlauf ab Woche 6 der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachtet werden. In Woche 336 war bei allen Patienten eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen. Damit waren alle Patienten (100,0 %) Responder. Die unter der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachteten Verbesserungen waren zudem signifikant größer als bei den Patienten der historischen Vergleichsgruppe (alle $p \leq 0,0015$). Auch der Anteil an Respondern (RGI-C-Score von mindestens 2) war in den Wochen 24 und 96 bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als bei den historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0010$ und $p = 0,0011$).

Auch zu allen Zeitpunkten, zu denen die Rachitis-Schwere mittels RSS beurteilt wurde (Woche 24, 48 und 96), wurden in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline im Mittel signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt, während in der historischen Kontrollgruppe nur kleine Veränderungen der RSS-Scores zu beobachten waren. Dabei waren die RSS-Werte der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant stärker reduziert als die RSS-Werte der historischen Vergleichsgruppe (alle $p \leq 0,0070$). Damit zeigte sich in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Hinblick auf die Verbesserung der Rachitis eine Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Auch anhand der transiliakalen Beckenkammbiopsien waren bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung, beispielsweise durch eine Reduktion von Osteoiddicke und Osteoidvolumen, zu beobachten. Der mittels DXA ermittelte Knochenmineralgehalt nahm im Verlauf der Behandlung mit AA im Mittel ebenfalls

fast kontinuierlich zu. Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA war eine signifikante Verbesserung des Knochenmineralgehaltes zu beobachten ($p < 0,0001$). Die bis zum Ende der Studie in Woche 336 durchschnittliche im Vergleich zur Baseline erreichte Verbesserung des Knochenmineralgehalts von 994,7 g (SD = 342,1 g, Median = 940,0 g) war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wies unter den mit AA behandelten Patienten ein größerer Anteil an Patienten Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dennoch traten im Nachbeobachtungszeitraum bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 1,1 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,8 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre. Bei den globalen, unter 18-jährigen Patienten traten unter der Behandlung mit AA mit 1,8 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre nur geringfügig weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,0 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre.

Kinder mit perinatalem/infantilem Beginn der HPP

In der Post-hoc-Analyse der gepoolten Wirksamkeitsdaten der Subgruppe mit kindlichem Beginn der HPP über die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 konnte bereits ab Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis anhand der RGI-C-Scores festgestellt werden (alle $p < 0,0001$), die eine deutliche Rückbildung der Rachitis widerspiegelt.

Zusätzlich zeigten auch die erhobenen RSS-Werte, dass in der gesamten pädiatrischen Population mit kindlichem Krankheitsbeginn ein schneller und anhaltender Therapieeffekt hinsichtlich der Verbesserung der Rachitis erzielt werden konnte. So wurde bereits nach 24 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung der Rachitis anhand der RSS-Werte beobachtet ($p < 0,0001$). Zur letzten Bewertung wurde eine signifikante Reduktion der RSS-Werte um durchschnittlich -3,41 (SD = 3,54, Median = -3,0) Punkte erzielt ($p < 0,0001$).

Erwachsene

Auch bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Knochenmineralisierung anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Bei den Patienten der Studie EmPATHY wurden zur Bewertung der Knochenmineralisierung DXA-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die mit AA behandelten Patienten ebenfalls häufiger von Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte betroffen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dabei traten auch hier bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 0 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre im Nachbeobachtungszeitraum weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,9 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre. Bei den globalen Patienten erlitten die mit AA behandelten Patienten mit

3,1 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre ebenfalls weniger Frakturen/Pseudofrakturen als die niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 4,5 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre.

In der Studie EmPATHY wurde bei den Patienten zur Baseline im linken Schenkelhals mit einem mittleren T-Wert von -1,53 (SD = 1,62, Median = -1,75) eine Knochenmineraldichte festgestellt, die für eine Osteopenie spricht. Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses erreicht werden. Für die Lendenwirbelsäule, die linke und rechte Gesamtfemurregion sowie den rechten Schenkelhals war die Knochenmineraldichte bereits zur Baseline im Normbereich und blieb unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie EmPATHY auch weiterhin im Normbereich.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt wurden bei Kindern bis 12 Jahre unter der Behandlung mit AA signifikante und deutliche Verbesserungen der Rachitis anhand der RGI-C- und RSS-Werte erzielt. Dabei zeigte sich in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Bei den Kindern der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Alter von 5 bis 12 Jahren zeigte sich eine Verbesserung der Knochenmineralisierung zudem durch eine mittels transiliakaler Beckenkambbiopsien feststellbare Reduktion von Osteoiddicke und Osteoidvolumen sowie anhand einer Verbesserung des mittels DXA ermittelten Knochenmineralgehalts. Außerdem traten bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 bei den mit AA behandelten Patienten numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Auch bei den über 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde für die mit AA behandelten Patienten eine numerisch geringere Zahl an Frakturen und Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre ermittelt als für die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. In der Studie EmPATHY wurde bei den untersuchten erwachsenen Patienten zudem eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte beobachtet.

4.3.2.4.5 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Kleinkinder

Die kognitiven sowie grob- und feinmotorischen Fähigkeiten der pädiatrischen Patienten wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mittels BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 beurteilt. Dabei wurde bei Patienten im Alter von bis zu 42 Monaten der BSID-III, bei Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten die PDMS-2 und ab einem Alter von 72 Monaten der BOT-2 eingesetzt.

ENB-002-08/ENB-003-08

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigten die Patienten zur Baseline, d.h. vor Beginn der Behandlung mit AA bei der Durchführung der BSID-III mit durchschnittlichen skalierten Werten von 3,2 (SD = 3,5, Median = 1,0), 5,4 (SD = 3,2, Median = 5,0) und 2,4 (SD = 3,1, Median = 1,0) deutliche Beeinträchtigungen in den Bereichen kognitive Fähigkeiten, Fein- und Grobmotorik sowie Alltagsfertigkeiten mit einem durchschnittlichen Gesamtskalenwert von 83,2 Punkten (SD = 18,6, Median = 93,5). Im Verlauf der AA-Behandlung waren in allen drei Bereichen deutliche Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung zu verzeichnen. So lagen die Werte der kognitiven Skala zum Zeitpunkt der letzten Post-Baseline-Messung mit einem mittleren skalierten Wert von 8,1 (SD = 3,9, Median = 8,5) im Normbereich der gesunden Normstichprobe. Auch im Hinblick auf die feinmotorischen Fähigkeiten der Patienten waren im Behandlungsverlauf Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung zur letzten Messung mit einem mittleren skalierten Wert von 8,2 (SD = 3,1, Median = 8,0) zu beobachten. Ähnliche positive Ergebnisse zeigten sich auch im Bereich Alltagsfertigkeiten. Hier war der Gesamtskalenwert bis zur letzten Messung im Durchschnitt um 11,0 (SD = 20,3, Median = 12,0) Punkte gestiegen. Damit waren unter der Behandlung mit AA bei den zur Baseline deutlich beeinträchtigten Patienten ausschließlich positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu beobachten.

Im Verlauf der Studie ENB-003-08 wurde bei den Patienten, die ein Alter von 43 Monaten erreichten, die Erhebung mittels PDMS-2 durchgeführt. Auch hier zeigten sich unter der Behandlung mit AA Verbesserungen der motorischen Funktionen der Kinder in den drei untersuchten Bereichen Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten). Dabei erreichten die Patienten zur letzten Messung mit mittleren standardisierten Werten von 7,4 (SD = 2,0, Median = 7,0), 7,5 (SD = 2,4, Median = 7,0) und 8,3 (SD = 0,9, Median = 8,5) sogar das Niveau gesunder gleichaltriger Kinder.

Erreichten die Patienten ein Alter von 72 Monaten, wurde die Erhebung mittels BOT-2 durchgeführt. Auch anhand des BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei waren bei 2 von 5 Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Erhebung im BOT-2-Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit Beeinträchtigungen von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes zeigten, mit skalierten Werten von 13 bzw. 14 bis zur letzten Messung Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen. Bei den verbleibenden 3 Patienten blieben die skalierten Werte stabil. Im Hinblick auf den Gesamtwert Kraft/Geschicklichkeit waren zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung bei 5 Patienten Beeinträchtigungen von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes zu beobachten. Dabei zeigte sich anhand der Prozentränge bei 3 Patienten unter der Behandlung mit AA eine Stabilisierung der Fähigkeiten. Bei 2 Patienten wurden anhand der Prozentränge während der AA-Behandlung Verbesserungen der grobmotorischen Fähigkeiten um bis zu 13 Prozentränge beobachtet.

ENB-010-10

Auch die Patienten der Studie ENB-010-10 zeigten vor der Behandlung mit AA im BSID-III mit mittleren skalierten Werten von 6,2 (SD = 3,9, Median = 5,0), 6,7 (SD = 3,4, Median = 7,0), 3,0 (SD = 2,5, Median = 1,0) Einschränkungen der kognitiven sowie fein- und grobmotorischen Fähigkeiten. Mit einem durchschnittlichen Gesamtskalenwert von 84,4 (SD = 15,7, Median = 83,0) zeigten sich auch Beeinträchtigungen der Alltagsfertigkeiten. Zum Zeitpunkt der letzten Messung hatten die Patienten bei der kognitiven sowie feinmotorischen Skala einen mittleren, im Normbereich liegenden skalierten Wert von 7,5 (SD = 4,4, Median = 8,0) bzw. 7,2 (SD = 3,7, Median = 8,0) erreicht. Der skalierte Wert der grobmotorischen Skala, der am stärksten beeinträchtigte Bereich, war bis zur letzten Messung im Mittel um 1,1 (SD = 3,5, Median = 0,0) Punkte gestiegen. Damit waren unter der Behandlung mit AA positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten der Patienten zu beobachten.

Auch anhand der PDMS-2 waren unter der Behandlung mit AA Verbesserungen der motorischen Funktionen zu verzeichnen. Dabei zeigten die Patienten bei allen drei durchgeführten Subtests (stationär, Fortbewegung, Objektmanipulation) zur letzten Messung mit mittleren standardisierten Werten von 8,3 (SD = 2,9, Median = 8,5), 7,0 (SD = 3,3, Median = 6,5) und 7,8 (SD = 2,7, Median = 7,5) motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger.

Im BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung wiesen 5 der 17 Patienten im Subtest Gleichgewicht einen skalierten Wert von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes gesunder gleichaltriger Kinder auf. Im Verlauf der Studie war bei 3 dieser Patienten eine weitestgehende Stabilisierung der skalierten Werte zu beobachten. Bei den verbleibenden 2 Patienten wurde unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung beobachtet, bis hin zu einer Normalisierung bei einem Patient (angezeigt durch einen skalierten Wert von 15 zur letzten Messung). Im Subtest Schnelligkeit/Geschicklichkeit zeigten 11 der 17 Patienten zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung eine Beeinträchtigung anhand der skalierten Werte von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes. Unter der Behandlung mit AA war bei 6 dieser Patienten eine weitestgehende Stabilisierung der skalierten Werte zu beobachten. Bei 5 Patienten zeigte sich sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder. Im Subtest Kraft zeigten sich zum Zeitpunkt der ersten BOT-2-Messung bei 4 Patienten Beeinträchtigungen anhand der skalierten Werte von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Normwertes. Dabei wurde bei zwei Patienten jeweils eine Verbesserung der Fähigkeiten bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder erzielt.

Die im BOT-2 beobachteten Verbesserung der Motorik sind vor allem vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Patienten bereits motorische Verbesserungen bei den vorausgegangenen Tests BSID-III und PDMS-2 gezeigt hatten, sodass hier die Stabilisierung nach einer bereits stattgehabten Verbesserung erfolgte.

Kinder und Jugendliche

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität der Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden mittels der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke und mithilfe des BOT-2 (Grobmotorik) erfasst. Zur Beurteilung der Muskelkraft wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt.

Zur Baseline konnten die Patienten im 6MWT im Durchschnitt 59,1 % (SD = 15,0 %, Median = 61,0 %) der Strecke gehen, die gesunde Kinder gleichen Alters und Geschlechts zurücklegen, und zeigten somit Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit. Zu allen Messzeitpunkten waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen sowohl der zurückgelegten Gehstrecke als auch des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke zu beobachten. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA hatte sich die zurückgelegte Strecke im Mittel signifikant um 83,8 m (SD = 43,1 m, Median = 76,0 m, $p < 0,0001$) gesteigert. Diese Verbesserungen lagen deutlich über der für Kinder bzw. Jugendliche mit HPP definierten MCID von 31 m bzw. 43 m und waren somit klinisch relevant. Nach 120 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten mit durchschnittlich 87,4 % (SD = 7,7 %, Median = 89,5 %) der normalen, vorhergesagten Gehstrecke eine Gehfähigkeit, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprach. Am Ende der AA-Behandlung konnten die Patienten im Mittel 88,0 % (SD = 9,7 %, Median = 85,2 %) der normalen Gehstrecke zurücklegen. Dabei übertrafen nach 336 Wochen Behandlung mit AA 8/11 Patienten (72,7 %) die Normgrenze von 84 %. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Subgruppe der adoleszenten Patienten erzielt. Auch hier war mit einer signifikanten mittleren Steigerung der zurückgelegten Gehstrecke von 84,5 m (SD = 45,2 m, Median = 72,0 m, $p = 0,0011$) bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit um mehr als die für jugendliche HPP-Patienten definierte MCID von 43 m zu verzeichnen. Bis zur letzten Messung erreichten auch die adoleszenten Patienten mit durchschnittlich 87,2 % (SD = 9,7 %, Median = 85,5 %) der normalen vorhergesagten Gehstrecke eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit.

Die Grobmotorik der Patienten wurde mithilfe des BOT-2 gemessen. Dabei wiesen die Patienten mit mittleren skalierten Werten von 3,7 (SD = 2,2, Median = 3,0) und 5,2 (SD = 3,7, Median = 4,0) zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen sowohl im Bereich Schnelligkeit/Geschicklichkeit als auch hinsichtlich der Kraft deutliche Defizite auf. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren in beiden Bereichen signifikante Verbesserungen der Fähigkeiten zu beobachten ($p = 0,0069$ und $p = 0,0038$). Am Ende der Studie nach 336 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten mit durchschnittlichen skalierten Werten von 14,2 (SD = 3,9, Median = 14,0) und 15,1 (SD = 4,2, Median = 16,0) schließlich im Durchschnitt grobmotorische Fähigkeiten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Subgruppe der adoleszenten Patienten. Auch hier wurden unter der Behandlung mit AA bis zur letzten Messung mit einem standardisierten grobmotorischen Gesamtwert von durchschnittlich 46,5 (SD = 8,3, Median = 45,0) grobmotorische Fähigkeiten im Normbereich erzielt. Anhand der Altersäquivalente zeigte sich zudem, dass sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten unter der Behandlung mit AA überdurchschnittlich schnell weiterentwickeln, sodass die durch

die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden kann.

Im Hinblick auf die Muskelkraft zeigten die Patienten zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften sowie der Griffkraft der Hände und der Extension und Flexion der Knie. Auch hier konnten unter der Behandlung mit AA sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten signifikante Verbesserungen bis zu einer Normalisierung der Muskelkraft, insbesondere der Hüftbeuger, Hüftstrecker und Hüftabduktoren sowie der Kniebeuger und Kniestrecker, erzielt werden.

Erwachsene

Bei den in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten wurde die Mobilität mithilfe des 6MWT, des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests, des Aufstehtests und des TUG-Tests erhoben und die Verwendung von Bewegungshilfen wurde dokumentiert. Zur Beurteilung der Muskelkraft der Hände wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt.

Zur Baseline konnten die Patienten im 6MWT im Durchschnitt eine Strecke von 220,4 m (SD = 223,8 m, Median = 214,0 m) zurücklegen. Im Behandlungsverlauf wurden bei den Patienten klinisch relevante Verbesserungen der im 6MWT zurückgelegten Strecke beobachtet, die größer waren als die für erwachsene HPP-Patienten definierte MCID von 31 m. So betrug die durchschnittliche nach 12 Monaten Behandlung mit AA zurückgelegte Strecke aller Patienten 311,5 m (SD = 177,1 m; Median = 300,5 m) und war damit signifikant länger als zur Baseline ($p = 0,0229$). Die im 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstest gemessene Gehgeschwindigkeit zur Baseline betrug im Mittel 0,88 m/s (SD = 0,23 m/s, Median = 0,79 m/s). Nach 12 Monaten AA-Behandlung war eine signifikante Erhöhung der Gehgeschwindigkeit zu verzeichnen ($p = 0,0069$). Zudem war die im Aufstehtest und im TUG-Test benötigte Zeit jeweils statistisch signifikant kürzer als zur Baseline ($p = 0,0077$). Auch im Hinblick auf die Muskelkraft der Hände zeigte sich relativ zur Baseline insbesondere für die dominante Hand eine statistisch signifikante Steigerung der Griffkraft ($p = 0,0464$).

Zur Baseline der Studie EmPATHY benötigten 8/13 Patienten (61,5 %) eine Bewegungshilfe, während nach 12 Monaten Behandlung mit AA nur noch bei 5/13 Patienten (38,5 %) die Verwendung einer Bewegungshilfe notwendig war. Dabei konnte einer der Patienten auf den Rollstuhl verzichten. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Verbesserung der Mobilität der Patienten auch anhand der geringeren Anzahl an Patienten, die eine Bewegungshilfe benötigten.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bei den vor der Behandlung mit AA stark beeinträchtigten Kleinkindern zeigten sich deutliche Verbesserungen von Grob- und Feinmotorik, Alltagsfertigkeiten, Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten). Dabei waren bei einigen Patienten sogar Verbesserungen bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen.

Außerdem zeigten sich bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen der Gehfähigkeit, Grobmotorik und Muskelkraft. Dabei entsprachen die motorischen Fähigkeiten dem Niveau gesunder Gleichaltriger. Bemerkenswert war die unter der AA-Behandlung überdurchschnittlich schnelle Weiterentwicklung der grobmotorischen Fähigkeiten, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden konnte.

Auch bei erwachsenen Patienten zeigte sich nach 12 Monaten Behandlung mit AA eine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit. Außerdem war eine signifikante Erhöhung der Gehgeschwindigkeit sowie eine Verkürzung der zum Aufstehen und im *Timed Up and Go*-Test benötigten Zeit zu beobachten. Auch die Muskelkraft der Hände war im Vergleich zur Baseline insbesondere für die dominante Hand signifikant erhöht.

Somit waren insgesamt in allen Altersgruppen unter der Behandlung mit AA signifikante und teilweise auch klinisch relevante Verbesserungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität zu verzeichnen.

4.3.2.4.6 Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Kinder und Jugendliche

Schmerzen und Behinderung wurden in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 mithilfe des CHAQ und des POSNA PODCI gemessen. Bei den unter 18-jährigen im HPP-Register eingeschlossenen Patienten wurde ebenfalls der CHAQ eingesetzt.

Bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war für den Index Behinderung des CHAQ unter der Therapie mit AA eine rapide und anhaltende Reduktion der Werte im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Behinderung festzustellen. Die über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg beobachteten Verbesserungen des Index Behinderung lagen zudem zu allen Messzeitpunkten über der MCID von 0,13 Punkten und zeigen somit hochgradig klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung der Patienten an. So war der Index Behinderung bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung im Mittel signifikant um -0,34 Punkte gesunken (SD = 0,41, Median = -0,38, $p = 0,0137$). Auch für den Index Schmerzen/Unbehagen war im Behandlungsverlauf zu fast allen Messzeitpunkten eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Auch hier hatten sich die Werte bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung im Mittel signifikant um -14,75 gesunken (SD = 21,26, Median = -14,0, $p = 0,0350$) reduziert. Diese signifikante Verbesserung blieb über den gesamten Zeitraum der AA-Behandlung weitestgehend stabil. Die Subgruppenanalyse für adoleszente Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Dabei zeigte sich ebenfalls bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine signifikante Verringerung der Werte des Index Behinderung sowie des Index Schmerzen/Unbehagen ($p = 0,0492$ und $p = 0,0394$).

Zur Baseline zeigten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 eine deutliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus anhand des globalen Funktionsscores des von den Eltern ausgefüllten POSNA PODCI. Unter der Behandlung mit AA verbesserte sich das Funktionsniveau der Patienten von einem mittleren normativen globalen Funktionsscore zur Baseline von 25,5 (SD = 16,5, Median = 27,0) signifikant um durchschnittlich 23,8 Punkte (SD = 14,8, Median = 28,0, $p = 0,0002$) und erreichte mit einem mittleren normativen Wert von 50,0 (SD = 10,2, Median = 56,0) schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger. Diese Verbesserungen waren zudem deutlich größer als die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,8 Punkten als auch größer als die konservative, für Kinder mit Zerebralparese definierte MCID von 6 Punkten und waren damit klinisch relevant. Die Subgruppenanalyse für adoleszente Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor.

Im Selbstbericht der Patienten über 10 Jahren berichteten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 anhand des POSNA PODCI bereits zur Baseline von einem im Normbereich liegenden globalen Funktionsscore von durchschnittlich 41,0 Punkten (SD = 15,6, Median = 50,0). Dennoch waren im Laufe der AA-Behandlung Verbesserungen der globalen Funktion zu beobachten, die zwar statistisch nicht signifikant waren, jedoch größer als die konservative, bei Kindern mit Zerebralparese ermittelte MCID und damit klinisch relevant. Der globale Funktionsscore blieb bis zum Ende der AA-Behandlung im Durchschnitt im Normbereich. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass zur Baseline lediglich drei Patienten über 10 Jahre alt waren und das POSNA PODCI als Selbstbericht ausfüllten. Im Studienverlauf erreichten immer mehr Patienten, nach bereits stattgehabten Verbesserungen unter der Behandlung mit AA, ein Alter von über 10 Jahren.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten für den Index Behinderung des CHAQ im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zur Baseline eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Behinderung, die im Mittel größer war als die MCID von 0,13 Punkten. So war bei den globalen mit AA behandelten Patienten der Index Behinderung im Mittel um -0,63 (SD = 0,69, Median = -0,44) gesunken, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten lediglich eine Veränderung um -0,10 (SD = 0,56, Median = 0,0) zu beobachten war. Bei den europäischen mit AA behandelten Patienten lag die mittlere Verbesserung im Index Behinderung von -0,29 (SD = 0,19, Median = -0,25) ebenfalls über der MCID, während sich bei den nach BSC behandelten Patienten mit einer durchschnittlichen Veränderung von -0,06 (SD = 0,56, Median = 0,0) keine wesentliche Veränderung der Behinderung zeigte. Die von den mit AA behandelten, globalen Patienten berichtete Veränderung im Index Behinderung relativ zur Baseline war zudem statistisch signifikant größer als die von den nach BSC behandelten Patienten berichtete Veränderung der Behinderung ($p = 0,0078$).

Die mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen des Registers ALX-HPP-501 berichteten zur Baseline anhand des Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ von signifikant stärkeren Schmerzen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten (globale Patienten: $p = 0,0003$, europäische Patienten: $p = 0,0106$). Zur letzten Messung hatte sich der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten, globalen

Patienten deutlich um durchschnittlich -1,00 (SD = 0,63, Median = -1,30) und bei den europäischen Patienten um -0,93 (SD = 0,90, Median = -1,40) verbessert. Bei den nach BSC behandelten, globalen bzw. europäischen Patienten zeigte sich mit durchschnittlich 0,06 (SD = 0,32, Median = 0,0) bzw. 0,07 (SD = 0,32, Median = 0,0) dagegen keine Veränderung der Schmerzen/Unbehagen. Die bei den mit AA behandelten, globalen Patienten beobachtete Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen relativ zur Baseline war zudem signifikant größer als die Veränderung bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0031$).

Erwachsene

Bei den mindestens 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden von den Patienten berichtete Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen anhand des BPI-SF erfasst. Die von den Patienten berichtete Behinderung wurde außerdem mithilfe des Behinderungsindex des HAQ erhoben. In der Studie EmPATHY wurde die LEFS zur Erfassung der Behinderung verwendet.

Zur Baseline berichteten sowohl die mit AA behandelten als auch die nach BSC behandelten, erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mittels BPI-SF von moderaten Schmerzen. Zur letzten Messung zeigte sich bei den mit AA behandelten, globalen Patienten relativ zur Baseline im Mittel eine Veränderung der Werte der BPI-SF-Schmerzskala um -0,3 (SD = 1,4, Median = 0,0), während der Wert der nach BSC behandelten Patienten im Mittel um 0,2 (SD = 1,8, Median = 0,5) anstieg. Bei der Skala Behinderung durch Schmerzen war bei den mit AA behandelten, globalen Patienten zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline eine leichte Verbesserung der Behinderung durch Schmerzen um durchschnittlich -1,0 Punkte (SD = 2,6, Median = -1,0) zu beobachten. Bei den nach BSC behandelten Patienten zeigte sich dagegen mit durchschnittlich -0,1 Punkten (SD = 1,9, Median = -0,07) keine bedeutsame Veränderung der Behinderung durch Schmerzen. Die Unterschiede zwischen den mit AA behandelten Patienten und den nach BSC behandelten Patienten waren für beide Skalen statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine BPI-SF-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Anhand des HAQ berichteten sowohl die mit AA behandelten als auch die nach BSC behandelten, erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zur Baseline von einer geringen Schwere der Behinderung. In beiden Gruppen wurde zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline von einer geringfügigen Verbesserung der Behinderung um durchschnittlich -0,13 (SD = 0,43, Median = -0,14) bzw. -0,11 (SD = 0,39, Median = 0,0) berichtet. Der Unterschied zwischen den mit AA behandelten Patienten und den nach BSC behandelten Patienten war statistisch nicht signifikant. Auch für den HAQ lagen von den europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten keine Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

In der Studie EmPATHY berichteten die Patienten zur Baseline anhand der LEFS, die die funktionellen Einschränkungen der unteren Extremitäten und daraus resultierende Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten misst, mit einem mittleren Skalenwert von 28,5

(SD = 19,6, Median = 23,0) von bedeutenden funktionellen Einschränkungen im Alltag. Im Behandlungsverlauf wurden im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Behinderung erzielt. So betrug der mittlere Skalenwert nach 12 Monaten AA-Behandlung 46,0 (SD = 21,7, Median = 45,5) und war statistisch signifikant größer als der Wert zur Baseline ($p = 0,0033$). Damit war der mittlere LEFS-Skalenwert um mehr als die MCID von 9 Punkten gestiegen, sodass unter der Behandlung mit AA klinisch bedeutsame und anhaltende Verbesserungen des Funktionsniveaus im Alltag anhand der LEFS zu verzeichnen waren.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kindern und Jugendlichen waren unter der Behandlung rapide, anhaltende und klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung zu verzeichnen. Zusätzlich zeigte sich unter der Behandlung mit AA zu fast allen Messzeitpunkten eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline und das Funktionsniveau der Patienten erreichte schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 war unter der Behandlung mit AA ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung der Behinderung zu verzeichnen, die für die globalen Patienten zudem signifikant größer war als die von den nach BSC behandelten Patienten berichtete Veränderung der Behinderung. Auch die bei den mit AA behandelten, globalen Patienten beobachtete Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen relativ zur Baseline war signifikant größer als die Veränderung der Schmerzbelastung bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten.

Bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich zur letzten Messung bei den mit AA behandelten Patienten relativ zur Baseline eine leichte Verbesserung der Behinderung durch Schmerzen, während von den nach BSC behandelten Patienten von keinen bedeutsamen Veränderungen berichtet wurden. In der Studie EmPATHY waren bei den erwachsenen Patienten im Verlauf der Behandlung mit AA signifikante, klinisch bedeutsame und anhaltende Verbesserungen des Funktionsniveaus im Alltag zu verzeichnen.

4.3.2.4.7 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

Kleinkinder

Bei den Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 war unter der Therapie mit AA bereits nach 6 Wochen eine deutliche Reduktion der Plasma-PPi-Konzentration zu beobachten. Im Studienverlauf wurde schließlich eine Normalisierung der Plasma-PPi-Konzentration erreicht. Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration. Damit erwies sich AA bei diesen Patienten als biologisch wirksam.

Kinder und Jugendliche

Auch bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kindern und Jugendlichen war bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Reduktion der Plasma-PPi-

und Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Hier wurde im Behandlungsverlauf eine Normalisierung der Plasma-PPi- und PLP-Konzentration erzielt. Diese Ergebnisse sprechen ebenfalls für die rapide biologische Wirksamkeit von AA.

Erwachsene

Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurde die biologische Wirksamkeit von AA anhand der Plasma-PLP-Konzentration bestimmt. Dabei wurde ebenfalls eine rapide, anhaltende Reduktion bis zur Normalisierung der Plasma-PLP-Konzentration beobachtet. Somit wurde die rapide biologische Wirksamkeit von AA bestätigt.

4.3.2.4.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kinder und Jugendliche

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mithilfe des PedsQL erhoben. Zur Baseline wiesen die mit AA behandelten Patienten signifikant geringere PedsQL-Gesamtwerte und damit eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten auf (europäische Patienten: $p = 0,0772$, globale Patienten: $0,0264$). Diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren vor allem auf das zur Baseline signifikant niedrigere physische Funktionsniveau der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten zurückzuführen (europäische Patienten: $p = 0,0316$, globale Patienten: $p = 0,0111$).

Im Nachbeobachtungszeitraum waren unter der Behandlung mit AA deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verzeichnen. So stiegen die PedsQL-Gesamtwerte und damit die Lebensqualität der mit AA behandelten Patienten von durchschnittlich 65,4 Punkten (SD = 7,8, Median = 65,6) zur Baseline auf 74,9 Punkte (SD = 13,6, Median = 75,9) zur letzten Messung, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung der Lebensqualität um durchschnittlich 0,6 Punkte (SD = 10,6, Median = 2,5) zu beobachten war. Die bei den mit AA behandelten Patienten beobachtete Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war deutlich größer als die für gesunde Kinder und Jugendliche definierte MCID von 4,5 Punkten als auch größer als die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,5 Punkten und war somit klinisch relevant.

Diese Verbesserungen der Lebensqualität bei den mit AA behandelten Patienten waren insbesondere auf Verbesserungen der physischen Funktion zurückzuführen. Auch hier war bei den mit AA behandelten Patienten mit einer mittleren Veränderung der Skalenwerte von 26,6 Punkten (SD = 18,1, Median = 25,0) eine deutliche Verbesserung der physischen Funktion zu beobachten, die zudem deutlich über der für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie bzw. für Kinder mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 6,7 Punkten bzw. 12,7 Punkten lag und somit klinisch relevant war. Bei den nach BSC behandelten Patienten zeigte sich dagegen nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes um durchschnittlich -0,2 Punkte (SD = 13,9, Median = 0,0). Die unter der Behandlung mit AA

beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war signifikant größer als die bei den unbehandelten Patienten beobachtete Veränderung (europäische Patienten: $p = 0,0281$, globale Patienten: $p = 0,0077$), sodass die mit AA behandelten Patienten das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, nach BSC behandelten Patienten erreichten.

Außerdem verbesserte sich bei den mit AA behandelten Patienten der Wert der Skala emotionale Funktion von der Baseline bis zur letzten Messung von durchschnittlich 66,3 (SD = 14,9, Median = 65,0) Punkten auf 78,8 (SD = 21,8, Median = 82,5) Punkte. Mit einer mittleren Veränderung von 12,5 (SD = 29,0, Median = 10,0) Punkten war bei den mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion zu beobachten, die größer war als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten veränderte sich der Skalenwerte bis zur letzten Messung dagegen nur geringfügig um durchschnittlich 1,1 (SD = 16,7, Median = 5,0) Punkte.

Erwachsene

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten wurde sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY anhand des SF-36 erfasst.

Die erwachsenen, mit AA behandelten, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten, insbesondere hinsichtlich körperlicher Schmerzen ($p = 0,0187$) und sozialer Funktion ($p = 0,0206$). Zudem lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte für PCS, körperliche Schmerzen, soziale Rollenfunktion, physische Funktion, physische Rollenfunktion und allgemeine Gesundheit bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, während die nicht mit AA und nach BSC behandelten Patienten in allen Komponenten bzw. Skalen Werte im Normbereich aufwiesen. Bis zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten erwachsenen Patienten jedoch in allen zur Baseline beeinträchtigten Bereichen Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich und damit ein normales Funktionsniveau. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine SF-36-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Auch die in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten berichteten zur Baseline von Beeinträchtigungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen Vitalität, physische Funktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit. Bereits nach 3 Monaten Behandlung mit AA verbesserte sich die Lebensqualität in diesen Bereichen auf ein mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbares Funktionsniveau. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch in einem bereits nach 3 Monaten AA-Behandlung signifikant verbesserten physischen Komponentenwert (PCS) wider ($p = 0,0284$).

Gesamtschau der Ergebnisse

Die im Register ALX-HPP-501 untersuchten, mit AA behandelten Kinder und Jugendlichen zeigten zur Baseline insbesondere ein niedrigeres physisches Funktionsniveau als die nach BSC

behandelten Patienten. Die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war klinisch relevant und zudem signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachtete Veränderung, sodass die mit AA behandelten Patienten das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, nach BSC behandelten Patienten erreichten. Klinisch relevante Verbesserungen wurden unter der Behandlung mit AA auch im Hinblick auf die emotionale Funktion beobachtet, während sich bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur geringfügige Veränderungen zeigten.

Auch die erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 und der Studie EmPATHY berichteten zur Baseline von Beeinträchtigungen der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen. Auch hier waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen zu verzeichnen, sodass die Patienten ein normales Funktionsniveau erreichten. Damit wurden sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen der Lebensqualität erzielt.

4.3.2.4.9 Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien ENB-009-10, ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 sowie im Register ALX-HPP-501 gemäß MedDRA kodiert. Im Register ALX-HPP-501 wurde zusätzlich die Häufigkeit von a priori definierten EOI dokumentiert. In der Studie EmPATHY wurden alle schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde eingeschätzt.

Kleinkinder

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 traten bei allen Patienten (11/11 Patienten, 100 %) UE auf. Die Mehrzahl der UE war von mildem Schweregrad (605/794 Ereignissen, 76,2 %) und standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (664/794 Ereignissen, 83,6 %). Mit der Therapie assoziierte UE, die bei mehr als einem Patienten vorkamen, betrafen Rötungen an der Injektionsstelle (4 Patienten), Erbrechen, Reizbarkeit und Pyrexie (je 3 Patienten), Hypokalzämie, Kopfschmerzen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hämatome, Hypertrophien, Knoten, Schwellungen, Wärme, Hypokalzämie und Kopfschmerzen (je 2 Patienten). Insgesamt wurden 79 SUE klassifiziert, von denen die Mehrheit der Ereignisse (75/79 SUE, 94,9 %) als nicht mit der AA-Behandlung in Verbindung stehend bewertet wurde. Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie ENB-003-08.

Auch in der Studie ENB-010-10 wurden bei allen Patienten (69/69 Patienten, 100 %) UE berichtet. Dabei war die Mehrheit der UE von mildem Schweregrad (2125/3052 Ereignissen, 69,6 %) und die überwiegende Mehrzahl der UE wurde als nicht mit der Studienmedikation im

Zusammenhang stehend eingestuft (2409/3052 Ereignissen, 78,9 %). Die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren überwiegend ISR (92,2 % der mit der Therapie assoziierten Ereignisse), die bei 43/69 Patienten (62,3 %) auftraten. Zudem wurden bei 50/69 Patienten (72,5 %) SUE beobachtet. Nur 11/297 SUE (3,7 %) wurden durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft. Insgesamt verstarben neun Patienten während der Studienphase.

Kinder und Jugendliche

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden UE ebenfalls gemäß MedDRA kodiert und vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer Schwere und ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation beurteilt. Alle Patienten (13/13 Patienten, 100 %) erlebten mindestens ein UE. Die Mehrzahl der UE (533/626 Ereignisse, 85,1 %) wurden als mild klassifiziert und standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (348/626 Ereignisse, 55,6 %). Bei insgesamt 12/13 Patienten (92,3 %) traten moderate UE und bei 2/13 Patienten (15,4 %) je ein schweres UE auf. SUE, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie nicht berichtet. Bei 12/13 Patienten (92,3 %) traten mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehende UE auf. Die überwiegende Mehrzahl dieser UE wurde dem milden bis moderaten Schweregrad zugeordnet und betraf insbesondere Erytheme (11 Patienten), Hautflecke (9 Patienten) und Hypertrophien (8 Patienten) an der Injektionsstelle. Lediglich ein Patient entwickelte eine schwere ISR.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (global: 30,8 %, Europa: 22,2 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen Patienten bei 20,6 % bzw. 11,1 % der Patienten auf. Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung (global: 67/102 Ereignissen, Europa: 3/7 Ereignissen). Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (global: 8/107 Patienten, 7,5 %; Europa: 6/27 Patienten, 22,2 %). Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (global: 9/10 Ereignisse, Europa: 5/6 Ereignisse).

Damit zeigte sich insgesamt für die Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen ein gutes Sicherheitsprofil.

Erwachsene

In der Studie EmPATHY wurden UE für jeden Patienten dokumentiert und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Behandlung mit AA wurde vom Prüfarzt eingeschätzt. Bei jedem Patienten (14/14 Patienten, 100 %) trat mindestens ein UE auf. Die Mehrzahl der UE (37/46 Ereignissen, 97,4 %) wurde als mild beurteilt und nur ein UE (1/46 Ereignissen, 2,6 %, Oberschenkelprothesenersatz) wurde als moderat klassifiziert. Es wurden keine schweren und keine schwerwiegenden UE berichtet. Bei 6/46 UE (15,8 %) bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im Register ALX-HPP-501 wurden UE gemäß MedDRA kodiert. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von a priori definierten EOI dokumentiert. Auch bei den über 18-jährigen Patienten wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (global: 24,7 %, Europa: 16,7 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen über 18-jährigen Patienten bei 11,8 % bzw. 8,3 % der Patienten auf. Dabei waren auch hier in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den meisten Patienten traten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (global: 16/93 Patienten, 17,2 %; Europa: 3/24 Patienten, 12,5 %). Dabei waren auch hier die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (global: 260/265 Ereignisse, Europa: 2/3 Ereignisse).

Insgesamt wurde die Behandlung mit AA von den erwachsenen Patienten gut toleriert und das gute Sicherheitsprofil von AA konnte bestätigt werden.

Gesamtschau der Ergebnisse

Sowohl bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen als auch Erwachsenen war die Mehrzahl der unter der Behandlung mit AA in den klinischen Studien aufgetretenen UE von mildem Schweregrad und nicht mit der AA-Behandlung assoziiert. Die UE, die im Zusammenhang mit der AA-Behandlung standen, waren überwiegend Reaktionen an der Injektionsstelle. Auch bei den Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen des Registers ALX-HPP-501 traten vornehmlich ISR bzw. Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Somit wurde die Behandlung mit AA von den Patienten gut toleriert und es zeigte sich insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen wurden die Studienunterlagen der randomisierten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudie der Phase 2 ENB-009-10 herangezogen. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten wurden auch die Analysen der Daten der erwachsenen, im Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Patienten sowie die Ergebnisse der offenen Beobachtungsstudie EmpATHY betrachtet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa bei Kindern und Jugendlichen wurden zusätzlich die Ergebnisse der offenen Interventionsstudie ENB-006-09/ENB-008-10 sowie die Analysen der Daten der unter 18-jährigen, im Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa bei Kleinkindern basierte auf den offenen Interventionsstudien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10.

Evidenzstufe

Die Studie ENB-009-10 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Interventionsstudie und entspricht damit der besten verfügbaren Evidenzstufe (I c). Dies trifft insbesondere für die primäre Behandlungsphase (PTP) zu, in der die Patienten insgesamt 24 Wochen nach randomisierter Zuteilung entweder mit AA oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC behandelt wurden.

Die weiteren Untersuchungen ENB-006-09/ENB-008-10 (Phase 2), ALX-HPP-501 (Patientenregister), EmPATHY (longitudinale Beobachtungsstudie), ENB-002-08/ENB-003-08 (Phase 2) und ENB-010-10 (Phase 2) entsprechen der Evidenzstufe II b.

Studienqualität und Verzerrungspotenzial

Die Studie ENB-009-10 ist eine offene, randomisierte Studie der Phase 2. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ENB-009-10 wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F überprüft. Die Studie war nicht verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich auf dem Behandlungsschema von AA mit 3 bis 6 subkutanen Injektionen pro Woche. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen hätte daher eine Verabreichung einer Vielzahl von Placebo-Injektionen in der Kontrollgruppe erfordert, um dem Behandlungsschema von AA zu gleichen, und war somit nicht im Interesse der Patienten. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingeschätzt.

Die weiteren Untersuchungen ENB-006-09/ENB-008-10, ALX-HPP-501, EmPATHY, ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden nach bester klinischer Praxis laut Studienprotokoll durchgeführt. Damit ist die Studienqualität als hoch einzuschätzen. Aufgrund des offenen, nicht randomisierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Untersuchungen auf Studienebene als hoch einzuschätzen.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. So wird das Gesamtüberleben als einer der zentralen Endpunkte bei einer schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankung wie HPP angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie HPP ohne Perspektive auf Heilung. Kinder mit HPP sind oft nicht in der Lage, eigenständig zu atmen und können nur durch die Verwendung invasiver und nicht-invasiver mechanischer Beatmungsgeräte am Leben erhalten werden. Folglich stellt auch das Überleben ohne invasive Beatmung einen für diese Patienten relevanten Endpunkt dar. Auch der G-BA schätzte im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von AA das Gesamtüberleben, das Überleben ohne invasive Beatmung und das beatmungsfreie Überleben als patientenrelevant ein (6, 71, 179).

Eine mangelhafte Mineralisierung der Knochen und daraus resultierende skelettale Deformationen, insbesondere des Brustkorbs, sind charakteristische Manifestationen der HPP und häufig Ursache für einen Atemstillstand. Somit sind auch Verbesserungen der Knochenmineralisierung als patientenrelevant einzuschätzen. Zur Beurteilung der Knochenmineralisierung wurden in den im Nutzendossier dargestellten Studien ausschließlich etablierte diagnostische und Rating-Verfahren eingesetzt.

Sowohl Beeinträchtigungen der mechanischen Funktion und Mobilität als auch Schmerzen sind charakteristisch für die HPP und führen zu starken Einschränkungen und Behinderungen im täglichen Leben. Damit ist eine Verbesserung der mechanischen Funktion, des Gangs und der Mobilität sowie eine Verringerung von Schmerzen und Behinderung, auch nach Einschätzung des G-BA, patientenrelevant (73, 74). Zur Beurteilung von Verbesserungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität als auch von der Verringerung von Schmerzen und Behinderung wurden ebenfalls ausschließlich valide Messinstrumente eingesetzt. Ein weiteres charakteristisches Symptom der HPP sind Gedeihstörungen, die sich in Minderwuchs und Untergewicht äußern. Auch diese wurden in den im Nutzendossier dargestellten Studien valide erhoben und stellen, auch nach Einschätzung des G-BA, einen patientenrelevanten Endpunkt dar (73, 74).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mithilfe des PedsQL gemessen. Erwachsene Patienten des Registers ALX-HPP-501 sowie der Studie EmPATHY berichteten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36. Damit wurden auch für die Erhebung der im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Lebensqualität ausschließlich etablierte valide und reliable Messinstrumente verwendet.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Studie ENB-009-10 ist eine offene, randomisierte Studie mit hoher Studienqualität und entspricht damit der besten verfügbaren Evidenzstufe. Die Studie war aufgrund ethischer Überlegungen nicht verblindet, beinhaltete jedoch eine Kontrollgruppe, die nach den aktuellen Therapiestandards behandelt wurde und damit eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erhielt. Auch der G-BA bestätigte in einem Beratungsgespräch vom 8. Februar 2018, dass die Patienten in beiden Studienarmen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts adäquat behandelt wurden (41). Das Studiendesign beinhaltete einen direkten Vergleich der beiden Studienarme, d.h. zwischen der Behandlung mit AA und der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Die lange Behandlungszeit von bis zu 288 Wochen (ca. 5,5 Jahre) ermöglicht zudem Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von AA bei erwachsenen und adoleszenten Patienten. Damit ist die Aussagekraft der Nachweise aus der Studie ENB-009-10 für einen Zusatznutzen von AA als hoch einzuschätzen.

In den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 wurden nur Kinder und Jugendliche mit HPP untersucht. Aufgrund von ethischen Aspekten wurde daher in diesen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet. Um dennoch einen Vergleich der AA-Behandlung mit BSC zu ermöglichen, wurden die Daten zum Überleben und

zum Überleben ohne invasive Beatmung aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt und mit den Daten der Patienten aus der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen. Die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 beinhaltet eine historische Kontrollgruppe, deren Daten aus einer Datenbank zum natürlichen Verlauf der HPP entnommen wurden, sodass auch für die in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kinder und Jugendliche Vergleiche mit einer nicht mit AA behandelten Kontrollgruppe möglich waren. Außerdem wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 die Patienten 6 bis 7 Jahre lang untersucht. Diese lange Beobachtungszeit ermöglicht valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen. Somit ist auch die Aussagekraft der in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 gewonnenen Ergebnisse als hoch einzuschätzen.

Im Patientenregister ALX-HPP-501 sind sowohl mit AA behandelte Patienten als auch Patienten, die niemals mit AA behandelt wurden, eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Rahmen regulärer ärztlicher Konsultationen untersucht und hatten uneingeschränkten Zugang zu medikamentösen, physiotherapeutischen sowie operativen Maßnahmen. Damit wurden die Patienten nach BSC behandelt und ein Vergleich der AA-Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist möglich. Auch der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch vom 8. Februar 2018, dass den im Register eingeschlossenen Patienten BSC zur Verfügung steht. Der G-BA bestätigte außerdem die Vergleichbarkeit der mit AA behandelten Patienten und der ausschließlich nach BSC behandelten Patienten, sodass die Registerdaten eine Aussage zum Zusatznutzen von AA ermöglichen (41). Um etwaige Unterschiede in der Versorgung der weltweit behandelten Patienten gegenüber europäischen Patienten zu berücksichtigen, wurden die mithilfe des Registers gewonnenen Daten im Nutzendossier sowohl für globale als auch nur für europäische Patienten dargestellt. Damit liefern auch die Daten des Registers ALX-HPP-501 Nachweise mit hoher Aussagekraft für einen Zusatznutzen.

Die Daten der longitudinalen Beobachtungsstudie EmPATHY wurden ebenfalls im Rahmen regulärer ärztlicher Konsultationen gewonnen. Die Patienten wurden jedoch ausschließlich in Deutschland gemäß Fachinformation behandelt und gemäß Studienprotokoll untersucht. Damit liefert diese Studie direkte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA in der deutschen Versorgungspraxis, sodass die Aussagekraft dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei HPP handelt es sich um eine äußerst seltene Erkrankung. Trotz der Seltenheit von HPP wurde die Wirksamkeit und Sicherheit sowie der medizinische Nutzen von AA in einem umfangreichen klinischen Programm an einer vergleichsweise hohen Anzahl an Patienten aller Altersstufen mittels klinisch aussagekräftiger und altersspezifischer Endpunkte untersucht. Die in mehreren Studien erzielte Einheitlichkeit der Ergebnisse und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen lassen darauf schließen, dass die beobachteten Therapieeffekte als robust angesehen werden können.

Tabelle 4-328 gibt einen Überblick über alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus der RCT ENB-009-10. Die im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte der weiteren Untersuchungen ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ ENB-008-10, ALX-HPP-501 (Register) und EmPATHY sind in Tabelle 4-329 dargestellt.

Tabelle 4-328: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT ENB-009-10 mit Asfotase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Gesamtkohorte	Jugendliche (< 18 Jahre)	Erwachsene (≥ 18 Jahre)
Mortalität	–	–	–	–	–
Morbidität	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	Plasma-PPi-Konzentration	X ¹	X ¹	X ¹
		Plasma-PLP-Konzentration	X ¹	X ¹	X ¹
	Verbesserung der Knochenmineralisierung	DXA	X ²	X ²	X ²
		Transiliakale Beckenkammbiopsie	X ²	X ²	X ²
		RGI-C	–	X ^E	–
		RSS	–	X ^E	–
	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	6MWT	X ²	X ²	X ²
		HHD	X ^E	X ^E	X ^E
		Grobmotorik (Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft im BOT-2)	X ^E	X ^E	X ^E
		Verwendung von Bewegungshilfen	X	–	–
		Notwendige orthopädische Eingriffe	X	–	–
		Verringerung von Schmerzen und Behinderung	LEFS	X ^E	X ^E
	BPI-SF		X ^E	X ^E	X ^E
	Schmerzmedikation		X	–	–
Verbesserung des Wachstums	Körpergröße, Körpergewicht, BMI	–	X ^E	–	
Lebensqualität	–	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	–	–
X ¹ : Primärer Endpunkt		X ^E : Explorativer Endpunkt			
X ² : Wichtiger sekundärer Endpunkt		X : Endpunkt wurde erhoben			

Tabelle 4-329: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche		Erwachsene	
			ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY
Mortalität	Gesamtüberleben	Überleben bis zum Ende der Studiendauer	X ^E	X ²	–	–	–	–
Morbidität	Atemfunktion	Notwendigkeit und Art einer respiratorischen Unterstützung	X	X ²	–	–	–	–
		Überleben ohne invasive Beatmung	X ^E	X ²	–	–	–	–
		Beatmungsfreies Überleben	X	X ²	–	–	–	–
	Verbesserung des Wachstums	Körpergröße, Körpergewicht, BMI	X ²	X ²	X ²	X	–	–
	Verbesserung der Knochenmineralisierung	RGI-C	X ^{1,2}	X ^{1,2}	X ^{1,2}	–	–	–
		RSS	X ²	X ²	X ²	–	–	–
		Transiliakale Beckenkammbiopsie	–	–	X ²	–	–	–
		DXA	–	–	X ^{2,E}	–	–	X ²
		Inzidenz von Frakturen	–	–	–	X	X	–
		6MWT	–	–	X ²	–	–	X ¹
	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	BSID-III	X	X ^E	–	–	–	–
		PDMS-2	X	X ^E	–	–	–	–
		BOT-2	X	X ^E	X ²	–	–	–
		HHD	–	–	X ²	–	–	X ¹
		4-Meter-	–	–	–	–	–	X ¹

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Kleinkinder		Kinder und Jugendliche		Erwachsene	
			ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-09/ ENB-008-10	ALX-HPP-501 (Register)	ALX-HPP-501 (Register)	EmPATHY
		Gehgeschwindigkeit						
		Aufstehetest	–	–	–	–	–	X ¹
		TUG	–	–	–	–	–	X ¹
		Verwendung von Bewegungshilfen	–	–	–	–	–	X ¹
	Verringerung von Schmerzen und Behinderung	CHAQ	–	–	X ^E	X	–	–
		POSNA PODCI	–	–	X ^E	–	–	–
		LEFS	–	–	–	–	–	X ²
		BPI-SF	–	–	–	–	X	–
		HAQ-DI	–	–	–	–	X	–
	Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	Plasma-PPi-Konzentration	X	X ²	X ²	–	–	–
		Plasma-PLP-Konzentration	X	X ²	X ²	–	–	X
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL	–	–	–	X	–	–
		SF-36	–	–	–	–	X	X ²
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	–	–	X
X ¹ : Primärer Endpunkt		X ^E : Explorativer Endpunkt						
X ² : Sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben						

Ergebnisse zu Mortalität

Tabelle 4-330: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtüberleben				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>Überlebenszeit</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 11 Anzahl der Todesfälle = 1 (9,1 % der Patienten) Median = NA Min = 2 Tage Max = 2743 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,90	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Todesfälle = 9 (13,0 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,80	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Todesfälle = 35 (72,9 % der Patienten) Median = 270,5 Tage 95 %-KI = [155,0; 428,0] Min = 1 Tag Max = 7211 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,27	n = 78 Anzahl der Todesfälle = 9 (11,5 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 73 Tage Max = 3955 Tage	Log-Rank-Test: p < 0,0001	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	95%-KI = [0,15; 0,40]	Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,87 95%-KI = [0,77; 0,93]		
a: Für die gepoolte Analyse der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden die Patienten der historischen Verlaufsstudie ENB-011-10 als Kontrollgruppe verwendet.				

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 bei Kleinkindern untersucht, die bei Studieneinschluss bis zu 5 Jahre alt waren. In diesen Studien verstarben bei einer Beobachtungsdauer von 408 Wochen bzw. 312 Wochen unter der Behandlung mit AA 1/11 Patienten (9,1 %) bzw. 9/69 (13,0 %) Patienten. In beiden Fällen konnte das mediane Überleben nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-330).

Außerdem wurde das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem Überleben der unbehandelten historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen (siehe Tabelle 4-330). Das mediane Überleben der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben der historischen Kontrollgruppe betrug 270,5 Tage (95 %-KI = [155,0; 428,0]). Nur 9/78 (11,5 %) der mit AA behandelten Patienten starben, während im Gegensatz hierzu in der unbehandelten historischen Kontrollgruppe 35/48 (72,9 %) der Patienten während der evaluierten Periode (576 bzw. 1032 Wochen) verstarben. Damit war das Überleben unter der Behandlung mit AA signifikant länger als ohne AA-Behandlung ($p < 0,0001$). Zu Woche 576 betrug die geschätzte Überlebensrate für die mit AA behandelten Patienten 0,87 (95 %-KI = [0,77; 0,93]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,27 (95 %-KI = [0,15; 0,40]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das unter AA-Behandlung signifikant längere Überleben im Vergleich zum historischen Krankheitsverlauf.

Da sich unter der Behandlung mit AA eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer zeigte, lässt sich für das Gesamtüberleben für Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit AA bis zu 5 Jahre alt sind, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA ableiten.

Ergebnisse zu Morbidität

Tabelle 4-331: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Atemfunktion				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>Überlebenszeit ohne invasive Beatmung^b</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 0 (0,0 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 2158 Tage; Max = 2722 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 1,00	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 5 (11,1 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 42 Tage; Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,81	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Ereignisse = 36 (75,0 % der Patienten) Median = 236,0 Tage 95 %-KI = [78,0; 300,0] Min = 1 Tag, Max = 7211 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,25	n = 62 Anzahl der Ereignisse = 11 (17,7 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 50; Max = 3823 Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,79	p < 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	95%-KI = [0,14; 0,38]	95%-KI = [0,62; 0,89]		Erheblich	
<i>Beatmungsfreie Überlebenszeit^f</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 2 (33,3 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage; Max = 2374 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 360) = 0,67	–		
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 7 (15,6 % der Patienten) Median = NA Min = 42 Tage; Max = 329 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 288) = 0,84	–		
Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>Plasma-PPI-Konzentration zur letzten Messung (µM)^d</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert SD = 3,002 (Normbereich) SD = 2,0181 Median = 2,610 Min = 0,75; Max = 6,93	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 4,452 (Normbereich) SD = 4,2586 Median = 3,530 Min = 0,75; Max = 25,19	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 7 Mittelwert = -2,606 SD = 3,9368 Median = -2,460 Min = -9,73; Max = 2,72	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = -2,476 SD = 5,3554 Median = -2,460 Min = -12,18; Max = 22,47	–		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 115,740 SD = 177,3916 Median = 46,650 Min = 10,00; Max = 605,00	–		
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = 412,54 SD = 2259,457 Median = 29,20 Min = 2,9; Max = 17800,0	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = -285,800 SD = 306,5541 Median = -266,20	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = -844,30; Max = 184,00			
ENB-010-10	–	n = 56 Mittelwert = -1904,27 SD = 4328,913 Median = -395,40 Min = -23836,0; Max = 2400,0	–		
Kinder und Jugendliche					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (µM)^f</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,870 SD = 2,0928 Median = 5,260 Min = 4,15; Max = 8,20	n = 3 Mittelwert (SD) = 3,727 (Normbereich) SD = 0,4219 Median = 3,590 Min = 3,39; Max = 4,20	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 2,923 (Normbereich) SD = 0,940 Median = 2,915 Min = 1,33; Max = 4,22	–		
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -2,043 SD = 4,1709 Median = -0,020 Min = -6,84; Max = 0,73 p = 0,8801	n = 3 Mittelwert = -1,133 SD = 0,6048 Median = -0,900 Min = -1,82; Max = -0,68 p = 0,2717	Schätzer = -0,880 95 %-KI = NA p = 0,7000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -1,966	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,011 Median = -2,125 Min = -3,41; Max = -0,16		Nicht quantifizierbar	
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 311,67 SD = 198,172 Median = 255,00 Min = 148,0; Max = 532,0	n = 3 Mittelwert = 125,43 SD = 91,374 Median = 123,00 Min = 35,3; Max = 218,0	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 24,633 (Normbereich) SD = 12,263 Median = 26,15 Min = 6,66; Max = 41,60	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -117,33 SD = 224,431 Median = -20,00 Min = -374,0; Max = 42,0 p = 0,1984	n = 3 Mittelwert = -675,90 SD = 707,023 Median = -455,00 Min = -1467,0; Max = -105,7 p = 0,0106	Schätzer = -435,00 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -187,242 SD = 136,889 Median = -173,45 Min = -520,3; Max = -42,70	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Erwachsene					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (μM)^g</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,817 (Normbereich) SD = 0,4236 Median = 5,640 Min = 5,51; Max = 6,30	n = 9 Mittelwert = 3,041 (Normbereich) SD = 1,2055 Median = 3,300 Min = 0,75; Max = 5,02	–	Gering	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (μM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -0,060 SD = 1,0193 Median = -0,340 Min = -0,91; Max = 1,07 p = 0,7836	n = 9 Mittelwert = -2,494 SD = 1,4134 Median = -2,990 Min = -4,40; Max = 0,32 p = < 0,0001	Schätzer = -2,640 95 %-KI = [-4,250; -0,110] p = 0,0364		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert (SD) = 578,00 SD = 342,240 Median = 578,00 Min = 336,0; Max = 820,0	n = 9 Mittelwert (SD) = 35,37 SD = 42,307 Median = 21,60 Min = 2,5; Max = 141,0	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Mittelwert = 22,80 (Normbereich) SD = 25,47 Median = 8,50 Min = 1,6; Max = 79,1	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10	n = 3	n = 9	Schätzer = -394,50		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24) ^h	Mittelwert = 123,60 SD = 231,037 Median = 140,0 Min = -115,2; Max = 346,0 p = 0,1802	Mittelwert = -347,09 SD = 368,857 Median = -254,50 Min = -1236,2; Max = -17,2 p = < 0,0001	95 %-KI = [-1121,00; -6,40] p-Wert = 0,0364	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0051	–	
Verbesserung der Knochenmineralisierung				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>RGI-C</i>				
RGI-C-Score zur letzten Messung ⁱ				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,30 SD = 0,429 Median = 2,00 Min = 2,00; Max = 3,00 p = 0,0020	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 1,83 SD = 1,310 Median = 2,33 Min = -2,67; Max = 3,00 p < 0,0001	–	
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala zur letzten Messung ^j				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Anteil an Respondern = 100 % (10/10 Patienten)	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-010-10	–	n = 67 Anteil an Respondern = 73,1 % (49/67 Patienten)	–	Nicht quantifizierbar
<i>RSS</i>				
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -6,05 SD = 2,266 Median = -6,25 Min = -9,0; Max = -2,5 p = 0,0020	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,07 SD = 3,619 Median = -2,50 Min = -10,0; Max = 6,0 p < 0,0001	–	
Kinder und Jugendliche				
<i>RGI-C</i>				
RGI-C-Score ⁱ				
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Mittelwert = 0,18 SD = 0,907 Median = 0,00 Min = -1,0; Max = 2,0	n = 13 Mittelwert = 1,69 SD = 0,673 Median = 2,00 Min = 0,0; Max = 2,3	Schätzer = 1,67 95 %-KI = [1,00; 2,33] p = 0,0011	Beträchtlich
ENB-006-09/ ENB-008-10:	–	n = 12 Mittelwert = 2,64	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Woche 336		SD = 0,413 Median = 2,83 Min = 2,0; Max = 3,0 p = 0,0005		Beträchtlich	
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala ^j					
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Anteil an Respondern = 6,7 % (1/15 Patienten)	n = 13 Anteil an Respondern = 69,2 % (9/13 Patienten)	Differenz: 62,6 % 95 %-KI = [25,9; 86,3] p = 0,0011		
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 336	–	n = 12 Anteil an Respondern = 100,0 % (12/12 Patienten)	–		
RSS					
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 96)	n = 15 Mittelwert = 0,07 SD = 0,904 Median = 0,00 Min = -1,5; Max = 1,5 p = 0,8262	n = 12 Mittelwert = -1,71 SD = 1,137 Median = -2,00 Min = -3,5; Max = 0,5 p = 0,0020	Schätzer = -2,00 95 %-KI = [-2,50; -1,00] p = 0,0025		
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>					
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24					
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -0,112 SD = 9,2471 Median = -4,919	n = 2 Mittelwert = 3,910 SD = 4,0369 Median = 3,910	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = -5,97; Max = 10,55	Min = 1,06; Max = 6,76		Beträchtlich
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -64,34 SD = 72,924 95 %-KI = [-110,68; -18,01] Median = -84,60 Min = -156,0; Max = 122,4 p-Wert = 0,0109	–	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24				
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,195 SD = 6,8348 Median = -2,276 Min = -5,06; Max = 7,92	n = 2 Mittelwert = 3,399 SD = 5,0998 Median = 3,399 Min = -0,21; Max = 7,01	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -165,29 SD = 239,073 95 %-KI = [-317,19; -13,39] Median = -131,90 Min = -587,1; Max = 357,7 p = 0,0355	–	
DXA: Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline				
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 4 Mittelwert = -0,30 SD = 0,283 Median = -0,30 Min = -0,5; Max = -0,1	n = 3 Mittelwert = 0,23 SD = 0,115 Median = 0,30 Min = 0,1; Max = 0,3	Schätzer = 0,50 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Gramm, Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 994,69 SD = 342,133 Median = 939,96 Min = 315,3; Max = 1613,5 p < 0,0001	–		
<i>Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung</i>					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 137 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (2,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,0	n = 80 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,8	–		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 68 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 2 (2,9 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,8	n = 16 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,1	–		
Erwachsene					
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>					
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24					
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -2,152 SD = 2,0104 Median = -1,273 Min = -4,45; Max = -0,73	n = 9 Mittelwert = -1,849 SD = 1,9285 Median = -1,437 Min = -4,91; Max = 0,84	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,206 SD = 3,1809 Median = -0,923 Min = -2,26; Max = 3,80	n = 9 Mittelwert = -2,179 SD = 2,1638 Median = -1,538 Min = -6,20; Max = 0,03	–	Kein Zusatznutzen	
<i>DXA</i>					
Knochenmineralgehalt zur letzten Messung					
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 12 Mittelwert = 2,38 SD = 3,01 Median = 1,45 Min = -1,7; Max = 8,1	–		
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region rechts	–	n = 6 Mittelwert = -0,29 SD = 1,27 Median = -0,60 Min = -1,8; Max = 1,4	–		
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region links	–	n = 3 Mittelwert = -0,27 SD = 1,89 Median = 0,40 Min = -2,4; Max = 1,2	–		
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals rechts	–	n = 5 Mittelwert = -0,60 SD = 1,99 Median = -1,10 Min = -2,6; Max = 2,7	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals links	–	n = 5 Mittelwert = -0,86 SD = 1,50 Median = -1,40 Min = -2,3; Max = 1,6	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline					
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,208 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,4	n = 8 Mittelwert = 0,25 SD = 0,160 Median = 0,30 Min = 0,0; Max = 0,4	Schätzer = 0,05 95 %-KI = [-0,30; 0,40] p = 0,5273		
EmPATHY (Monat 12, T- Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 9 Mittelwert = 0,54 SD = 0,19; SEM = 0,56 95 %-KI = [0,12; 0,97] p = 0,0189	–		
Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung					
ALX-HPP- 501 (Global)	n = 95 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (3,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 4,5	n = 61 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (8,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 3,1	–		
ALX-HPP- 501 (Europa)	n = 51 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (2,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	n = 9 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 0 (0,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	Patientenjahre = 2,9	Patientenjahre = 0,0			
Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität					
Kleinkinder					
<i>BSID-III¹: Kognitive Skala</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,1 (Normbereich) SD = 3,93 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 4,41 Median = 8,0 Min = 1; Max = 19	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 5,0 SD = 4,08 Median = 6,5 Min = -1; Max = 8	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,7 SD = 3,20 Median = 1,0 Min = -4; Max = 8	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>BSID-III¹: Feinmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,2 (Normbereich) SD = 3,12 Median = 8,0 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,2 (Normbereich) SD = 3,70 Median = 8,0 Min = 1; Max = 15	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 4,5 SD = 4,93 Median = 4,5 Min = -1; Max = 10	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 0,7 SD = 3,17 Median = 0,0 Min = -6; Max = 9	–		
<i>BSID-III¹: Grobmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Mittelwert = 3,7 SD = 2,83 Median = 3,0 Min = 1; Max = 8		Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 3,9 SD = 3,23 Median = 3,0 Min = 1; Max = 10	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 3,0 SD = 6,06 Median = 5,5 Min = -6; Max = 7	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,1 SD = 3,46 Median = 0,0 Min = -6; Max = 8	–		
<i>BSID-III^l: Sozio-emotionale Entwicklung</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 12,1 (Normbereich) SD = 5,65 Median = 11,5 Min = 3; Max = 18	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-010-10	–	n = 11 Mittelwert = 9,0 (Normbereich) SD = 3,66 Median = 10,0 Min = 1; Max = 15	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 4,4 SD = 4,98 Median = 5,0 Min = -1; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 2,4 SD = 3,81 Median = 2,0 Min = -2; Max = 10	–		
<i>BSID-II^m: Alltagsfertigkeiten</i>					
Gesamtskalenwerte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 86,8 (Normbereich) SD = 20,45 Median = 86,5 Min = 41; Max = 113	–		
ENB-010-10	–	n = 10 Mittelwert = 80,1 SD = 16,73 Median = 82,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 50; Max = 101		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der Gesamtskalenwerte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 11,0 SD = 20,26 Median = 12,0 Min = -7; Max = 43	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 3,5 SD = 17,66 Median = 2,0 Min = -17; Max = 32	–		
<i>PDMS-2: Stationär^b</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,4 (Normbereich) SD = 2,00 Median = 7 Min = 5; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 2,94 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 1,4	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,71 Median = 1,5 Min = -2; Max = 4		Nicht quantifizierbar	
<i>PDMS-2: Fortbewegungⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 2,39 Median = 7 Min = 5; Max = 12	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,0 (Normbereich) SD = 3,27 Median = 6,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 3,1 SD = 2,19 Median = 2,5 Min = 0; Max = 7	–		
<i>PDMS-2: Objektmanipulationⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 0,89 Median = 8,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Min = 7; Max = 9		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,8 (Normbereich) SD = 2,73 Median = 7,5 Min = 1; Max = 12	–	
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 2,0 SD = 1,41 Median = 2,0 Min = 0; Max = 5	–	
Kinder und Jugendliche				
<i>6MWT</i>				
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = -88,0 95 %-KI = -112,0; -78,0 p = 0,500	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–	
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 75,90 SD = NA Median = 75,90 Min = 75,9; Max = 75,9	n = 3 Mittelwert = 80,83 SD = 11,288 Median = 85,90 Min = 67,9; Max = 88,7	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 87,95 (Normbereich) SD = 9,735 Median = 85,15 Min = 69,0; Max = 103,5	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = –88,0 95 %-KI = –112,0; –78,0 p = 0,500	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Schnelligkeit/Geschicklichkeit^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 11,0 (Normbereich) SD = 9,90	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 11,0 Min = 4; Max = 18		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 14,18 (Normbereich) SD = 3,868 Median = 14,0 Min = 9,0; Max = 21,0	–	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 2,0 SD = 0,00 Median = 2,0 Min = 2; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 10,09 SD = 3,590 Median = 9,0 Min = 3,0; Max = 16,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Kraft^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 12,5 (Normbereich) SD = 10,61 Median = 12,5 Min = 5; Max = 20	–	
ENB-006-09/	–	n = 11	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10 (Woche 336)		Mittelwert = 15,09 (Normbereich) SD = 4,230 Median = 16,00 Min = 7,0; Max = 22,0		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 0,5 SD = 2,12 Median = 0,5 Min = -1; Max = 2	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 9,09 SD = 5,049 Median = 8,00 Min = 0,0; Max = 18,0 p = 0,0001	–		
<i>HHD</i>					
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,05 (1,65) SD = 12,092 (12,374) Median = -4,05 (1,65) Min = -12,6 (-7,1); Max = 4,5 (10,4)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 26,87 (32,49) SD = 18,855 (19,655) Median = 24,1	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,0 (0,8); Max = 54,2 (65,4) p-Wert = 0,0015 (0,0005)		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,45 (-8,30) SD = 5,303 (21,355) Median = -4,45 (-8,30) Min = -8,2 (-23,4); Max = -0,7 (6,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 30,13 (35,20) SD = 22,307 (29,792) Median = 29,00 (30,50) Min = -2,8 (-1,7); Max = 75,6 (111,8) p-Wert = 0,0012 (0,0029)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der linken Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -15,05 (0,10) SD = 15,061 (0,990) Median = -15,05 (0,10) Min = -25,7 (-0,6); Max = -4,4 (0,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 78,26 (76,98) SD = 53,942 (47,880) Median = 61,75 (58,45) Min = 19,0 (25,3); Max = 187,1 (164,6) p-Wert = 0,0013 (0,0007)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 1 (1) Mittelwert = 6,90 (4,60) SD = NA (NA) Median = 6,90 (4,60) Min = 6,9 (4,6); Max = 6,9 (4,6)	n = 3 (3) Mittelwert = -2,53 (-0,93) SD = 7,032 (11,750) Median = -5,00 (-2,70) Min = -8,0 (-11,7); Max = 5,4 (11,6)	p-Wert = 0,5000 (1,0000)	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 8,44 (4,98) SD = 32,392 (40,260) Median = 9,7 (18,9) Min = -56,5 (-98,0); Max = 48,9 (45,2) p-Wert = 0,4079 (0,6902)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = 3,10 (12,55) SD = 11,031 (8,273) Median = 3,10 (12,55) Min = -4,7 (6,7); Max = 10,9 (18,4)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 66,19 (67,91) SD = 47,285 (46,998) Median = 75,5 (61,9) Min = -34,7 (-29,3); Max = 121,8 (123,3) p-Wert = 0,0009 (0,0007)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,70 (-2,90) SD = 1,414 (5,091)	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
dominant)		Median = -4,70 (-2,90) Min = -5,7 (-6,5); Max = -3,7 (0,7)			
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 52,39 (56,96) SD = 33,497 (31,776) Median = 56,50 (55,30) Min = -18,4 (-20,2); Max = 94,6 (102,8) p-Wert = 0,0004 (0,0001)	–		
Erwachsene					
<i>6MWT</i>					
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -19,7 SD = 26,50 Median = -20,0 Min = -46; Max = 7	n = 9 Mittelwert = 70,3 (größer als MCID) SD = 66,36 Median = 40,0 Min = -2; Max = 182	Schätzer = 65,0 95 %-KI = 12,0; 202,0 p = 0,0182	Beträchtlich	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0229	–		
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 2 Mittelwert = 79,55 SD = 12,940 Median = 79,55 Min = 70,4; Max = 88,7	n = 8 Mittelwert = 80,05 SD = 22,673 Median = 80,75 Min = 46,0; Max = 109,0	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10	n = 2	n = 8	Schätzer = 14,25		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24)	Mittelwert = -6,20 SD = 3,536 Median = -6,20 Min = -8,7; Max = -3,7	Mittelwert = 11,45 SD = 11,255 Median = 7,45 Min = 0,0; Max = 32,0	95 %-KI = 3,70; 40,70 p = 0,0444	Beträchtlich
<i>HHD</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (3) Mittelwert = -1,90 (10,30) SD = 18,526 (11,348) Median = -1,90 (9,10) Min = -15,0 (-0,4); Max = 11,2 (22,2)	n = 8 (8) Mittelwert = 11,19 (9,53) SD = 5,574 (8,948) Median = 10,40 (7,25) Min = 5,9 (-3,6); Max = 19,5 (23,4)	p = 0,4000 (0,9212)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 9,53 (13,77) SD = 6,653 (13,975) Median = 6,90 (6,00) Min = 4,6 (5,4); Max = 17,1 (29,9)	n = 7 (8) Mittelwert = 7,06 (7,48) SD = 6,834 (8,907) Median = 8,30 (8,55) Min = -4,6 (-9,1); Max = 14,6 (22,6)	p = 1,0000 (0,7758)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 3,87 (5,53) SD = 9,860 (1,644) Median = 6,70 (4,90) Min = -7,1 (4,3); Max = 12,0 (7,4)	n = 7 (7) Mittelwert = 9,81 (13,79) SD = 10,462 (10,362) Median = 12,20 (13,60) Min = -9,9 (-3,2); Max = 20,4 (30,5)	p = 0,3833 (0,1167)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant	n = 3 (3) Mittelwert = 0,17 (6,90) SD = 12,051 (0,346)	n = 9 (9) Mittelwert = 2,56 (0,49) SD = 8,934 (9,586)	p = 0,9000 (0,4591)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(nicht dominant)	Median = 0,00 (6,70) Min = -11,8 (6,7); Max = 12,3 (7,3)	Median = 0,00 (0,00) Min = -9,1 (-16,2); Max = 17,6 (14,1)		Beträchtlich
EmPATHY Veränderung der Griffkraft (kg): dominante (nicht dominante) Hand	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0464 (0,8613)	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (2) Mittelwert = 4,85 (9,15) SD = 4,738 (7,000) Median = 4,85 (9,15) Min = 1,5 (4,2); Max = 8,2 (14,1)	n = 8 (8) Mittelwert = 10,04 (6,16) SD = 16,082 (11,368) Median = 10,50 (8,80) Min = -15,3 (-15,3); Max = 31,9 (20,6)	p = 0,7111 (0,8889)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (1) Mittelwert = 22,90 (8,00) SD = 7,637 (NA) Median = 22,90 (8,00) Min = 17,5 (8,0); Max = 28,3 (8,0)	n = 8 (8) Mittelwert = 8,41 (7,86) SD = 15,254 (16,749) Median = 11,95 (5,85) Min = -22,2 (-16,7); Max = 25,9 (30,6)	p = 0,1778 (0,8889)	
4-Meter-Gehgeschwindigkeit: Gehgeschwindigkeit (m/s)				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0069	–	
Aufstehetest: Benötigte Zeit im Aufstehetest (s)				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>TUG: Benötigte Zeit im TUG (s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	
Verringerung von Schmerzen und Behinderung				
Kinder und Jugendliche				
<i>CHAQ: Index Behinderung^q</i>				Beträchtlich
Index Behinderung zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 0,0729 SD = 0,17237 Median = 0,0000 Min = 0,000; Max = 0,500	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = 0,29 SD = 0,39 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = 0,13 SD = 0,16 Median = 0,07 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,4997	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 0,33 SD = 0,38 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,13	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,19 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,6940	
Veränderung des Index Behinderung von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = -0,8646 (größer als MCID) SD = 0,59223	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Median = -0,9375 Min = -1,750; Max = 0,000 p = 0,0004		Beträchtlich	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = -0,10 SD = 0,56 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = -0,63 (größer als MCID) SD = 0,69 Median = -0,44 Min = -2,00; Max = -0,13	p = 0,0078		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 57 Mittelwert = -0,06 SD = 0,56 Median = 0,00 Min = -2,00; Max = 1,00	n = 3 Mittelwert = -0,29 (größer als MCID) SD = 0,19 Median = -0,25 Min = -0,50; Max = -0,13	p = 0,0719		
<i>CHAQ: Index Schmerzen/Unbehagen'</i>					
Index Schmerzen/Unbehagen zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 2,67 SD = 6,387 Median = 0,00 Min = 0,0; Max = 22,0	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,23 SD = 0,41 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	n = 6 Mittelwert = 0,27 SD = 0,23 Median = 0,25 Min = 0,00; Max = 0,60	p = 0,1648		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,21	n = 3 Mittelwert = 0,17	p = 0,5794		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	SD = 0,45 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	SD = 0,21 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,40		Beträchtlich	
Veränderung des Index Schmerzen/Unbehagen von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = -19,58 SD = 26,926 Median = -16,50 Min = -72,0; Max = 22,0 p = 0,0285	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,06 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,90; Max = 1,50	n = 6 Mittelwert = -1,00 SD = 0,63 Median = -1,30 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,0031		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,07 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,40; Max = 1,50	n = 3 Mittelwert = -0,93 SD = 0,90 Median = -1,40 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,1520		
<i>POSNA PODCI – Fremdbbericht durch Eltern/Vormund: Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 50,0 (Normbereich) SD = 10,18 Median = 56,0 Min = 26; Max = 57	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 23,8 (größer als MCID) SD = 14,84 Median = 28,0 Min = -1; Max = 47 p = 0,0002	–	Beträchtlich	
<i>POSNA PODCI – Fremdbericht durch Eltern/Vormund: Glücksscore^s</i>					
Glücksscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 53,6 (Normbereich) SD = 13,45 Median = 60,0 Min = 13; Max = 60	–		
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 4,0 SD = 18,62 Median = 7,5 Min = -44; Max = 31 p = 0,4723	–		
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 52,8 (Normbereich) SD = 6,94	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 55,5 Min = 35; Max = 57		Beträchtlich
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 8,0 SD = 24,64 Median = 5,0 Min = -15; Max = 34 p = 0,6305	–	
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Glücksscore^s</i>				
Glücksscore zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 58,3 (Normbereich) SD = 2,80 Median = 60,0 Min = 52; Max = 60	–	
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 6,3 SD = 2,89 Median = 8,0 Min = 3; Max = 8 p = 0,0628	–	
<i>LEFS^t: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 25,0 (größer als MCID) SD = NA	n = 3 Mittelwert = 5,7 SD = 5,13	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Median = 7,0 Min = 0; Max = 10			
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -7,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 4,93 Median = 3,0 Min = -5; Max = 4	p = 0,5000		
<i>BPI-SF^u: Veränderung der Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -9,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 6,00 Median = 0,0 Min = -6; Max = 6	p = 0,5000		
Erwachsene					
<i>LEFSⁱ: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -1,0 SD = 5,29 Median = 1,0 Min = -7; Max = 3	n = 10 Mittelwert = 10,0 (größer als MCID) SD = 18,31 Median = 5,0 Min = -15; Max = 40	p = 0,3000	Kein Zusatznutzen	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0033	–		
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10	n = 3	n = 9	p = 0,6455		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24)	Mittelwert = -3,0 SD = 6,93 Median = 1,0 Min = -11; Max = 1	Mittelwert = -5,7 SD = 6,36 Median = -3,0 Min = -17; Max = 2		Kein Zusatznutzen
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = 0,17 SD = 1,75 Median = 0,50 Min = -4,75; Max = 3,00	n = 17 Mittelwert = -0,31 SD = 1,40 Median = 0,00 Min = -3,25; Max = 2,25	p = 0,1762	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,55 SD = 1,35 Median = 0,75 Min = -3,25; Max = 2,50	–	–	
<i>BPI-SF[®]: Veränderung von Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -7,3 SD = 10,21 Median = -3,0 Min = -19; Max = 0	n = 9 Mittelwert = -18,6 SD = 16,19 Median = -10,0 Min = -46; Max = 3	p = 0,2864	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = -0,10 SD = 1,89 Median = -0,07 Min = -4,57; Max = 4,00	n = 17 Mittelwert = -1,02 SD = 2,58 Median = -1,00 Min = -5,14; Max = 3,86	p = 0,1649	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,41	–	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	SD = 1,66 Median = 0,43 Min = -2,00; Max = 4,00				
<i>HAQ-DP: Veränderung von Behinderung von Baseline zur letzten Messung</i>					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = -0,11 SD = 0,39 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 1,00	n = 16 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = -0,14 Min = -0,86; Max = 0,86	p = 0,6997		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 0,29	–	–		
Verbesserung des Wachstums					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>					
Körpergröße zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -3,09 SD = 2,578 Median = -2,77 Min = -7,8; Max = -0,2	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,9 SD = 2,30 Median = -2,5	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Min = -12; Max = 1		Nicht quantifizierbar
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,88 SD = 2,322 Median = -2,52 Min = -12,3; Max = 0,7	–	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,15 SD = 2,405 Median = 1,93 Min = -3,2; Max = 4,6	–	
ENB-010-10	–	n = 66 Mittelwert = 0,4 SD = 1,40 Median = 0,5 Min = -4; Max = 4	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 76 Mittelwert = 0,51 SD = 1,569 Median = 0,52 Min = -4,1; Max = 4,6 p = 0,0055	–	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -1,42	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		SD = 1,208 Median = -1,28 Min = -3,4; Max = 0,2		Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,4 SD = 2,92 Median = -2,0 Min = -20; Max = 1	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,29 SD = 2,778 Median = -1,80 Min = -19,9; Max = 1,4	–	
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,12 SD = 2,532 Median = 2,43 Min = -2,9; Max = 5,2	–	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 0,8 SD = 2,03 Median = 1,0 Min = -5; Max = 6	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte	–	n = 77 Mittelwert = 1,00 SD = 2,132	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Analyse)		Median = 1,02 Min = -5,2; Max = 6,1 p < 0,0001		Nicht quantifizierbar	
<i>BMI (Z-Scores)</i>					
BMI zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,25 SD = 3,066 Median = 0,50 Min = -2,0; Max = 9,3	–		
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = 1,8 SD = 2,64 Median = 1,3 Min = -3; Max = 8	–		
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -7,99 SD = 9,273 Median = -5,77 Min = -30,0; Max = 4,4	–		
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,2 SD = 5,63 Median = -1,5 Min = -26; Max = 7	–		
Kinder und Jugendliche					

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>				
Körpergröße zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -2,4 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -1,5 SD = 1,49 Median = -1,1 Min = -3; Max = -0	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -0,98 SD = 1,573 Median = -0,69 Min; Max = (-5,4; 0,4) 95 %-KI = [-1,98; 0,02]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,58 SD = 1,44 Median = -0,47 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 53 Mittelwert = -2,49 SD = 2,13 Median = -2,42 Min = -9,65; Max = 0,96	p < 0,0001	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = -0,55 SD = 1,48 Median = -0,08 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 6 Mittelwert = -1,26 SD = 2,53 Median = -0,34 Min = -4,97; Max = 0,96	p = 0,8402	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,05	p = 1,0000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 0,1 Min = -0; Max = 0		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,83 SD = 0,614 Median = 0,83 Min = -0,2; Max = 1,9 95 %-KI = [0,44; 1,22] p = 0,0007	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,08 SD = 0,64 Median = 0,05 Min = -2,56; Max = 2,71	n = 53 Mittelwert = -0,05 SD = 1,26 Median = 0,13 Min = -4,53; Max = 2,62	p = 0,8059	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = 0,13 SD = 0,34 Median = 0,12 Min = -0,83; Max = 1,00	n = 6 Mittelwert = -0,02 SD = 1,16 Median = 0,27 Min = -1,89; Max = 1,47	p = 0,6341	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,8 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,69 Median = 0,4 Min = -1; Max = 0	–	
ENB-006-09/	–	n = 12	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10		Mittelwert = -0,29 SD = 1,955 Median = -0,15 Min = -5,4; Max = 2,7 95 %-KI = [-1,53; 0,95]		Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,16 SD = 1,38 Median = -0,16 Min = -4,01; Max = 2,74	n = 60 Mittelwert = -1,89 SD = 2,05 Median = -1,59 Min = -7,81; Max = 1,71	p < 0,0001		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,41 SD = 1,41 Median = -0,49 Min = -4,01; Max = 2,73	n = 13 Mittelwert = -1,97 SD = 2,66 Median = -1,76 Min = -6,78; Max = 1,38	p = 0,0811		
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,38 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 1,41 SD = 0,964 Median = 1,14 Min = 0,3; Max = 3,4 95 %-KI = [0,80; 2,02]	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		p = 0,0004		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,04 SD = 0,49 Median = 0,01 Min = -1,70; Max = 2,36	n = 60 Mittelwert = -0,63 SD = 1,78 Median = -0,15 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,1447	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,08 SD = 0,44 Median = -0,06 Min = -1,70; Max = 0,78	n = 13 Mittelwert = -1,52 SD = 2,26 Median = -2,23 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,0465	
<i>BMI (Z-Scores)</i>				
BMI zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 0,6 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 1,22 Median = 1,0 Min = -1; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,30 SD = 1,207 Median = 0,30 Min = -1,6; Max = 2,6 95 %-KI = [-0,47; 1,07]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = 0,27 SD = 1,06	n = 54 Mittelwert = -0,14 SD = 1,49	p = 0,2175	

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 0,30 Min = -2,38; Max = 2,74	Median = -0,06 Min = -3,81; Max = 2,22		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,02 SD = 1,08 Median = 0,06 Min = -2,38; Max = 2,34	n = 7 Mittelwert = -0,14 SD = 1,89 Median = 0,64 Min = -3,25; Max = 1,95	p = 0,6798	
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,43 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,70 SD = 0,762 Median = 0,70 Min = -0,4; Max = 2,2 95 %-KI = [0,22; 1,19] p = 0,0086	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = -0,04 SD = 0,67 Median = -0,05 Min = -3,00; Max = 1,52	n = 54 Mittelwert = 0,04 SD = 1,44 Median = -0,15 Min = -3,01; Max = 2,98	p = 0,4187	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,26	n = 7 Mittelwert = 0,21	p = 0,1734	

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 0,61 Median = -0,14 Min = -3,00; Max = 0,41	SD = 1,65 Median = 0,18 Min = -2,11; Max = 2,02		

Die Ergebnisse der RCT ENB-009-10 für die Altersgruppe Erwachsene zeigen stets die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn.

a: In der RCT ENB-009-10 wurde die Kontrollgruppe nach BSC behandelt. Für die gepoolten Überlebenszeitanalysen der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 dienten die Patienten der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf als Kontrollgruppe. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 bestand die Kontrollgruppe aus historischen Kontrollpatienten aus einer Datenbank zum natürlichen Verlauf der HPP aus dem Shriner's Kinderkrankenhaus in St. Louis, Missouri. Im Register ALX-HPP-501 bestand die Kontrollgruppe aus niemals mit AA, sondern ausschließlich mit BSC behandelten Patienten.

b: Die Ereignisse von Interesse waren mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie und Tod.

c: Die Ereignisse von Interesse waren CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod.

d: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kleinkindern liegt zwischen 1,33 – 5,71 µM.

e: Der Normbereich für Plasma-PLP bei Kleinkindern liegt zwischen 11,76 – 68,37 ng/mL. Der Normbereich für Kinder und Jugendliche (> 5 bis 18 Jahre) liegt zwischen 5,74 – 61,15 ng/mL. Der Normbereich für Erwachsene (> 18 Jahre) liegt zwischen 2,81 – 26,70 ng/mL.

f: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kindern liegt bei < 0,75 - 4,78 µM.

g: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Erwachsenen liegt bei 1,00 - 5,82 µM.

h: Deskriptive Werte und Behandlungseffekt basieren auf imputierten Werten mittels LOCF. p-Werte der Kontrollgruppe und der AA-Gruppe basieren auf Daten ohne Imputation.

i: Der RGI-C-Score liegt im Bereich von -3 bis +3, wobei -3 eine starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis bedeutet.

j: Als Responder wurden Patienten gewertet, die einen RGI-C-Score von mindestens 2 erreicht hatten. Die Responderanalyse wurde für das FA-Set durchgeführt.

k: Die RSS-Skala dient zur Einschätzung der Rachitisschwere an Handgelenken und Knien der Patienten. Die Skala geht von 0 bis 10, wobei 10 mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen ist.

l: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.

m: Der Mittelwert (SD) der Gesamtskalenwerte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 100 (±15) Punkte.

n: Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte der PDMS-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.

o: Die MCID des 6MWT beträgt für Kinder und Erwachsene 31 m und für Jugendliche 43 m. Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem 84 % der normalen vorhergesagten Gehstrecke als Grenze zum Normbereichs definiert.

p: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BOT-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (±5) Punkte

q: Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen. Die MCID für den Index

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Behinderung beträgt 0,13 Punkte.</p> <p>r: In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 entsprechen die Werte für den Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ den anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werten und liegen somit zwischen 0 und 100. Im Register ALX-HPP-501 wurden die anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werte transformiert und reichen von 0 bis 3. Höhere Werte zeigen jeweils stärkere Schmerzen/Unbehagen an.</p> <p>s: Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten ermittelt. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID für den Eltern- bzw. Kinderfragebogen ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte bzw. 8,2 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte bzw. 11,2 Punkte.</p> <p>t: Der Gesamtwert der LEFS reicht von 0 bis 80. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine verbesserte Funktion und ein niedriger Wert eine verschlechterte Funktion.</p> <p>u: In der Studie ENB-009-10 wurden die Punkte der einzelnen Items der jeweiligen Skala des BPI-SF addiert. Damit reichen die Werte der Skala Schmerzen von 0 bis 40 und die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen von 0 bis 70. Im Register ALX-HPP-501 wurde für die jeweilige BPI-SF-Skala der Mittelwert aus den Werten der einzelnen Items berechnet. Damit reichen hier die Werte beider Skalen von 0 bis 10. Ein geringerer Wert bedeutet jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine höhere Schmerzbelastung bzw. Behinderung.</p> <p>v: Der HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.</p>				

Atemfunktion

Für die Atemfunktion liegen im Nutzendossier Daten der in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkinder vor, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu 5 Jahre alt waren. Dabei wurden die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung sowie das beatmungsfreie Überleben und das Überleben ohne invasive Beatmung untersucht.

Zur Baseline der Studie ENB-002-08 benötigten 5/11 (45,5 %) Patienten eine Unterstützung der Atmung. Ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten ohne respiratorische Unterstützung. Das mediane beatmungsfreie Überleben sowie das mediane Überleben ohne invasive Beatmung konnten nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 4-331). Zur Baseline der Studie ENB-010-10 benötigten insgesamt 24/69 (34,8 %) Patienten eine Form der respiratorischen Unterstützung. Ab Woche 72 der Behandlung mit AA war über die Hälfte (9/17 Patienten, 52,9 %) der Patienten, die zur Baseline eine respiratorische Unterstützung benötigten, unabhängig von einer respiratorischen Unterstützung. Auch bei 6/13 (46,2 %) Patienten, die zur Baseline eine invasive mechanische Beatmung benötigten, wurde der Bedarf an respiratorischer Unterstützung im Studienverlauf reduziert.

Das Überleben ohne invasive Beatmung wurde zwischen den mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und den unbehandelten historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen (siehe Tabelle 4-331). Unter der Behandlung mit AA benötigten nur 11/62 Patienten (17,7 %) eine invasive Beatmung oder verstarben, wohingegen 36/48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten im Auswertungszeitraum eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der historischen Kontrollgruppe betrug 236,0 Tage (95 %-KI = [78,0; 300,0]). Die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, war unter der Behandlung mit AA signifikant höher als bei den historischen Kontrollpatienten ($p < 0,0001$). Nach 408 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate ohne invasive Beatmung für die mit AA behandelten Patienten 0,79 (95 %-KI = [0,62; 0,89]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,25 (95 %-KI = [0,14; 0,38]). Das unter der Behandlung mit AA signifikant längere Überleben ohne invasive Beatmung wurde durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Somit war unter der Behandlung mit AA die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, erheblich höher als ohne AA-Behandlung. Dieses Ergebnis erwies sich anhand von Sensitivitätsanalysen außerdem als robust. Zudem war unter der Behandlung mit AA eine Reduktion der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten. Dabei konnte bei der Mehrheit der mit AA behandelten Kinder eine Unabhängigkeit von respiratorischer Unterstützung und somit eine langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen der HPP erzielt werden. Damit lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Atemfunktion ableiten.

Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen

Kleinkinder

Bei den Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 war unter der Therapie mit AA eine rapide, deutliche Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration zu beobachten (siehe Tabelle 4-331). Im Studienverlauf wurde schließlich eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentration erreicht. Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration. Damit erwies sich AA bei diesen Patienten als biologisch wirksam und es kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei den mit AA behandelten adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 war nach 24 Wochen Behandlung eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentrationen zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-331). Zudem war in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe die Plasma-PLP-Konzentration bereits nach 6 Wochen Behandlung signifikant reduziert ($p = 0,0072$), während in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe keine bedeutsamen Änderungen der Plasma-PLP-Konzentrationen zu beobachten waren ($p = 0,9498$). Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 24 erzielt.

Auch bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kindern und Jugendlichen war bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Reduktion der Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Hier wurde im Behandlungsverlauf eine Normalisierung der Plasma-PPI- und PLP-Konzentration erzielt (siehe Tabelle 4-331).

Diese Ergebnisse sprechen für die rapide biologische Wirksamkeit von AA und bedeuten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen.

Erwachsene

In der RCT ENB-009-10 war sowohl die Plasma-PPI- als auch die Plasma-PLP-Konzentration bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn nach 24 Wochen Behandlung mit AA signifikant stärker im Vergleich zur Baseline reduziert als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0364$) (siehe Tabelle 4-331). Dabei lagen nach 24 Wochen die Plasma-PPI-Konzentrationen beider Gruppen im Normbereich, während die Plasma-PLP-Konzentrationen beider Gruppen weiterhin oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs lagen.

Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurde die biologische Wirksamkeit von AA anhand der Plasma-PLP-Konzentration bestimmt. Dabei wurde unter der Therapie mit AA ebenfalls eine rapide, anhaltende Reduktion bis zur Normalisierung der Plasma-PLP-Konzentration beobachtet (siehe Tabelle 4-331). Somit wurde die rapide biologische Wirksamkeit von AA bei Erwachsenen bestätigt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor.

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Kleinkinder

Der Schweregrad der Rachitis wurde bei den in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkindern anhand der RGI-C-Skala sowie anhand der RSS gemessen.

Bei den Kleinkindern der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigte sich bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere anhand der RGI-C-Scores ($p = 0,0313$). Zur letzten Messung betrug der RGI-C-Score im Durchschnitt 2,30 ($SD = 0,43$, Median = 2,00) und spiegelte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wider ($p = 0,0020$) (siehe Tabelle 4-331). Ab Woche 192 der Behandlung mit AA wiesen alle Patienten (100 %) einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf, was für eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis steht, und waren damit Responder. Auch anhand der RSS-Werte wurden im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt. So hatten sich die RSS-Scores zum Zeitpunkt der letzten Messung von einem mittleren Baseline-Wert von 8,25 ($SD = 1,74$, Median = 8,25) um durchschnittlich -6,05 ($SD = 2,67$, Median = -6,25) Punkte statistisch signifikant verbessert ($p = 0,0020$). Damit war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Kindern der Studie ENB-010-10 erzielt. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag der Mittelwert der beobachteten RGI-C-Scores bei 1,83 ($SD = 1,31$, Median = 2,33) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis an ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-331). Dies entspricht einer deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung wiesen 73,1 % der Patienten einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf und waren damit Responder. Bei einigen Patienten wurden sogar RGI-C-Scores von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis beobachtet. Auch anhand der RSS-Werte zeigte sich eine signifikante, über die Zeit stabile Verbesserung der Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung war eine signifikante Reduktion der RSS-Werte im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich -3,07 ($SD = 3,62$, Median = -2,50) und damit eine signifikante Verbesserung der Rachitis zu verzeichnen ($p < 0,0001$).

Anhand des hohen Patientenanteils mit einer deutlichen Rückbildung der Rachitis bis hin zu einer kompletten Rückbildung der Rachitis unter der Therapie mit AA sowie anhand der statistisch signifikanten Verbesserungen der Rachitis im Vergleich zur Baseline zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Kleinkinder abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Bei den in der Studie ENB-006-09/008-10 untersuchten Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde der Schweregrad der Rachitis ebenfalls anhand der RGI-C-Skala und der RSS bewertet. Außerdem wurde die Knochenmineralisierung anhand von transiliakalen Beckenkammbiopsien sowie DXA-Messungen beurteilt. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde die Knochenmineralisierung anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Auch bei den adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 wurden DXA-Messungen und transiliakale Beckenkammbiopsien sowie Beurteilungen der Rachitis mittels RGI-C und RSS vorgenommen. Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch stark eingeschränkt.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 konnten signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis im gesamten Studienverlauf ab Woche 6 der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachtet werden. In Woche 336 der Behandlung mit AA war bei allen Patienten eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen. Damit waren alle Patienten (100,0 %) Responder (siehe Tabelle 4-331). Die unter der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachteten Verbesserungen waren zudem signifikant größer als im historischen Krankheitsverlauf (alle $p \leq 0,0015$). Auch der Anteil an Respondern (RGI-C-Score von mindestens 2) war in den Wochen 24 und 96 bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als bei den historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0010$ und $p = 0,0011$).

Auch zu allen Zeitpunkten, zu denen die Rachitis-Schwere mittels RSS beurteilt wurde (Woche 24, 48 und 96), wurden in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline im Mittel signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt, während in der historischen Kontrollgruppe nur kleine Veränderungen der RSS-Scores zu beobachten waren. Dabei waren die RSS-Werte der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant stärker reduziert als die RSS-Werte der historischen Kontrollen (alle $p \leq 0,0070$) (siehe Tabelle 4-331). Damit zeigte sich in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Hinblick auf die Verbesserung der Rachitis eine Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Auch anhand der transiliakalen Beckenkammbiopsien waren bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung, beispielsweise durch eine Reduktion von Osteoiddicke und Osteoidvolumen, zu beobachten ($p = 0,0109$ und $p = 0,0355$). Der mittels DXA ermittelte Knochenmineralgehalt nahm im Verlauf der Behandlung mit AA im Mittel ebenfalls fast kontinuierlich zu. Die bis zum Ende der Studie in Woche 336 durchschnittliche im Vergleich zur Baseline erreichte Verbesserung des Knochenmineralgehalts war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-331).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wies unter den mit AA behandelten Patienten ein numerisch größerer Anteil an Patienten Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dennoch traten im Nachbeobachtungszeitraum bei den europäischen mit AA behandelten

Patienten mit 1,1 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,8 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 4-331).

Anhand der deutlichen in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung, die statistisch signifikant größer waren als in der historischen Kontrollgruppe und bis zu einer vollständigen Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis reichten, zeigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der HPP, sodass für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet wird. Diese Einschätzung wird durch die geringere Anzahl an Patienten mit Frakturen und Pseudofrakturen bei den mit AA behandelten Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten unterstützt.

Erwachsene

Die Knochenmineralisierung wurde bei den erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 anhand von DXA-Messungen und transiliakalen Beckenkammbiopsien und bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Alter von mindestens 18 Jahren anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurden zur Bewertung der Knochenmineralisierung ebenfalls DXA-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der Studie ENB-009-10 anhand der Veränderungen der Osteoiddicke und des Osteoidvolumens zwar ein Trend der Verbesserung der Knochenmineralisierung unter der Therapie mit AA (siehe Tabelle 4-331). Die Unterschiede in der Verbesserung der Knochenmineralisierung im Vergleich zur Kontrollgruppe (BSC) waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die mit AA behandelten Patienten numerisch häufiger von Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte betroffen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dabei traten auch hier bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 0 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre im Nachbeobachtungszeitraum numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,9 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 4-331).

In der Studie EmPATHY zeigte sich zur Baseline bei den Patienten anhand der DXA-Messungen des linken Schenkelhalses eine Osteopenie. Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses erreicht werden. Für die Lendenwirbelsäule, die linke und rechte Gesamtfemurregion sowie den rechten Schenkelhals war die Knochenmineraldichte bereits zur Baseline im Normbereich und blieb unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie EmPATHY auch weiterhin im Normbereich (siehe Tabelle 4-331).

Trotz der unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC kein Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen abgeleitet werden.

Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Kleinkinder

Die kognitiven sowie grob- und feinmotorischen Fähigkeiten der pädiatrischen Patienten wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mittels BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 beurteilt. Dabei wurde bei Patienten im Alter von bis zu 42 Monaten der BSID-III, bei Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten die PDMS-2 und ab einem Alter von 72 Monaten der BOT-2 eingesetzt. In beiden Studien zeigten die Patienten zur Baseline, d.h. vor Beginn der Behandlung mit AA anhand der skalierten und der Gesamtskalenwerte im BSID-III deutliche Beeinträchtigungen, vor allem in den Bereichen kognitive Fähigkeiten, Fein- und Grobmotorik sowie Alltagsfertigkeiten.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 lagen die Werte der kognitiven Skala des BSID-III zum Zeitpunkt der letzten Messung unter der Behandlung mit AA im Normbereich der gesunden Normstichprobe (siehe Tabelle 4-331). Auch im Hinblick auf die feinmotorischen Fähigkeiten und Alltagsfertigkeiten der Patienten waren im Behandlungsverlauf Verbesserungen bis hin zu einer Normalisierung zu beobachten. Anhand der PDMS-2 wurden unter der Behandlung mit AA ebenfalls Verbesserungen der motorischen Funktionen der Kinder, insbesondere in den Bereichen Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten) beobachtet. Dabei erreichten auch hier einige Patienten im Behandlungsverlauf das Niveau gesunder gleichaltriger Kinder. Auch anhand des BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war ebenfalls bei einigen Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen.

Im Verlauf der AA-Behandlung in der Studie ENB-010-10 zeigten sich insbesondere Verbesserungen der Fein- und Grobmotorik der Patienten, vor allem anhand der von den Patienten erreichten Altersäquivalente der fein- und der grobmotorischen BSID-III-Skala. Anhand der PDMS-2 zeigten die Patienten bei allen drei durchgeführten Subtests (stationär, Fortbewegung, Objektmanipulation) zur letzten Post-Baseline-Messung motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-331). Auch im BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war bei einigen Patienten sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Patienten bereits eine motorische Verbesserung beim vorausgegangenen BSID-III und PDMS-2 gezeigt hatten, so dass hier die Stabilisierung nach einer stattgehabten Verbesserung erfolgte.

Damit waren unter der Behandlung mit AA bei den zur Baseline deutlich beeinträchtigten Patienten ausschließlich positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu verzeichnen. Dabei erreichten in den beiden Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 einige Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA bei Kleinkindern eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome der HPP und es wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurden in den Studien ENB-009-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 mittels der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke und mithilfe des BOT-2 (Grobmotorik) erfasst. Zur Beurteilung der Muskelkraft wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ENB-009-10 jedoch stark eingeschränkt und Vergleiche der Behandlung mit AA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC waren nicht möglich.

Zur Baseline konnten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im 6MWT im Durchschnitt 59,1 % (SD = 15,0 %, Median = 61,0 %) der Strecke gehen, die gesunde Kinder gleichen Alters und Geschlechts zurücklegen, und zeigten somit Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit. Zu allen Messzeitpunkten waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen sowohl der zurückgelegten Gehstrecke als auch des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke zu beobachten. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA lagen diese Verbesserungen deutlich über der für Kinder bzw. Jugendliche mit HPP definierten MCID von 31 m bzw. 43 m und waren somit klinisch relevant. Nach 120 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich eine Gehfähigkeit, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprach und bis zur letzten Messung auf diesem Niveau blieb (siehe Tabelle 4-331). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Subgruppe der adoleszenten Patienten erzielt. Auch hier war bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit um mehr als die für jugendliche HPP-Patienten definierte MCID von 43 m zu verzeichnen. Bis zur letzten Messung erreichten auch die adoleszenten Patienten eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit.

Zur Baseline wiesen die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 auch bei der Durchführung des BOT-2 in den Bereichen Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft deutliche Defizite auf. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren in beiden Bereichen signifikante Verbesserungen der Fähigkeiten zu beobachten. Am Ende der Studie nach 336 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich im Durchschnitt grobmotorische Fähigkeiten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen (siehe Tabelle 4-331). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Subgruppe der adoleszenten Patienten. Auch hier wurden unter der Behandlung mit AA im Durchschnitt bis zur letzten Messung grobmotorische Fähigkeiten im Normbereich erzielt. Anhand der Altersäquivalente zeigte sich zudem, dass sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten unter der Behandlung mit AA

überdurchschnittlich schnell weiterentwickeln, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden kann.

Im Hinblick auf die Muskelkraft zeigten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften sowie der Griffkraft der Hände und der Extension und Flexion der Knie. Auch hier konnten unter der Behandlung mit AA sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten signifikante Verbesserungen bis zu einer Normalisierung der Muskelkraft, insbesondere der Hüftbeuger, Hüftstrecker und Hüftabduktoren sowie der Kniebeuger und Kniestrecker, erzielt werden (siehe Tabelle 4-331).

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten Normalisierung der zur Baseline deutlich beeinträchtigten Gehfähigkeit, Grobmotorik und Muskelkraft der Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war auch bei Kindern und Jugendlichen mit HPP eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome zu verzeichnen. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

In der RCT ENB-009-10 wurden Verbesserungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität mittels 6MWT, HHD-Messungen und BOT-2 (Grobmotorik) sowie der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe beurteilt. Da der BOT-2 nur für Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren validiert ist, die erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 jedoch wesentlich älter waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse des BOT-2 dieser Patienten eingeschränkt. Bei den in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten wurde die Mobilität mithilfe des 6MWT, des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests, des Aufstehetests und des *Timed Up and Go*-Tests erhoben und die Verwendung von Bewegungshilfen wurde dokumentiert. Zur Beurteilung der Muskelkraft der Hände wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA eine Verbesserung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke von durchschnittlich 70,3 m (SD = 66,4 m, Median = 40,0 m) (siehe Tabelle 4-331). Dies entsprach einer durchschnittlichen Verbesserung des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von 11,5 % (SD = 11,3 %, Median = 7,5 %). Diese Verbesserung lag außerdem deutlich über der für erwachsene HPP-Patienten definierten MCID von 31 m und war damit klinisch relevant. Gleichzeitig verringerte sich die zurückgelegte Distanz in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -19,7 m (SD = 26,5 m, Median = -20,0 m). Dies entsprach einer mittleren Reduktion des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von -6,2 % (SD = 3,5 %, Median = -6,2 %). Die Unterschiede zwischen der mit AA behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe waren sowohl für die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten

Gehstrecke als auch für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke statistisch signifikant ($p = 0,0182$ und $p = 0,0444$).

Die Muskelkraft der Hüfte (Extension, Flexion, Abduktion), der Knie (Extension, Flexion) und die Griffkraft, jeweils gemessen durch HHD, war bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline stark beeinträchtigt. Nach 24 Wochen waren sowohl unter der Behandlung mit AA als auch in der Kontrollgruppe Verbesserungen der Muskelkraft zu beobachten (siehe Tabelle 4-331).

Insgesamt 33,3 % aller der in der RCT ENB-009-10 mit AA behandelten Patienten, die zu Beginn auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, konnten nach 24 Wochen Behandlung auf diese verzichten. In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe hingegen benötigten alle Patienten weiterhin eine Bewegungshilfe. Gleichzeitig mussten bei den mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine orthopädischen Eingriffe benötigten, im Studienverlauf bei weniger Patienten orthopädische Eingriffe durchgeführt werden als bei den Patienten in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe (2/12 Patienten, 17 % vs. 3/6 Patienten, 50 %) (siehe Tabelle 4-55).

Im Lauf der Behandlung mit AA im Rahmen der Studie EmPATHY wurden bei den Patienten klinisch relevante Verbesserungen der im 6MWT zurückgelegten Strecke beobachtet, die ebenfalls größer waren als die für erwachsene HPP-Patienten definierte MCID von 31 m. Nach 12 Monaten Behandlung mit AA betrug die durchschnittliche zurückgelegte Strecke aller Patienten 311,5 m (SD = 177,1 m, Median = 300,5 m) und hatte sich damit im Vergleich zur Baseline signifikant verbessert ($p = 0,0229$) (siehe Tabelle 4-331). Anhand des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests war nach 12 Monaten AA-Behandlung außerdem eine signifikante Erhöhung der Gehgeschwindigkeit zu verzeichnen ($p = 0,0069$). Zudem war die im Aufstehetest und im TUG-Test benötigte Zeit jeweils statistisch signifikant kürzer als zur Baseline ($p = 0,0077$). Auch im Hinblick auf die Muskelkraft der Hände zeigte sich relativ zur Baseline insbesondere für die dominante Hand eine statistisch signifikante Steigerung der Griffkraft ($p = 0,0464$). Zur Baseline der Studie EmPATHY benötigten 8/13 Patienten (61,5 %) eine Bewegungshilfe, während nach 12 Monaten Behandlung mit AA nur noch bei 5/13 Patienten (38,5 %) die Verwendung einer Bewegungshilfe notwendig war. Dabei konnte einer der Patienten nach 12 Monaten Behandlung auf den Rollstuhl verzichten.

Aufgrund der unter der Behandlung mit AA beobachteten konsistenten und klinisch relevanten Verbesserungen der Gehfähigkeit erwachsener Patienten, die in der RCT ENB-009-10 zudem statistisch signifikant größer waren als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe, liegt für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor. Diese Einschätzung wird durch die weiteren in der Studie EmPATHY unter der Behandlung mit AA beobachteten statistisch signifikanten Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit und der Mobilität im Aufstehetest und TUG-Test sowie der Muskelkraft der dominanten Hand unterstützt.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Kinder und Jugendliche

Schmerzen und Behinderung wurden in der RCT ENB-009-10 mithilfe des BPI-SF und der LEFS erfasst. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten, die eine Schmerzmedikation benötigten, dokumentiert. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden Schmerzen und Behinderung mithilfe des CHAQ und des POSNA PODCI gemessen. Bei den unter 18-jährigen im HPP-Register eingeschlossenen Patienten wurde ebenfalls der CHAQ eingesetzt.

Bei den jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe der RCT ENB-009-10 war mit einer mittleren Veränderung in der LEFS von 5,7 (SD = 5,13, Median = 7,0) Punkten nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten (siehe Tabelle 4-331). Im Hinblick auf Schmerzen sowie die Behinderung durch Schmerzen zeigten sich unter der Behandlung mit AA bis Woche 24 anhand des BPI-SF keine wesentlichen Veränderungen. Da in der Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe jeweils nur die Daten von einem Patienten vorlagen, war ein Vergleich mit der nach BSC behandelten Kontrollgruppe nicht möglich.

Bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war für den Index Behinderung des CHAQ unter der Therapie mit AA eine rapide und anhaltende Reduktion der Werte im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Behinderung festzustellen. Die über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg beobachteten Verbesserungen des Index Behinderung lagen zudem zu allen Messzeitpunkten über der MCID von 0,13 Punkten und zeigen somit hochgradig klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung der Patienten an. Auch für den Index Schmerzen/Unbehagen war im Behandlungsverlauf eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen, die sich bis zur letzten Messung zeigen ließ.

Zur Baseline zeigten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 laut Fremdbbericht des Elternteils/Vormundes zudem eine deutliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus anhand des globalen Funktionsscores des POSNA PODCI. Unter der Behandlung mit AA verbesserte sich das Funktionsniveau der Patienten signifikant und erreichte schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger (siehe Tabelle 4-331). Bereits ab Woche 12 der AA-Behandlung waren die durchschnittlichen Verbesserungen des globalen Funktionsscores deutlich größer als die für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,8 Punkten als auch größer als die konservative, für Kinder mit Zerebralparese definierte MCID von 6 Punkten, sodass unter der Behandlung mit AA signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der globalen Funktion der Patienten zu beobachten waren. Die Subgruppenanalyse für adoleszente Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor.

Im Selbstbericht der Patienten über 10 Jahren berichteten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 anhand des POSNA PODCI bereits zur Baseline von einem im Normbereich liegenden globalen Funktionsniveau. Dennoch waren im Laufe der AA-Behandlung Verbesserungen der globalen Funktion zu beobachten, die größer als die konservative, bei Kindern mit Zerebralparese ermittelte MCID und damit klinisch relevant waren. Das im

Durchschnitt von den Patienten berichtete globale Funktionsniveau blieb bis zum Ende der AA-Behandlung im Normbereich (siehe Tabelle 4-331). Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass zur Baseline lediglich drei Patienten über 10 Jahre alt waren und das POSNA PODCI als Selbstbericht ausfüllten. Im Studienverlauf erreichten immer mehr Patienten, nach bereits stattgehabten Verbesserungen unter der Behandlung mit AA, ein Alter von über 10 Jahren.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten globalen und europäischen Patienten für den Index Behinderung des CHAQ im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zur Baseline eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Behinderung, die im Mittel größer war als die MCID von 0,13 Punkten (siehe Tabelle 4-331). Die von den mit AA behandelten, globalen Patienten berichtete Veränderung im Index Behinderung relativ zur Baseline war zudem statistisch signifikant größer als die von den nach BSC behandelten Patienten berichtete Veränderung der Behinderung ($p = 0,0078$). Auch bei den europäischen Patienten war die unter AA-Behandlung berichtete Veränderung im Index Behinderung größer als bei den nach BSC behandelten Patienten (nicht signifikant, $p = 0,0719$). Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen hatte sich zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten ebenfalls deutlich verbessert. Die bei den mit AA behandelten, globalen Patienten beobachtete Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen relativ zur Baseline war zudem signifikant größer als die Veränderung bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0031$). Auch bei den europäischen Patienten zeigte sich unter AA-Behandlung eine numerisch größere Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen als bei den nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,1520$).

Insgesamt traten unter der Behandlung mit AA in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung sowie signifikante Verbesserungen der Schmerzen ein. Außerdem war eine signifikante Verbesserung mit einer Normalisierung des Funktionsniveaus zu verzeichnen. Auch bei den jugendlichen Patienten der RCT ENB-009-10 war numerisch unter der Behandlung mit AA nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die bei den mit AA behandelten Patienten beobachteten Verbesserungen von Schmerzen und Behinderung jeweils statistisch signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachteten Veränderungen.

Damit zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen mit HPP unter der Behandlung mit AA eine bedeutsame Verringerung von Schmerzen und Behinderung. Daher wird insgesamt für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen sowie die Behinderung der Patienten im Alltag wurden in der RCT ENB-009-10 auch bei den erwachsenen Patienten mithilfe des BPI-SF sowie der LEFS erfasst. Bei den mindestens 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-

501 wurden von den Patienten berichtete Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen ebenfalls anhand des BPI-SF erfasst. Die von den Patienten berichtete Behinderung wurde außerdem mithilfe des Behinderungsindex des HAQ erhoben. In der Studie EmPATHY wurde die LEFS zur Erfassung der Behinderung verwendet.

Die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Mittel anhand der LEFS von einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten um 10 Punkte, die größer als die MCID von 9 Punkten und somit klinisch relevant war. In der Kontrollgruppe wurde dagegen eine leichte Verschlechterung um 1 Punkt berichtet (siehe Tabelle 4-331). Der Unterschied in der Veränderung des LEFS-Skalenwertes zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Auch im Hinblick auf Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen berichteten die mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt anhand des BPI-SF von numerisch größeren Verbesserungen als die Patienten der nach BSC behandelten Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant.

Bei den erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten relativ zur Baseline im Mittel eine leichte Verbesserung der Werte der BPI-SF-Skala Behinderung durch Schmerzen, während bei den nach BSC behandelten Patienten keine bedeutsame Veränderung der Werte zu beobachten war (siehe Tabelle 4-331). Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine BPI-SF-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war. Anhand des HAQ berichteten sowohl die mit AA behandelten als auch die nach BSC behandelten, erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zur Baseline von einer geringen Schwere der Behinderung. In beiden Gruppen wurde zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline von einer geringfügigen Verbesserung der Behinderung berichtet. Auch für den HAQ lagen von den europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten keine Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

In der Studie EmPATHY berichteten die Patienten zur Baseline anhand der LEFS von bedeutenden funktionellen Einschränkungen im Alltag. Im Behandlungsverlauf wurden im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Behinderung erzielt (alle $p \leq 0,0099$) (siehe Tabelle 4-331). Zudem war der mittlere LEFS-Skalenwert um mehr als die MCID von 9 Punkten gestiegen, sodass unter der Behandlung mit AA klinisch bedeutsame und anhaltende Verbesserungen des Funktionsniveaus im Alltag anhand der LEFS zu verzeichnen waren.

Unter der Behandlung mit AA waren auch bei erwachsenen Patienten Verbesserungen der Schmerzen und Behinderung zu beobachten. Aufgrund der methodischen Limitationen kann für Erwachsene für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung jedoch kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet werden.

Verbesserung des Wachstums

Das Wachstum wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 sowie bei den unter 18-jährigen Patienten der RCT ENB-009-10 anhand von Körpergröße, Gewicht und BMI gemessen. Auch für die im HPP-Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen diese Daten zum Wachstum vor.

Kleinkinder

Die Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen zur Baseline, beurteilt anhand der Z-Scores, einen deutlichen Minderwuchs sowie ein deutliches Untergewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf. Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern lagen sowohl die durchschnittliche Körpergröße als auch das durchschnittliche Körpergewicht zu Studienbeginn deutlich unter den Normwerten einer Stichprobe gesunder Gleichaltriger.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 waren unter der Behandlung mit AA deutliche Verbesserungen des Körperwachstums sowie des Körpergewichts zu beobachten. So hatte sich der Z-Score der Körpergröße bis zur letzten Messung im Durchschnitt um 1,2 (SD = 2,4, Median = 1,9) und der Z-Score des Körpergewichts um 2,1 (SD = 2,5, Median = 2,4) verbessert (siehe Tabelle 4-331). Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung hatte sich der Z-Score der Körpergröße bzw. des Körpergewichts um durchschnittlich 0,4 (SD = 1,4, Median = 0,5) bzw. 0,8 (SD = 2,0, Median = 1,0) verbessert. In einer gepoolten Analyse der Daten zum Wachstum aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zeigten sich zudem im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Z-Scores der Körpergröße und des Körpergewichts ($p = 0,0055$ und $p < 0,0001$).

Bei der HPP handelt es sich um eine progressive Erkrankung, deren natürlicher Krankheitsverlauf insbesondere bei infantiler HPP von einer rapiden Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten gekennzeichnet ist. Verbesserungen des Wachstums durch eine rein symptomatische Therapie nach BSC sind nicht zu erwarten. Daher sprechen die unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen des Wachstums für eine Verringerung von Minderwuchs und Untergewicht durch die AA-Therapie und stellen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern dar.

Kinder und Jugendliche

Die Körpergröße der jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe der RCT ENB-009-10 lag zur Baseline ca. 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Normwertes gesunder Gleichaltriger. Unter der Behandlung mit AA waren bis Woche 24 und bis zum Ende der Studie keine bedeutsamen Veränderungen der Z-Scores zu beobachten, sodass sich hier eine Stabilisierung des Wachstums der Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zeigte (siehe Tabelle 4-331). Das Körpergewicht der mit AA behandelten jugendlichen Patienten lag sowohl zur Baseline als auch nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Normbereich. In der

Kontrollgruppe lagen in Woche 24 nur die Daten von einem Patienten vor, sodass ein Vergleich der AA-Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht möglich war.

Die Körpergröße der bei Studieneinschluss 5- bis 12-jährigen Kinder der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag zur Baseline fast zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Das Körpergewicht der Patienten lag zur Baseline etwa 1,5 Standardabweichungen unterhalb des durchschnittlichen normalen Körpergewichts. Bis zum Ende der Behandlung mit AA in Woche 336 verbesserte sich der Z-Score der Körpergröße relativ zur Baseline signifikant ($p = 0,0006$) auf einen mittleren Z-Score von $-0,98$ ($SD = 1,57$, Median = $-0,69$) (siehe Tabelle 4-331). Damit lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten am Ende der AA-Behandlung im Normbereich. Auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren bis zur letzten Messung unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen des Wachstums anhand der Z-Scores der Körpergröße zu beobachten. Auch das mittlere Körpergewicht aller Patienten sowie der adoleszenten Patienten hatte sich bis zum Ende der AA-Behandlung signifikant verbessert ($p = 0,0004$ und $p = 0,0015$) und lag zum Ende der Behandlung im Normbereich.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des HPP-Registers ALX-HPP-501 waren von der Baseline bis zur letzten Messung sowohl bei den mit AA behandelten Patienten als auch bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur kleine Veränderungen des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen anhand der Z-Scores für Körpergröße und -gewicht zu beobachten (siehe Tabelle 4-331).

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen signifikante Verbesserungen der Körpergröße sowie des Körpergewichts relativ zu den Normwerten gesunder Gleichaltriger. Dabei wurde bei den minderwüchsigen und untergewichtigen Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 unter der Behandlung mit AA eine Normalisierung der Wachstumsparameter erzielt. Aufgrund dieser Verringerung von Minderwuchs und Untergewicht lässt sich für den Endpunkt Verbesserung des Wachstums ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen ableiten.

Ergebnisse zu Lebensqualität

Tabelle 4-332: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>Kinder und Jugendliche</i>					
<i>PedsQL: Gesamtwert^b</i>					
Gesamtwert zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 81,04 SD = 16,54 Median = 83,13 Min = 33,59; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 74,88 SD = 13,61 Median = 75,86 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,3292	Gering	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,08 SD = 18,89 Median = 82,19 Min = 33,59; Max = 98,75	n = 3 Mittelwert = 75,42 SD = 16,61 Median = 78,44 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,5612		
Veränderung im Gesamtwert von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,61 SD = 10,58 Median = 2,50 Min = -31,72; Max = 18,28	n = 4 Mittelwert = 9,45 (größer als MCID) SD = 18,90 Median = 15,86 Min = -17,19; Max = 23,28	p = 0,1562		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,78 SD = 11,51	n = 3 Mittelwert = 9,53 (größer als MCID) SD = 23,14	p = 0,2633		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 2,5 Min = -31,72; Max = 16,31	Median = 22,50 Min = -17,19; Max = 23,28		Gering
<i>PedsQL: Physische Funktion</i>				
Physische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 81,93 SD = 19,86 Median = 90,63 Min = 21,88; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 82,03 SD = 8,22 Median = 79,69 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,5760	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 82,19 SD = 18,91 Median = 90,63 Min = 34,38; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 83,33 SD = 9,55 Median = 81,25 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,7712	
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = -0,16 SD = 13,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 34,37	n = 4 Mittelwert = 26,56 (größer als MCID) SD = 18,13 Median = 25,00 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0077	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -1,49 SD = 12,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 18,75	n = 3 Mittelwert = 28,12 (größer als MCID) SD = 21,88 Median = 28,12 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0281	
<i>PedsQL: Psychosoziale Funktion</i>				
Psychosoziale Funktion zur letzten Messung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,59 SD = 16,87 Median = 85,00 Min = 33,33; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 72,50 SD = 17,02 Median = 72,50 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,2519	Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 78,17 SD = 19,69 Median = 83,33 Min = 33,33; Max = 98,33	n = 3 Mittelwert = 72,78 SD = 20,84 Median = 73,33 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,5836	
Veränderung der psychosozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,71 SD = 11,44 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 4 Mittelwert = 3,75 SD = 20,34 Median = 9,17 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4104	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,39 SD = 12,10 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 3 Mittelwert = 3,33 SD = 24,89 Median = 13,33 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4129	
<i>PedsQL: Emotionale Funktion</i>				
Emotionale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 76,72 SD = 20,93 Median = 75,00	n = 4 Mittelwert = 78,75 SD = 21,75 Median = 82,50	p = 0,9198	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = 15,00; Max = 100,00	Min = 50,00; Max = 100,00		Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 73,10 SD = 24,29 Median = 75,00 Min = 15,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 75,00 SD = 25,00 Median = 75,00 Min = 50,00; Max = 100,00	p = 0,9742	
Veränderung der emotionalen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 1,12 SD = 16,65 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 12,50 (größer als MCID) SD = 29,01 Median = 10,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,4302	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,86 SD = 18,52 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 25,00	n = 3 Mittelwert = 15,00 (größer als MCID) SD = 35,00 Median = 15,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,3354	
<i>PedsQL: Soziale Funktion</i>				
Soziale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 84,48 SD = 18,18 Median = 90,00 Min = 30,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 68,75 SD = 22,13 Median = 70,00 Min = 45,00; Max = 90,00	p = 0,1146	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 83,62 SD = 20,31	n = 3 Mittelwert = 73,33 SD = 24,66	p = 0,3926	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 85,00 Min = 30,00; Max = 100,00	Median = 85,00 Min = 45,00; Max = 90,00		Gering
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 0,17 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 6,25 SD = 24,62 Median = 7,50 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,3963	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,34 SD = 12,39 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 20,00	n = 3 Mittelwert = 5,00 SD = 30,00 Median = 5,00 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,6968	
<i>PedsQL: Schulische Funktion</i>				
Schulische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,53 SD = 18,35 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 70,00 SD = 17,80 Median = 65,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,2484	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,51 SD = 18,52 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 70,00 SD = 21,79 Median = 60,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,4280	
Veränderung der schulischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501	n = 53	n = 4	p = 0,3172	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Global)	Mittelwert = 0,35 SD = 14,74 Median = 0,00 Min = -45,00; Max = 28,33	Mittelwert = -7,50 SD = 17,08 Median = -5,00 Min = -30,00; Max = 10,00		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 1,23 SD = 15,62 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 28,33	n = 3 Mittelwert = -10,00 SD = 20,00 Median = -10,00 Min = -30,00; Max = 10,00	p = 0,2719	
Erwachsene				
<i>SF-36^c: Physischer Komponentenwert (PCS)</i>				
PCS zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,09 SD = 12,06 Median = 47,10 Min = 19,77; Max = 70,91	n = 16 Mittelwert = 44,05 SD = 11,07 Median = 46,76 Min = 25,31; Max = 58,28	p = 0,3583	Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 45,02 SD = 12,29 Median = 4,87 Min = 19,77; Max = 61,42	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 33,83 SD = 12,29 Median = 33,32 Min = 11,84; Max = 49,48	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Veränderung des PCS von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 4,03 SD = 13,54 Median = 0,87 Min = -28,96; Max = 34,31	n = 16 Mittelwert = 7,72 SD = 14,06 Median = 8,63 Min = -18,61; Max = 34,20	p = 0,3304	Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,79 SD = 12,66 Median = -0,42 Min = -15,30; Max = 33,03	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0099	–		
<i>SF-36: Mentaler Komponentenwert (MCS)</i>					
MCS zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,25 SD = 12,26 Median = 50,41 Min = 16,75; Max = 62,31	n = 16 Mittelwert = 47,32 SD = 10,38 Median = 49,21 Min = 27,94; Max = 61,44	p = 0,8105		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,58 SD = 10,31 Median = 48,58 Min = 28,37; Max = 62,19	–	–		
EmPATHY	–	n = 13	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
(Monat 12)		Mittelwert = 52,81 SD = 10,61 Median = 57,37 Min = 33,91; Max = 64,86		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des MCS von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,44 SD = 13,01 Median = 0,36 Min = -31,99; Max = 27,09	n = 16 Mittelwert = 2,88 SD = 14,77 Median = 4,15 Min = -23,55; Max = 25,14	p = 0,4843		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,54 SD = 13,63 Median = 0,36 Min = -31,78; Max = 27,09	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 1,0000	–		
<i>SF-36: Vitalität</i>					
Vitalität zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,20 SD = 11,95 Median = 46,66 Min = 25,86; Max = 70,42	n = 17 Mittelwert = 44,91 SD = 11,22 Median = 43,69 Min = 28,83; Max = 64,48	p = 0,7351		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 44,31	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,93 Median = 40,72 Min = 25,86; Max = 70,42			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 52,31 SD = 20,27 Median = 50,00 Min = 15,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der Vitalität von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 1,83 SD = 12,73 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	n = 17 Mittelwert = 4,89 SD = 11,83 Median = 5,94 Min = -20,79; Max = 26,74	p = 0,1728	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,78 SD = 14,35 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0744	–	
<i>SF-36: Physische Funktion</i>				
Physische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,01 SD = 10,44	n = 17 Mittelwert = 45,04 SD = 11,72	p = 0,3210	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	Median = 47,97 Min = 25,01; Max = 57,54		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,13 SD = 11,99 Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,54 SD = 31,52 Median = 40,00 Min = 5,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,47 SD = 13,14 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 36,36	n = 17 Mittelwert = 6,53 SD = 11,44 Median = 1,91 Min = -9,56; Max = 32,53	p = 0,5055	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,69 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 34,45	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0064	–	
<i>SF-36: Körperliche Schmerzen</i>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Körperliche Schmerzen zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,18 SD = 12,36 Median = 46,68 Min = 21,68; Max = 62,00	n = 17 Mittelwert = 43,38 SD = 10,40 Median = 42,64 Min = 25,71; Max = 62,00	p = 0,3319	Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,00 SD = 11,71 Median = 42,64 Min = 26,52; Max = 62,00	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 51,69 SD = 23,82 Median = 51,00 Min = 12,00; Max = 100,00	–		
Veränderung der körperlichen Schmerzen von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,78 SD = 13,71 Median = 0,80 Min = -40,32; Max = 31,45	n = 17 Mittelwert = 7,68 SD = 14,26 Median = 4,84 Min = -15,73; Max = 40,32	p = 0,3942		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 4,33 SD = 12,52 Median = 0,00 Min = -20,16; Max = 31,45	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
EmPATHY (Monat 12)		n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0112		Nicht quantifizierbar
<i>SF-36: Allgemeine Gesundheit</i>				
Allgemeine Gesundheit zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,05 SD = 12,07 Median = 48,43 Min = 21,33; Max = 66,50	n = 17 Mittelwert = 45,49 SD = 11,69 Median = 48,43 Min = 18,95; Max = 65,07	p = 0,8242	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,53 SD = 12,49 Median = 43,68 Min = 23,71; Max = 66,50	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 47,38 SD = 17,68 Median = 47,00 Min = 20,00; Max = 72,00	–	
Veränderung der allgemeinen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,74 SD = 13,21 Median = 0,00 Min = -24,73; Max = 34,23	n = 17 Mittelwert = 7,44 SD = 13,18 Median = 7,13 Min = -18,07; Max = 36,61	p = 0,1751	
ALX-HPP-501	n = 19	–	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Europa)	Mittelwert = 3,18 SD = 12,31 Median = 0,00 Min = -17,59; Max = 34,23			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1062	–	
<i>SF-36: Physische Rollenfunktion</i>				
Physische Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,39 SD = 11,08 Median = 48,17 Min = 25,72; Max = 57,16	n = 16 Mittelwert = 43,26 SD = 11,31 Median = 44,81 Min = 23,47; Max = 57,16	p = 0,2606	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 43,57 SD = 11,63 Median = 43,68 Min = 25,72; Max = 57,16	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,15 SD = 48,78 Median = 25,00 Min = 0,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der physischen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,53	n = 16 Mittelwert = 5,05	p = 0,7599	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,81 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 29,20	SD = 14,03 Median = 1,12 Min = -13,47; Max = 35,93		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,35 SD = 12,93 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 26,95	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,2207	–	
<i>SF-36: Emotionale Rollenfunktion</i>				
Emotionale Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,62 SD = 12,44 Median = 56,17 Min = 14,39; Max = 56,17	n = 16 Mittelwert = 45,29 SD = 12,25 Median = 49,20 Min = 21,35; Max = 56,17	p = 0,4709	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,82 SD = 11,72 Median = 49,20 Min = 14,39; Max = 56,17	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 69,23 SD = 44,02 Median = 100,00	–	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,00; Max = 100,00		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der emotionalen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,63 SD = 14,51 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	n = 16 Mittelwert = 2,18 SD = 20,38 Median = 1,74 Min = -34,82; Max = 38,30	p = 0,6217		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,28 SD = 15,58 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,9153	–		
<i>SF-36: Soziale Funktion</i>					
Soziale Funktion zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,34 SD = 10,36 Median = 52,33 Min = 22,25; Max = 57,34	n = 17 Mittelwert = 46,72 SD = 11,19 Median = 47,31 Min = 27,26; Max = 57,34	p = 0,6149		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 48,10 SD = 9,49 Median = 47,31 Min = 32,27; Max = 57,34	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12)	–	Mittelwert = 79,81 SD = 22,56 Median = 87,50 Min = 37,50; Max = 100,00	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,73 SD = 11,99 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	n = 17 Mittelwert = 10,32 SD = 12,08 Median = 5,02 Min = 0,00; Max = 40,11	p = 0,0633		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 3,96 SD = 13,22 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1361	–		
<i>SF-36: Mentale Gesundheit</i>					
Mentale Gesundheit zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,58 SD = 11,76 Median = 50,87 Min = 22,09; Max = 63,95	n = 17 Mittelwert = 49,14 SD = 10,74 Median = 50,87 Min = 24,71; Max = 63,95	p = 0,7756		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,29	–	–		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 11,11 Median = 45,64 Min = 27,32; Max = 63,95			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 73,23 SD = 22,47 Median = 84,00 Min = 28,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der mentalen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,54 SD = 13,77 Median = 2,61 Min = -36,63; Max = 39,24	n = 17 Mittelwert = 3,35 SD = 11,44 Median = 2,61 Min = -15,70; Max = 26,16	p = 0,5116	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,79 SD = 14,28 Median = 0,00 Min = -23,55; Max = 39,24	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0224	–	
<p>a: Für das Patientenregister ALX-HPP-501 wurden die niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten als Kontrolle verwendet.</p> <p>b: Die Werte des PedsQL liegen zwischen 0 und 100 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Im Register ALX-HPP-501 wurde die Version des Fremdbereichs durch die Eltern verwendet. Für den PedsQL-Gesamtwert wurde für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung eine MCID von 4,5 Punkten ermittelt. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten ermittelt. Für Kinder mit Zerebralparese wurden für die PedsQL-Skalen basierend auf einer großen Effektstärke folgende MCID ermittelt: Emotionale Funktion: 10,5 Punkte, Physische Funktion: 12,7 Punkte, Schulische Funktion: 12,3 Punkte,</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Soziale Funktion: 12,8 Punkte.</p> <p>c: Die Werte des SF-36 liegen zwischen 0 und 100 Punkten, mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen.</p>				

Kinder und Jugendliche

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mithilfe des PedsQL-Elternfragebogens erhoben. Zur Baseline wiesen die mit AA behandelten Patienten signifikant geringere PedsQL-Gesamtwerte und damit eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten auf. Diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren vor allem auf das zur Baseline signifikant niedrigere physische Funktionsniveau der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zurückzuführen.

Im weiteren Beobachtungszeitraum stiegen die PedsQL-Gesamtwerte und damit die Lebensqualität der mit AA behandelten Patienten bis zur letzten Messung um deutlich mehr als die für gesunde Kinder und Jugendliche definierte MCID von 4,5 Punkten als auch die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,5 Punkten, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung der Lebensqualität zu beobachten war (siehe Tabelle 4-332). Damit zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserungen der Lebensqualität bei den mit AA behandelten Patienten waren insbesondere auf Verbesserungen der physischen Funktion sowie der emotionalen Funktion zurückzuführen. Im Hinblick auf die physische Funktion war bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel eine Verbesserung des Skalenwertes und damit der physischen Funktion zu beobachten, die deutlich über der bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie bzw. bei Kindern mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 6,7 Punkten bzw. 12,7 Punkten lag und somit klinisch relevant war. Bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zeigte sich dagegen nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes. Die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachtete Veränderung (europäische Patienten: $p = 0,0281$, globale Patienten: $p = 0,0077$), sodass die mit AA behandelten Patienten schließlich das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, nach BSC behandelten Patienten erreichten.

Auch im Hinblick auf die emotionale Funktion waren bei den mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt von der Baseline bis zur letzten Messung klinisch relevante Verbesserungen zu beobachten, die größer waren als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten. Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieben die Skalenwerte dagegen nahezu konstant. Die Unterschiede in der Veränderung der Skalenwerte für die emotionale Funktion zwischen den mit AA behandelten und den nach BSC behandelten Patienten waren statistisch nicht signifikant.

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen physische Funktion und emotionale Funktion, wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten wurde sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY anhand des SF-36 erfasst.

Die erwachsenen, mit AA behandelten, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten. So lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte für PCS, körperliche Schmerzen, soziale Rollenfunktion, physische Funktion, physische Rollenfunktion und allgemeine Gesundheit bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, während die nicht mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten bereits zur Baseline Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich aufwiesen. Dabei zeigte sich die zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor allem hinsichtlich körperlicher Schmerzen ($p = 0,0187$) und sozialer Funktion ($p = 0,0206$). Bis zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten erwachsenen Patienten jedoch in allen zur Baseline beeinträchtigten Bereichen Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich und damit ein normales Funktionsniveau (siehe Tabelle 4-332). Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine SF-36-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Auch die in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten berichteten zur Baseline von Beeinträchtigungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen Vitalität, physische Funktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit. Bereits nach 3 Monaten Behandlung mit AA verbesserte sich die Lebensqualität in diesen Bereichen auf ein mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbares Funktionsniveau. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch in einem bereits nach 3 Monaten AA-Behandlung signifikant verbesserten physischen Komponentenwert (PCS) wider ($p = 0,0284$). Zur letzten Messung nach 12 Monaten waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen des PCS ($p = 0,0099$) sowie der physischen Funktion ($p = 0,0064$), der körperlichen Schmerzen ($p = 0,0112$) und der mentalen Gesundheit ($p = 0,0224$) zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-332).

Anhand dieser unter der Behandlung mit AA beobachteten relevanten Verbesserung der Lebensqualität erwachsener Patienten mit HPP und aufgrund der methodischen Limitationen wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen abgeleitet.

Ergebnisse zu Sicherheit

Tabelle 4-333: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Unerwünschte Ereignisse	45	6 (100,0)	324	13 (100,0)	794	11 (100,0)	3052	69 (100,0)	626	13 (100,00)
Nicht therapieassoziiert	45	6 (100,0)	179	13 (100,0)	664	10 (90,9)	2409	69 (100,0)	348	13 (100,00)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	130	11 (100,0)	643	49 (71,0)	278	12 (92,3)
Milde UE	20	6 (100,0)	238	12 (92,3)	605	10 (90,9)	2125	68 (98,6)	533	13 (100,00)
Moderate UE	17	4 (66,7)	63	11 (84,6)	151	11 (100,0)	728	64 (92,8)	91	12 (92,3)
Schwere UE	8	3 (50,0)	23	4 (30,8)	38	8 (72,7)	199	31 (44,9)	2	2 (15,4)
UE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6	3 (27,3)	12	7 (10,1)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	78	7 (63,6)	593	43 (62,3)	260	12 (92,3)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	10	4 (36,4)	11	6 (8,7)	12	6 (46,2)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	6 (54,5)	15	14 (20,3)	12	8 (61,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Lipodystrophie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	9	3 (27,3)	16	5 (7,2)	8	4 (30,8)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	8 (72,7)	46	28 (40,6)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	22	13 (18,8)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende UE (SUE)	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	79	10 (90,9)	297	50 (72,5)	0	0 (0,0)
Nicht therapieassoziiert	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	75	10 (90,9)	286	47 (68,1)	0	0 (0,0)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	3 (27,3)	11	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	7	4 (36,4)	40	17 (24,6)	0	0 (0,0)
Moderate SUE	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)	35	10 (90,9)	125	38 (55,1)	0	0 (0,0)
Schwere SUE	4	2 (33,3)	0	0 (0,0)	37	8 (72,7)	132	28 (40,6)	0	0 (0,0)
SUE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	6	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	5	3 (4,3)	0	0 (0,0)
Ektopie Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	11	7 (63,6)	24	20 (29,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	1 (9,1)	–	9 (13,0)	0	0 (0,0)

a: Für die RCT ENB-009-10 werden nur die Daten der ersten 24 Wochen (PTP) dargestellt.

Kleinkinder

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 traten bei allen Patienten (11/11 Patienten, 100 %) UEs auf (siehe Tabelle 4-333). Die Mehrzahl der UE war von mildem Schweregrad (605/794 Ereignissen, 76,2 %) und nicht mit der Therapie assoziiert (664/794 Ereignissen, 83,6 %). Insgesamt wurden 79 SUE klassifiziert, von denen die Mehrheit der Ereignisse (75/79 SUE, 94,9 %) als nicht mit der AA-Behandlung in Verbindung stehend bewertet wurde. Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie ENB-003-08. Auch in der Studie ENB-010-10 wurden bei allen Patienten (69/69 Patienten, 100 %) UE berichtet (siehe Tabelle 4-333). Dabei war die Mehrheit der UE von mildem Schweregrad (2125/3052 Ereignissen, 69,6 %) und die überwiegende Mehrzahl der UE wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft (2409/3052 Ereignissen, 78,9 %). Die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren überwiegend ISR (593/643 Ereignissen, 92,2 %). Zudem wurden bei 50/69 Patienten (72,5 %) SUE beobachtet, jedoch wurden nur 11/297 SUE (3,7 %) durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft. Insgesamt verstarben neun Patienten während der Studienphase.

Somit wurde die Behandlung mit AA bei Kleinkindern gut toleriert und es zeigte sich ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden UE ebenfalls gemäß MedDRA kodiert und vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer Schwere und ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation beurteilt. Alle Patienten (13/13 Patienten, 100 %) erlebten mindestens ein UE (siehe Tabelle 4-333). Auch hier wurde die Mehrzahl der UE (533/626 Ereignissen, 85,1 %) als mild klassifiziert und stand nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (348/626 Ereignissen, 55,6 %). Bei insgesamt 12/13 Patienten (92,3 %) traten moderate UE und bei 2/13 Patienten (15,4 %) je ein schweres UE auf. SUE, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie nicht berichtet. Mit der Therapie assoziierte Reaktionen waren vor allem Reaktionen an der Injektionsstelle (260/278 Ereignissen, 93,5 %). Lediglich ein Patient entwickelte eine schwere ISR.

Im Register ALX-HPP-501 wurden UE gemäß MedDRA kodiert. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von a priori definierten Ereignissen von Interesse (EOI) dokumentiert. Bei den unter 18-jährigen Patienten wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 30,8 %, europäische Patienten: 22,2 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen Patienten bei 20,6 % bzw. 11,1 % der Patienten auf. Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung (globale Patienten:

67/102 Ereignissen, europäische Patienten: 3/7 Ereignissen). Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 8/107 Patienten, 7,5 %; europäische Patienten: 6/27 Patienten, 22,2 %). Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 9/10 Ereignisse, europäische Patienten: 5/6 Ereignisse).

Damit zeigte sich insgesamt für die Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet werden.

Erwachsene

Unerwünschte Ereignisse wurden in der RCT ENB-009-10 bei allen Patienten dokumentiert. Es erfolgte keine Untersuchung nach Altersgruppen. Dabei traten in den ersten 24 Studienwochen sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe bei allen Patienten (13/13 bzw. 6/6 Patienten, 100 %) UE auf (siehe Tabelle 4-333). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der UE von mildem Schweregrad (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 238/324 Ereignissen, 73,5 %; BSC: 20/45 Ereignissen, 44,4 %). Mit der Therapie assoziierte UE traten unter der Behandlung mit AA ausschließlich in Form von ISR und bei insgesamt 6/13 Patienten (46,2 %) auf. In der Kontrollgruppe wurden keine mit der Behandlung nach BSC assoziierten UE dokumentiert. SUE traten unter der Behandlung mit AA bei 2/13 Patienten (15,4 %) und in der Kontrollgruppe bei 4/6 Patienten (66,7 %) auf, standen jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung. In beiden Gruppen gab es keine UEs, die zum Therapieabbruch führten, und keine Todesfälle.

Bei den über 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 24,7 %, europäische Patienten: 16,7 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen über 18-jährigen Patienten bei 11,8 % bzw. 8,3 % der Patienten auf. Dabei waren auch hier in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den meisten Patienten traten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 16/93 Patienten, 17,2 %; europäische Patienten: 3/24 Patienten, 12,5 %). Dabei waren auch hier die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 260/265 Ereignisse, europäische Patienten: 2/3 Ereignisse).

In der Studie EmPATHY wurden UE für jeden Patienten dokumentiert und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Behandlung mit AA wurde vom Prüfarzt eingeschätzt. Bei jedem Patienten (14/14 Patienten, 100 %) trat mindestens ein UE auf. Die Mehrzahl der UE (37/46 Ereignissen, 97,4 %) wurde als mild beurteilt und nur ein UE (1/46 Ereignissen, 2,6 %) wurde als moderat klassifiziert. Es wurden keine schweren und keine schwerwiegenden UE berichtet. Bei 6/46 UE (15,8 %) bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Insgesamt wurde die Behandlung mit AA von den Patienten gut toleriert und das gute Sicherheitsprofil von AA konnte bestätigt werden.

Insgesamt traten UE sowohl unter der Behandlung mit AA als auch während der Behandlung nach BSC auf und waren in der Mehrzahl der Fälle von mildem Schweregrad. Mit der AA-Behandlung assoziierte UE traten lediglich in Form von ISR auf. Die Behandlung von AA wurde von den erwachsenen Patienten gut toleriert. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wird für Erwachsene kein Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

HPP ist eine sehr seltene, schwerwiegende und progressiv verlaufende Erkrankung. Es wird angenommen, dass Patienten mit perinatalem/infantilem Symptombeginn am schwersten unter den Manifestationen der Krankheit mit hohen Mortalitätsraten leiden. Schwer betroffene Patienten finden sich jedoch im gesamten Spektrum der Erkrankung unabhängig vom Alter beim Auftreten der ersten Symptome und die Erkrankung geht in der Regel mit einer hohen Krankheitslast einher.

Derzeit existieren neben AA 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 und/oder die Unterstützung der Vitalfunktionen wie Beatmung sowie Ernährung und Miktion ab. Keine dieser Interventionen adressiert die zugrundeliegende Ätiologie der Erkrankung bzw. ihrer Symptome oder kann das Fortschreiten oder den Verlauf der Erkrankung wesentlich beeinflussen.

Trotz der Seltenheit der HPP und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei HPP-Patienten aller Altersgruppen nach den höchsten methodischen Standards zu untersuchen. So wurde in der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 der besten verfügbaren Evidenzstufe der Effekt von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC beurteilt. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen liefern die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10. Aufgrund von ethischen Aspekten wurde in diesen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet, was bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von AA zu berücksichtigen ist. Um dennoch einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der in den Studien mit AA behandelten Patienten mit den Ergebnissen historischer Kontrollpatienten verglichen. Außerdem ermöglicht die lange Beobachtungszeit von 6 bis 7 Jahren valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen.

Um neben der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 zusätzliche Evidenz für den Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu generieren, wurde das Patientenregister ALX-HPP-501 entwickelt, in dem sowohl von mit AA behandelten als auch von ausschließlich nach BSC behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gesammelt werden. Auch nach Einschätzung des G-BA sollen die Registerdaten eine sichere Aussage zum Zusatznutzen von AA ermöglichen. Mit

den Ergebnissen der Studie EmPATHY liegt außerdem direkte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei erwachsenen HPP-Patienten aus der deutschen Versorgungspraxis vor.

Aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität unter der Behandlung mit AA im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC besteht insgesamt für Kleinkinder mit HPP ein erheblicher und für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit HPP ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-334: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kleinkinder mit HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung	Erheblich
Kinder und Jugendliche mit HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung	Beträchtlich
Erwachsene mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-335: Liste der eingeschlossenen Studien

Studienbezeichnung	Titel	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
ENB-009-10	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with	(43)	NCT01163149 (141, 142)	(78, 139, 140 , 143)

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

	Hypophosphatasia (HPP)			
ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-002-08: A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of ENB-0040 (Enobia's human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP) ENB-003-08: Extension study of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP)	(47)	NCT00744042 (150) NCT01205152 (151)	(4, 76, 138, 147)
ENB-010-10	An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤ 5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP)	(49)	NCT01176266 (154)	(76, 147, 148)
ENB-011-10	A Retrospective, Non-Interventional Epidemiologic Study of the Natural History of Patients with Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP)	(51)	NCT01419028 (162)	(147)
ENB-006-09/ ENB-008-10	ENB-006-09: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP) ENB-008-10: Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP)	(53)	NCT00952484 (158) NCT01203826 (160)	(76, 78, 143, 149)
ALX-HPP- 502	A Retrospective, Noninterventional, Epidemiologic Study of the Natural History of Patients With Juvenile-Onset Hypophosphatasia (HPP)	(55)	–	(143)
ALX-HPP- 502s	A Retrospective, Noninterventional, Epidemiologic Study of the Natural History of Patients With Juvenile-Onset Hypophosphatasia (HPP)	(57)	NCT02235493 (164)	–

ALX-HPP-501	An Observational, Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry of Patients with Hypophosphatasia	(59, 168, 169)	NCT02235493 NCT02306720 (163)	–
EmPATHY	An Observational Longitudinal Study to Evaluate and Monitor Physical Performance of Adults Treated with Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia (EmPATHY)	(61)	NCT03418389 (165)	–

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
2. Yadav MC, Lemire I, Leonard P, Boileau G, Blond L, Beliveau M, et al. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. *Bone*. 2011;49(2):250-6.
3. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(6):777-87.
4. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):904-13.
5. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita KP, Reeves A, et al. Significantly Improved Muscle Strength, Running Speed, and Agility in Children with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa. *Endocrine Reviews*. 2015;36(2 Supplement).
6. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallée M, et al. Gait Assessment in Children with Childhood Hypophosphatasia: Impairments in Muscle Strength and Physical Function. *Endocrine Reviews*. 2015;36(2 Supplement).
7. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita K, Reeves A, et al. Improved Activities of Daily Living and Physical Function, with Decreased Pain, in Children with Hypophosphatasia Treated for Three Years with Asfotase Alfa: Results from the Childhood Health Assessment Questionnaire and the Pediatric Outcomes Data Collec. *Endocrine Reviews*. 2015;36(2 (Suppl)).
8. Madson K, Rockman-Greenberg C, Melian A, Moseley S, Odrlijn T, Reeves A, et al. Asfotase Alfa: Sustained Improved Growth and Function with Extended Treatment in Children with Hypophosphatasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014.
9. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrlijn T, Moseley S, Melian A, et al. Hypophosphatasia: Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated With Asfotase alfa For Up to 3 Years. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(S1):29.

10. Kishnani P, Greenberg CR, Whyte M, Weber T, Mhanni A, Reeves A, et al. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy (ENB-0040) Decreases TNSALP Substrate Accumulation and Improves Functional Outcome in Affected Adolescents and Adults. Presented at the 2012 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, 27-31 March, Charlotte, NC, 2012. 2012.
11. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(Suppl 1: S33).
12. Madson KL, Rockman-Greenberg C, Melian A, Moseley S, Reeves A, Odrlijn T, et al. Asfotase Alfa: Sustained Improvements in Hypophosphatasia-related Rickets, Physical Function, and Pain During 3 Years of Treatment for Severely Affected Children. *ASBMR*. 2014.
13. Simmons JH. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clinical Endocrinology News*. 2013:1-8.
14. Whyte MP. Hypophosphatasia. 2013:337-60.
15. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1991;28(3):175-232.
16. Auron A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005;20(8):1143-5.
17. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(5):825-8.
18. Chou Y-Y, Ou H-Y, Wu T-J, Tsai S-C, Lin S-J, Yu EH. Hypophosphatasia in Taiwan: report of two cases. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2005;21(3):134-7.
19. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1986;68(7):981-90.
20. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS, editors. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015 & AACE 24th Annual Scientific and Clinical Congress, Nashville, USA, May 13-17, 2015; 2015 2015.
21. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS, editors. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocrine Reviews*; 2015.
22. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(2):217-23.
23. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *The open bone journal*. 2009;1:8-15.
24. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):60-70.
25. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *Journal of child neurology*. 2002;17(3):222-4.

26. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijin T, Kishnani PS. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(10):1522-30.
27. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD reports*. 2013;11:73-8.
28. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers Ra. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013;54(1):21-7.
29. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. 2014.
30. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(1):130-1.
31. de Roo MGa, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111(3):404-7.
32. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. 2 ed: Elsevier; 2012. p. 771-94.
33. Chang K-C, Lin P-H, Su Y-N, Peng SS-F, Lee N-C, Chou H-C, et al. Novel heterozygous tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) gene mutations causing lethal perinatal hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012;30(1):109-13.
34. Rodriguez E, Bober MB, Davey L, Zamora A, Li Puma AB, Chidekel A, et al. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(9):917-22.
35. Gortzak-Uzan L, Sheiner E, Gohar J. Prenatal diagnosis of congenital hypophosphatasia in a consanguineous Bedouin couple. A case report. 2000.
36. Arun R, Khazim R, Webb JK, Burn J. Scoliosis in association with infantile hypophosphatasia: a case study in two siblings. *Spine*. 2005;30(16):E471-6.
37. Baujat G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Hypophosphatasia: The Disease in Adults. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):78-83.
38. Smilari P, Romeo MMD, Palazzo P, Meli C, Sorge G. Neonatal hypophosphatasia and seizures. A case report. *Minerva Pediatrica*. 2005.
39. Atasay B, Günlemez A, Kızılateş SÜ, Berberoğlu M, Arsan S. Perinatal Lethal Form of Hypophosphatasia. *Jorunal of Ankara Medical School*. 2002.
40. 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.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-280, Asfotase alfa zur Behandlung der Hypophosphatasie. 2018.
42. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ENB-009-10. 2015.
43. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-009-10. 2017.
44. Alexion Pharmaceuticals Inc. Asfotase Alpha ENB 009 Adhoc. 2019.
45. Alexion Pharma International Sarl. Six Minute Walk Test Measured Over Time during the Primary and Extension Treatment Periods by Age Group, Full Analysis Set, ENB-009-10. 2019.

46. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ENB-002-08/ENB-003-08. 2016.
47. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-002-08/ENB-003-08. 2017.
48. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ENB-010-10. 2015.
49. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-010-10. 2017.
50. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ENB-011-10. 2012.
51. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ENB-011-10. 2014.
52. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ENB-006-09/ENB-008-10. 2016.
53. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-006-09/ENB-008-10. 2017.
54. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ALX-HPP-502. 2014.
55. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALX-HPP-502. 2014.
56. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol and Amendments ALX-HPP-502s. 2014.
57. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALX-HPP-502s. 2014.
58. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALX-HPP-501. 2016.
59. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501 Data Tables, Data Download Date: 03-JUN-2019. 2019.
60. Seefried L. An Observational, Longitudinal Study to Evaluate and monitor Physical Performance of Adults Treated with Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia (EmPATHY). 2018.
61. Niemitz S, von Hehn U, Seefried L. 12-Months Clinical Study Report EmPATHY. 2019.
62. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.
63. Jarlais D, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *American Journal of Public Health*. 2004;94(3).
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2017.
65. Alexion Europe SAS. Section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Asfotase alfa in hypophosphatasia. 2018.
66. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(3):211-5.
67. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
68. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer*. 2005;103(10):2099-108.
69. P. S. Kishnani, D. Corzo, M. Nicolino, B. Byrne, H. Mandel, W. L. Hwu, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007.
70. Berry DA, Hardwick JP. Using Historical Controls in Clinical Trials: Application to ECMO. 1994.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-080, Asfotase alfa zur Behandlung der Hypophosphatasie. 2015.
72. Fraser D. Hypophosphatasia. *The American journal of medicine*. 1957;22(5):730-46.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Asfotase alfa. 2015.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa. 2016.
75. Kuczumski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. *CDC Growth Charts: United States*. 2000.
76. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(5):868-74.
77. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson D, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System, the Radiographic Global Impression of Change Scale, for Assessing Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Infants and Children. Poster presented at the 2015 ASBMR Annual Meeting; 9-12 Oct, 2015; Seattle, WA. ASBMR Poster. 2015:2015-.
78. Phillips D, Tomazos IC, Moseley S, L'Italien G, Gomes da Silva H, Lerma Lara S. Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia. *JBMR plus*. 2019;3(6):e10131.
79. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of tropical pediatrics*. 2000;46(3):132-9.
80. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawaraz N, Hinders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res*. 1988;3(2):133-44.
81. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone*. 2000;26(2):103-9.
82. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):225-42.
83. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. *Bone Mass Measurement: What the Numbers Mean*. 2018.
84. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017.
85. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(3):95-105.
86. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017;102:15-25.
87. Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2018.
88. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(11):712-6.

89. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, et al. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: A 12-month longitudinal cohort study. 2011.
90. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve*. 2013;48(3):357-68.
91. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):343-56.
92. Lloyd A, Gallop K. An updated estimate of the impact of hypophosphatasia on HRQL for three different age groups. Final report. 2017.
93. Lloyd A, Gallop K, Hutchings A, Acaster S, editors. How Do we Estimate Quality Adjusted Life Years (Qalys) in Rare Diseases? A Case Study in Hypophosphatasia. (Abstract). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 2015 Nov.
94. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 9 e1-2.
95. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, et al. Percent-predicted 6-minute walk distance in duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Curr*. 2012;4:RRN1297.
96. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2016;25(2):180-90.
97. Hartingsveldt MJV, Cup EH, Oostendorp RA. Reliability and validity of the finemotor scale of the Peabody Developmental Motor Scales–2 Occupational Therapy International. 2005;12.
98. Connolly BH, McClune NO, Gatlin R. Concurrent validity of the Bayley-III and the Peabody Developmental Motor Scale-2. *Pediatr Phys Ther*. 2012;24(4):345-52.
99. Wang HH, Liao HF, Hsieh CL. Reliability, sensitivity to change, and responsiveness of the peabody developmental motor scales-second edition for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2006;86(10):1351-9.
100. Flegel J, Kolobe T. Predictive Validity of the Test of Infant Motor Performance as Measured by the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency at School Age. *Physical Therapy*. 2002.
101. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Physical & occupational therapy in pediatrics*. 2007;27(4):87-102.
102. Cools W, Martelaer KD, Samaey C, Andries C. Movement skill assessment of typically developing preschool children: a review of seven movement skill assessment tools. *Journal of sports science & medicine*. 2009;8(2):154-68.
103. Vincon S. Bewegung objektiv testen. Assessment: BOT-2. *ergopraxis*. 2013.
104. Brinkmann JR. Comparison of a Hand-Held and Fixed Dynamometer in Measuring Strength of Patients With Neuromuscular Disease. *JOSPT*. 1994;19(2).
105. Eek MN, Kroksmark AK, Beckung E. Isometric muscle torque in children 5 to 15 years of age: normative data. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(8):1091-9.

106. Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2017;14(2):230-4.
107. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2013;36(1):24-30.
108. Kim HJ, Park I, Lee HJ, Lee O. The reliability and validity of gait speed with different walking pace and distances against general health, physical function, and chronic disease in aged adults. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016;20(3):46-50.
109. Melo TA, Duarte ACM, Bezerra TS, Franca F, Soares NS, Brito D. The Five Times Sit-to-Stand Test: safety and reliability with older intensive care unit patients at discharge. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):27-33.
110. Mendelsohn M, Leidl D, Overend T, Petrella R. Specificity of Functional Mobility Measures in Older Adults After Hip Fracture. 2003.
111. Roy L, Laflamme GY, Carrier M, Kim PR, Leduc S. A randomised clinical trial comparing minimally invasive surgery to conventional approach for endoprosthesis in elderly patients with hip fractures. *Injury*. 2010;41(4):365-9.
112. Dobson F. Timed Up and Go test in musculoskeletal conditions. *J Physiother*. 2015;61(1):47.
113. Hayes KW, Johnson ME. Measures of adult general performance tests: The Berg Balance Scale, Dynamic Gait Index (DGI), Gait Velocity, Physical Performance Test (PPT), Timed Chair Stand Test, Timed Up and Go, and Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA). *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(S5):S28-S42.
114. Mecagni C, Smith JP, Roberts KE, O'Sullivan SB. Balance and Ankle Range of Motion in Community-Dwelling Women Aged 64 to 87 Years: A Correlational Study. 2000.
115. Faber MJ, Bosscher RJ, van Wieringen PC. Clinimetric Properties of the Performance-Oriented Mobility Assessment. 2006.
116. An S, Lee Y, Lee G. Validity of the performance-oriented mobility assessment in predicting fall of stroke survivors: a retrospective cohort study. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233(2):79-87.
117. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of Health Status in children with juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(12).
118. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring Disability in Juvenile Dermatomyositis: Validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *The Journal of Rheumatology*. 1995.
119. Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(8):1768-74.
120. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ, Group POID. The POSNA Pediatric Musculoskeletal Functional Health Questionnaire: Report on Reliability, Validity, and Sensitivity to Change. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1998.
121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Burosumab. 2018.
122. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy

and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. PLoS Curr. 2013;5.

123. Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, et al. Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. Dev Med Child Neurol. 2008;50(12):918-25.

124. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The lower extremity functional scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. Physical therapy. 1999;79(4):371-83.

125. Hoogeboom TJ, de Bie RA, den Broeder AA, van den Ende CH. The Dutch Lower Extremity Functional Scale was highly reliable, valid and responsive in individuals with hip/knee osteoarthritis: a validation study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:117.

126. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Annals, Academy of Medicine, Singapore. 1994;23:129-38.

127. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. Journal of pain and symptom management. 1999;18(3):180-7.

128. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory - User Guide. 2009.

129. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S4-13.

130. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23:14-8.

131. Kose SK, Oztuna D, Kutlay S, Elhan AH, Tennant A, Kucukdeveci AA. Psychometric Properties of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) in Patients with Knee Osteoarthritis. Turkish Journal of Rheumatology. 2010;25(3):147-55.

132. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Annals of human genetics. 2011;75(3):439-45.

133. Mornet E. Hypophosphatasia. Best practice & research clinical rheumatology. 2008;22(1):113-27.

134. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. Medical Care. 1999;37(2):126-39.

135. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2017.

136. Mapi Research Trust. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL. 2017.

137. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. Ambulatory Pediatrics. 2003;3:329-41.

138. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2019;7(2):93-105.

139. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149-62.
140. Gospe SM, 3rd, Santiago-Turla C, DeArme SM, Cummings TJ, Kishnani PS, Bhatti MT. Ectopic Ocular Surface Calcification in Patients With Hypophosphatasia Treated With Asfotase Alfa. *Cornea*. 2019;38(7):896-900.
141. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of Asfotase Alfa in Adolescents and Adults With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163149?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=10>].
142. EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001831-38/3rd>].
143. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallee M, et al. Development and validation of a modified performance-oriented mobility assessment tool for assessing mobility in children with hypophosphatasia. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2018;11(3):187-92.
144. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166:111-7.
145. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, Hawellek T, Hubert J, Ruther W, et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2653-62.
146. Rolvien T, Schmidt T, Schmidt FN, von Kroge S, Busse B, Amling M, et al. Recovery of bone mineralization and quality during asfotase alfa treatment in an adult patient with infantile-onset hypophosphatasia. *Bone*. 2019;127:67-74.
147. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(1):334-42.
148. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Hogler W, Nakayama H, Bishop N, et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children with Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(7):2735-47.
149. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI insight*. 2016;1(9):e85971.
150. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of Asfotase Alfa in Severely Affected Infants With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744042?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=3>].
151. ClinicalTrials.gov. Extension Study of Protocol ENB-002-08 - Study of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01205152?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Stren>].

- siq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=4&rank=8.
152. EU Clinical Trials Register. Extension Study of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Severely Affected Infants and Young Children with Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009369-32/GB>].
153. International Clinical Trials Registry Platform. Extension open-label use of ENB-0040 for infantile hypophosphatasia: 2019 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009369-32-GB>].
154. ClinicalTrials.gov. Open-Label Study of Asfotase Alfa in Infants and Children ≤ 5 Years of Age With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176266?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=4&rank=9>].
155. EU Clinical Trials Register. An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019850-42/DE>].
156. International Clinical Trials Registry Platform. An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children =5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP): 2019 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019850-42-DE>].
157. PharmNet.Bund. An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP). 2019.
158. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Asfotase Alfa in Juvenile Patients With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952484?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=2>].
159. EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001128-52/3rd>].
160. ClinicalTrials.gov. Extension Study of Protocol ENB-006-09 - Study of Asfotase Alfa in Children With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203826?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=4&rank=1>].

161. EU Clinical Trials Register. Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003153-42/3rd>].
162. ClinicalTrials.gov. A Retrospective Study of the Natural History of Patients With Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419028?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=5&rank=17>].
163. ClinicalTrials.gov. An Observational, Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry Of Patients With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02306720?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=5&rank=14>].
164. ClinicalTrials.gov. Non-interventional Substudy of ALX-HPP-502 to Assess Natural History of Patients With Juvenile-onset HPP Who Served as Historical Controls in ENB-006-09. 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235493?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=5&rank=15>].
165. ClinicalTrials.gov. Evaluate and Monitor Physical Performance of Adults Treated With Asfotase Alfa for Hypophosphatasia (EmPATHY). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03418389?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=5&rank=13>].
166. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Asfotase Alfa in Patients With Hypophosphatasia (HPP). 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456038?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+Strensiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=7>].
167. ClinicalTrials.gov. Health Burden of Hypophosphatasia. 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02751801?term=“Asfotase+alfa”+OR+AA+OR+Strensiq+OR+“ENB+0040”+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+“Rathbun+disease”+OR+HPP+OR+“Phosphatase+deficiency”&draw=5&rank=16>].
168. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501 First Progress Report. 2017.
169. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501 Second Progress Report. 2018.
170. Centers for Disease Control and Prevention. Percentile Data Files with LMS Values 2009 [Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm].
171. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Methods and development: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and

subscapular skinfold-for-age 2019 [Available from: https://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_2/en/.

172. Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY. Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie. Deutsches Ärzteblatt. 1998;95(41).

173. Seefried L. SOP - Timed-up-and-go.

174. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. The Journal of Rheumatology. 2003;30.

175. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S118-57.

176. National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. Muskular Weakness Assessment: Use of Normal Isometric Strength Data. Arch Phys Med Rehabil. 1996;77.

177. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. Physiotherapy. 2006;92(1):11-5.

178. De Smet L, Vercammen A. Grip Strength in Children. Journal of Pediatric Orthopaedics. 2001.

179. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Asfotase alfa. 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22.07.2019	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hypophosphatasia] explode all trees	4
2	(Hypophosphatas*):ti,ab,kw	33
3	(HPP):ti,ab,kw	85
4	(phosphatas* and deficienc*):ti,ab,kw	370
5	("Rathbun syndrome" or "Rathbun's syndrome"):ti,ab,kw	0
6	(phosphoethanolaminuri*):ti,ab,kw	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	453
8	(Asfotas*):ti,ab,kw	28
9	(Strensiq):ti,ab,kw in Trials	3
10	(ENB-0040 or ENB0040 or ENB 0040):ti,ab,kw	2
11	(ALXN-1215 or ALXN1215 or ALXN 1215):ti,ab,kw	1
12	#8 or #9 or #10 or #11	28
13	#7 and #12	27

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.07.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypophosphatasia/	861
2	Hypophosphatas*.mp.	1110
3	HPP.ti,ab.	1769
4	(phosphatas* adj4 deficienc*).mp.	469
5	(Rathbun diseas* or Rathbun syndrom*).mp.	1
6	Phosphoethanolaminuri*.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3101
8	Asfotas*.mp.	68
9	Strensiq.mp.	5

10	(ENB-0040 or ENB0040).mp.	7
11	(ALXN-1215 or ALXN1215).mp.	0
12	8 or 9 or 10 or 11	71
13	7 and 12	69
14	exp human/ or human?.mp.	18452650
15	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22585724
16	(13 and 14) or (13 not 15)	67
17	limit 16 to (english or german)	65
18	randomized controlled trial.pt.	485793
19	controlled clinical trial.pt.	93170
20	randomized.ab.	449342
21	placebo.ab.	199350
22	clinical trials as topic.sh.	187703
23	randomly.ab.	314828
24	trial.ti.	201933
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1227856
26	exp animals/ not humans.sh.	4600631
27	25 not 26	1129241
28	randomized controlled trial.pt.	485793
29	randomized.mp.	795339
30	placebo*.mp.	220058
31	28 or 29 or 30	867194
32	17 and 27	5
33	17 and 31	2
34	32 or 33	5
35	17 not 34	60

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der	22.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypophosphatasia/	1452
2	Hypophosphatas*.mp.	1611
3	HPP.ti.ab.	2294

4	(phosphatas* adj4 deficienc*).mp.	606
5	(Rathbun diseas* or Rathbun syndrom*).mp.	2
6	Phosphoethanolaminuri*.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3981
8	exp asfotase alfa/	203
9	Asfotas*.mp.	222
10	Strensiq.mp.	23
11	(ENB-0040 or ENB0040).mp.	38
12	(ALXN-1215 or ALXN1215).mp.	0
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	244
14	7 and 13	220
15	exp human/ or human?.mp.	20754627
16	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	26230282
17	(14 and 15) or (14 not 16)	214
18	17 not Medline.cr.	205
19	limit 18 to (english or german)	204
20	random*.tw.	1433019
21	placebo*.mp.	436714
22	double-blind*.tw.	200057
23	20 or 21 or 22	1681951
24	19 and 23	21
25	19 not 24	183

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	22.07.2019

Zeitsegment		1999 bis Datum der Suche
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hypophosphatasia] explode all trees	4
2	(Hypophosphatas*):ti,ab,kw	33
3	(HPP):ti,ab,kw	85
4	(phosphatas* and deficienc*):ti,ab,kw	370
5	("Rathbun syndrome" or "Rathbun's syndrome"):ti,ab,kw	0
6	(phosphoethanolaminuri*):ti,ab,kw	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	453
8	(Asfotas*):ti,ab,kw	28
9	(Strensiq):ti,ab,kw in Trials	3
10	(ENB-0040 or ENB0040 or ENB 0040):ti,ab,kw	2
11	(ALXN-1215 or ALXN1215 or ALXN 1215):ti,ab,kw	1
12	#8 or #9 or #10 or #11	28
13	#7 and #12	27

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		22.07.2019
Zeitsegment		1946 bis Datum der Suche
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypophosphatasia/	861
2	Hypophosphatas*.mp.	1110
3	HPP.ti,ab.	1769
4	(phosphatas* adj4 deficienc*).mp.	469
5	(Rathbun diseas* or Rathbun syndrom*).mp.	1
6	Phosphoethanolaminuri*.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3101
8	Asfotas*.mp.	68
9	Strensiq.mp.	5
10	(ENB-0040 or ENB0040).mp.	7
11	(ALXN-1215 or ALXN1215).mp.	0
12	8 or 9 or 10 or 11	71
13	7 and 12	69

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

14	exp human/ or human?.mp.	18452650
15	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	22585724
16	(13 and 14) or (13 not 15)	67
17	limit 16 to (english or german)	65
18	randomized controlled trial.pt.	485793
19	controlled clinical trial.pt.	93170
20	randomized.ab.	449342
21	placebo.ab.	199350
22	clinical trials as topic.sh.	187703
23	randomly.ab.	314828
24	trial.ti.	201933
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1227856
26	exp animals/ not humans.sh.	4600631
27	25 not 26	1129241
28	randomized controlled trial.pt.	485793
29	randomized.mp.	795339
30	placebo*.mp.	220058
31	28 or 29 or 30	867194
32	17 and 27	5
33	17 and 31	2
34	32 or 33	5
35	17 not 34	60

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der	22.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypophosphatasia/	1452
2	Hypophosphatas*.mp.	1611
3	HPP.ti,ab.	2294
4	(phosphatas* adj4 deficienc*).mp.	606
5	(Rathbun diseas* or Rathbun syndrom*).mp.	2
6	Phosphoethanolaminuri*.mp.	2
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3981

8	exp asfotase alfa/	203
9	Asfotas*.mp.	222
10	Strensiq.mp.	23
11	(ENB-0040 or ENB0040).mp.	38
12	(ALXN-1215 or ALXN1215).mp.	0
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	244
14	7 and 13	220
15	exp human/ or human?.mp.	20754627
16	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.	26230282
17	(14 and 15) or (14 not 16)	214
18	17 not Medline.cr.	205
19	limit 18 to (english or german)	204
20	random*.tw.	1433019
21	placebo*.mp.	436714
22	double-blind*.tw.	200057
23	20 or 21 or 22	1681951
24	19 and 23	21
25	19 not 24	183

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.08.2019
Suchstrategie	Condition or disease: Hypophosphatasie OR Hypophosphatasia OR "Rathbun disease" OR HPP OR "Phosphatase deficiency" Other terms: "Asfotase alfa" OR AA OR Strensiq OR "ENB 0040" OR ENB-0040 OR ENB
Treffer	17

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.08.2019
Suchstrategie	(Hypophosphatasie OR Hypophosphatasia OR Rathbun disease OR HPP OR Phosphatase deficiency) AND (Asfotase alfa OR AA OR Strensiq OR ENB 0040 OR ENB-0040 OR ENB) [ALL FIELDS]
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	21.08.2019

Suchstrategie	Hypophosphatasie OR Hypophosphatasia OR Rathbun disease OR HPP OR Phosphatase deficiency [CONDITION] AND Asfotase alfa OR AA OR Strensiq OR ENB 0040 OR ENB-0040 [INTERVENTION]
Treffer	6 Einträge für 2 Studien

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	21.08.2019
Suchstrategie	Hypophosphatase? [TITLE] ODER Rathbun disease [TITLE] ODER HPP [TITLE] ODER Phosphatase deficiency [TITLE] UND Asfotase alfa [TITLE] ODER Strensiq [TITLE]
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa nicht unterscheiden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
	Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.	
	MEDLINE	
	Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.	
	EMBASE	
	Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
	EMBASE	
1	Hawkins AK. A phase 1 enzyme replacement study offers promise for severe hypophosphatasia. <i>Clinical Genetics</i> . 2012;82(3):220-1.	A8: Kommentar
2	Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D,	A1: Patienten mit einem

	Takeyari S, et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. <i>Molecular genetics and metabolism</i> . 2018;125(1-2):174-80.	adulten Beginn der HPP sind eingeschlossen
--	--	--

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00739505 (ENB-001-08)	Safety Study of Human Recombinant Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase Fusion Protein Asfotase Alfa in Adults With Hypophosphatasia (HPP) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00739505?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=4	A6: Die Studie dauerte nur 8 Wochen.
2	NCT02531867 (AA-HPP-409)	Post-approval Clinical Study of Asfotase Alfa Treatment for Patients With Hypophosphatasia (HPP) in Japan https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02531867?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=5	A1: Patienten mit adultem Beginn der HPP eingeschlossen, japanische Studienpopulation.
3	NCT02496689 (AA-HPP-405)	Expanded Access Program for Asfotase Alfa Treatment for Patients With Infantile- or Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496689?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=6	A5: Expanded Access Program.

4	NCT02456038 (HPPJEAP-01)	Safety and Efficacy of Asfotase Alfa in Patients With Hypophosphatasia (HPP) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456038?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=4&rank=7	A1: Patienten mit adultem Beginn der HPP eingeschlossen, japanische Studienpopulation.
5	NCT02797821 (AA-HPP-208)	Pharmacokinetic and Dose Response Study of Asfotase Alfa in Adult Patients With Pediatric-Onset Hypophosphatasia (HPP) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02797821?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=5&rank=11	A6: Die Studie dauerte nur 9 Wochen.
6	NCT00894075 (ENB-004-09)	Safety and Efficacy Study of ENB-0040 in Juvenile Patients With Hypophosphatasia (HPP) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00894075?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=5&rank=12	A8: Es liegen keine Studiendaten vor, da die Studie zurückgezogen wurde.
7	NCT02751801 (STH19182)	Health Burden of Hypophosphatasia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02751801?term=%E2%80%9CAsfotase+alfa%E2%80%9D+OR+AA+OR+S+tremsiq+OR+%E2%80%9CENB+0040%E2%80%9D+OR+ENB-0040+OR+ENB&cond=Hypophosphatasie+OR+Hypophosphatasia+OR+%E2%80%9CRathbun+disease%E2%80%9D+OR+HPP+OR+%E2%80%9CPhosphatase+deficiency%E2%80%9D&draw=5&rank=16	A8: Kein ausführlicher Studienbericht verfügbar.
EU Clinical Trials Register			
8	2015-000809-39 (AA-HPP-405)	An Open-label, Multicenter, Expanded Access Program for Asfotase Alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) Treatment for Patients with Infantile- or Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000809-39/FR	A5: Expanded Access Program.
9	2015-003131-35 (AA-HPP-208)	A Phase 2a Randomized, Multi-center, Open-Label, Pharmacokinetic, and Dose Response Study of Asfotase	A6: Die Studie dauerte nur 9 Wochen.

		Alfa in Adult Patients with Pediatric-Onset Hypophosphatasia https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003131-35/DE	
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)			
Es wurden keine Einträge ausgeschlossen.			
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
10	2015-003131-35 (AA-HPP-208)	A Phase 2a Randomized, Multi-center, Open-Label, Pharmacokinetic, and Dose Response Study of Asfotase Alfa in Adult Patients with Pediatric-Onset Hypophosphatasia	A6: Die Studie dauerte nur 9 Wochen.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weitere Untersuchungen mit Asfotase alfa nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 sowie der Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-336 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-336 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-336 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENB-009-10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von AA bei HPP-Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren.
Methoden		
3	Studiendesign	Studie ENB-009-10 war eine 24-wöchige internationale, multizentrische, offene, gleichzeitige Kontrollstudie mit anschließendem einarmigen Studiendesign im Extensionszeitraum (extension treatment period; ETP). Untersucht wurden Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA bei jugendlichen und erwachsenen HPP-Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, für die ersten 24 Wochen (primary treatment period, PTP) kontrollierte Studie von HPP-Patienten, die im Verhältnis von 1:1:1 einer Kontrollgruppe oder einer der zwei Behandlungsgruppen zugewiesen wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der ursprüngliche Prüfplan (vom 01. April 2010) wurde siebenmal geändert. Die Änderungen der Studienmethodik werden in Abschnitt 9.8 des Studienberichts ENB-009-10 ausführlich dargestellt. Ausgewählte Änderungen der Einschluss- und Ausschlusskriterien, Dosierung und Studienendpunkte werden nachstehend dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> Die Einschlusskriterien für Knochenerweichung (Osteomalazie) wurden von einem Z-Score der Osteoidoberfläche von mindestens + 2 bei einer Knochenbiopsie zu einer Osteoiddicke und einem MLT-Z-Score von + 2 oder mehr geändert, da bestimmt wurde, dass sich diese Parameter am besten zur Bewertung der Knochenerweichung im Rahmen einer Knochenbiopsie (d. h.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mineralisationsstörungen) geeigneten (Amendment 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Begriff „Pharmakodynamik“ wurde aus dem Prüfplantitel und aus den Gesamtstudienzielen entfernt. Diese Änderung steht im Zusammenhang mit den primären Studienzielen der Bewertung von Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA (Amendment 1) • Der Text wurde geändert, um die Verwendung von Methoden zur Empfängnisverhütung durch gebärfähige Patientinnen und geschlechtsreife männliche Patienten zu veranschaulichen; die Definition von „nicht gebärfähige Frau“ wurde angegeben (Amendment 2) • Der Ausschlussgrund hinsichtlich der Verwendung von Bisphosphonaten wurde abgeändert, sodass Patienten die Aufnahme in die Studie zu ermöglicht wurde, die innerhalb der vergangenen 2 Jahre keine Bisphosphonate verwendet hatten und deren Knochenresorptionsmarker sich im normalen oder erhöhten Bereich befanden (Amendment 2) • Der Kalzium-Kreatinin-Quotient im Urin wurde von einer Sicherheitsbewertung zu einer Biomarker-Evaluierung geändert. Darüber hinaus wurde ein ergänzender Textabschnitt hinzugefügt, aus dem hervorgeht, dass für die Evaluierung eine Urinprobe einzuholen ist (Amendment 2) • Die Definition von IAR (Injektionsbedingte Reaktionen) wurde präzisiert: demnach muss eine IAR ein/einen systemisches/ systemischen Zeichen/Symptom/Befund darstellen, als im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehend eingestuft werden und innerhalb von 3 Stunden nach Verabreichung des Prüfpräparats auftreten. Die Frist zur Benachrichtigung über schwere IAR wurde von 48 Stunden auf 24 Stunden nach der erstmaligen Kenntnisnahme durch das Prüfzentrum geändert. Außerdem wurden ISR (Reaktionen an der Injektionsstelle) ausführlicher dargestellt, um Prüfzentren deren Identifizierung zu erleichtern. Darüber hinaus wurden ausführliche Informationen zu Verfahren der Erfassung von bzw. Berichterstattung über ISR-Daten hinzugefügt (Amendment 2) • „Ernährungsbewertung“ wurde von einer Sicherheitsbewertung zu einer „sonstigen“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbewertung geändert. Diese Maßnahme dient in erster Linie zur Beurteilung der Kalorien- und Kalziumzufuhr im Vergleich mit den Wachstumsparametern (Amendment 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung von 25 (OH) Vitamin D wurde von einer Sicherheitsbewertung zu einer „sonstigen“ Studienbewertung geändert. Diese Bewertung diente zum Ausschluss von Patienten mit ernährungsbedingter Rachitis und um die Evaluation der radiologischen Endpunkte der Studie zu unterstützen und war nicht als Routinesicherheitsuntersuchung geplant. (Amendment 2) • Ein Textabschnitt, aus dem die geänderte Studiendauer hervorgeht und die Tatsache, dass alle in die Verlängerungsphase der Behandlung aufgenommenen Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (3,5 mg/kg/Woche) erhalten, wurde hinzugefügt (Amendment 3) • Die Osteoiddicke als Einschlusskriterium wurde entfernt, da laufende Studien gezeigt hatten, dass MLT ein wichtigerer Parameter ist. (Amendment 3) • Zusätzliche Bewertungen, einschließlich skelettaler Röntgenbilder, Zahnverlust, Panorex-Aufnahmen, DXA-Bewertungen, 6MWT, LEFS, BPI-SF, BOT-2, Muskelkraftbewertung mit HHD, FVK-Bewertung mithilfe von LFP sowie Wachstumsmessungen (nur bei heranwachsenden Patienten) wurden gemäß Beschreibung im Bewertungsplan ebenfalls hinzugefügt (Amendment 3) • Ein Textabschnitt wurde hinzugefügt, um die kontinuierliche Bewertung des Medikationsplans/Dosierungsschemas während der Verlängerungsphase zu ermöglichen und die zugelassene Höchstdosis von 40 mg/Tag anzugeben (Amendment 3) • Das primäre Studienziel, in dem mittels einer Knochenbiopsie auf Anzeichen einer Osteomalazie hin untersucht wurde, wurde zu einem sekundären Endpunkt erklärt. Weitere Forschungen zur Osteomalazie deuteten darauf hin, dass sich Knochenveränderungen bei Erwachsenen langsamer vollzogen als bei jüngeren Patienten; aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass eine Biopsie vor dem Ablauf von 12 Behandlungsmonaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>höchstwahrscheinlich keinen Therapieeffekt haben würde. Während eine Biopsie bei AA-Patienten nach Ablauf von 12 Monaten durchgeführt wurde, unterzeichneten Kontrollpatienten eine Einverständnis-erklärung, die es ihnen ermöglichte, bereits nach 6 Monaten eine AA-Behandlung zu empfangen. In Ermangelung einer Kontrolle der Osteomalazie nach 12 Monaten wurde sie nicht zu einem primären Endpunkt (Amendment 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Reduktionen von PPI und PLP wurden von den sekundären zu den primären Studienzielen umgestellt (Amendment 4) • Wirksamkeit, PK, PD, Sicherheit und weitere Evaluierungen wurden aktualisiert, um mit den überarbeiteten Zielen in der aktuellen Prüfplanänderung übereinzustimmen (Amendment 4) • Der Text zur Dosiseinstellung wurde aktualisiert, um Flexibilität und Sicherheit zu erhöhen. Dies ermöglicht während der Studie jederzeit Dosisanpassungen in Absprache mit dem klinischen Monitor (Amendment 4) • Nach den ersten sechs Monaten der ETP wurde die Dosierung von AA auf 1 mg/kg/Tag, zu verabreichen an 6 Tagen/Woche, erhöht. Eine Begründung für diese Anpassung wurde ebenfalls angegeben: Die bei erwachsenen Patienten verabreichte Höchstdosis war vergleichbar mit der niedrigsten verabreichten Dosis bei jugendlichen Patienten, die Alltagswirksamkeit gezeigt hatte. Als Folge dieser Änderung wurde die Tageshöchstdosis auf 80 mg/Tag angepasst (Amendment 5) • Die Untersuchung der Lungenfunktion wurde aus den explorativen Studienzielen entfernt (Amendment 6) • Analysen zur Sicherheitspopulation richten sich nach tatsächlich empfangener Behandlung, nicht nach randomisierter Behandlung (Änderungen in geplanter Analyse) • Alle Analysen wurden in den folgenden Subgruppen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Jugendliche (Alter bei Studieneintritt < 18 Jahre) - Erwachsene (Alter bei Studieneintritt ≥ 18 Jahre) - Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn (perinatal, infantil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder jugendlich) der HPP (Alter bei Studieneintritt \geq 18 Jahre und Alter bei HPP-Beginn $<$ 18 Jahre) (Änderungen in geplanter Analyse)</p>
4	Probanden / Patienten	<p>Es wurden jugendliche und erwachsene Patienten zwischen 13 und 65 Jahren rekrutiert. 22 Patienten wurden im Screening untersucht, aber drei Patienten entsprachen nicht den Einschlusskriterien. 19 Patienten wurden in drei Prüfzentren in die Studie eingeschlossen und auf eine der drei Behandlungsgruppen randomisiert. Alle 19 Patienten (100,0 %) wurden in das Full Analysis Set (FA) und die Sicherheitspopulation (Safety Set) aufgenommen; 17 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) aufgenommen. Alle Patienten schlossen die primäre Phase ab. Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlungsphase wurde allen Patienten zur Weiterbehandlung die Studienteilnahme in der offenen ETP ermöglicht. Alle Patienten, die ursprünglich während der PTP mit AA (n = 13) behandelt wurden, haben während der ETP mindestens 96 Wochen eine Behandlung mit AA erhalten, 12 davon wurden mindestens 144 Wochen behandelt, 11 mindestens 240 Wochen und drei mindestens 288 Wochen. Von den 6 Patienten, die in der PTP der Kontrollgruppe zugeteilt waren, wurden alle während der ETP mindestens 96 Wochen mit AA behandelt, fünf mindestens 192 Wochen und vier mindestens 240 Wochen. Fünf Patienten (26,3 %) beendeten die Studie vorzeitig. Drei Patienten wurden ausgeschlossen, da sie ihre Einverständniserklärung zurückzogen. Obwohl keine UEs als Grund genannt wurden, hatten die drei Patienten bestehende milde oder moderate ISRs, die mit der Prüfmedikation im Zusammenhang standen. Ein Patient wurde aufgrund von fehlender Compliance ausgeschlossen. Zusätzlich wechselte ein Patient während der Studie das Prüfzentrum (von Prüfzentrum 1, Kanada, zu Prüfzentrum 2, USA). Dieser Wechsel hatte für den Patienten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Teilnahme an der Studie. In die Studie wurden vier Patienten aufgenommen, die zuvor an der Phase-1-Studie ENB-001-08 teilnahmen und sie abschlossen.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u> Um für die Studie ENB-009-10 zugelassen zu werden, mussten die Patienten den folgenden Kriterien entsprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Studienverfahren hatten die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorzulegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten mindestens 13 Jahre alt jedoch nicht älter als 65 Jahre alt sein • Gebärfähige Patientinnen und geschlechtsreife männliche Patienten mussten der Verwendung einer medizinisch zulässigen Verhütungsmethode zugestimmt haben. Dabei wurden Patientinnen als „nicht gebärfähig“ eingestuft, sofern sie chirurgisch sterilisiert waren (d. h. sich einer totalen Hysterektomie, bilateraler Salpingoophorektomie oder einer Tubenligatur unterzogen hatten) oder die Menopause bereits hinter sich hatten (ein Umstand, der mit einem vollständigen Ausbleiben der Regelblutung für einen Mindestzeitraum von einem Jahr nach vollendetem 45. Lebensjahr definiert wurde). • Die Patienten mussten über eine feststehende HPP-Diagnose verfügen, mit folgenden Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> - Serum-ALP unter dem altersangepassten Normalniveau. - Plasma-PLP mindestens zweimal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts (mindestens eine Woche vor Bestimmung keine Verabreichung von Vitamin B₆). - Evidenz von Osteopenie oder Osteomalazie auf skelettalen Röntgenbildern. • Bei den Patienten musste mithilfe von Knochenbiopsien eine Osteomalazie mit einem MLT-Z-Score von + 2 oder mehr nachgewiesen worden sein (sofern verfügbar wurden Ergebnisse aus Studie ENB-001-08 verwendet). • Die Patienten mussten gewillt sein, die Studienverfahren und den Studienplan zu befolgen und einzuhalten <p><u>Ausschlusskriterien</u> Sofern Patienten einem oder mehreren der folgenden Ausschlusskriterien entsprachen, wurden sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen, • Vorgeschichte einer Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin, • Kalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau, • Serum-25-OH-Vitamin-D unter 20 ng/mL,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin- oder Parathormonspiegel (PTH) über Normalniveau, • Erkrankungen, schwere interkurrente Erkrankungen oder sonstige berücksichtigungswürdige Umstände, die potentiell die Studien-Compliance laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört hätten, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Nachbeobachtungen, • Vorbehandlung mit Bisphosphonaten (von beliebiger Dauer) im Zeitraum von 2 Jahren vor dem Studienbeitritt oder von einer mehr als zweijährigen Dauer zu einem beliebigen Zeitpunkt; bei Patienten, deren frühere Behandlung mit Bisphosphonaten zulässig war, mussten die Knochenresorptionsmarker C-Telopeptid im Serum sowie-N-Telopeptid oder Dexoxypyridinolin im Urin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen, • Behandlung mit PTH innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der AA-Verabreichung, • Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studieneintritt, <p>Hinweis: Patienten, die ihre Voruntersuchung aufgrund eines niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegels nicht erfolgreich absolvierten, hatten die Möglichkeit, im Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme von Vitamin D die Screening-Untersuchung zu wiederholen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>In Studie ENB-009-10 wurden insgesamt 19 Patienten in 3 klinische Prüfbzentren aufgenommen (zwei davon in den USA, eins in Kanada). Die drei klinischen Prüfbzentren waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Children's Hospital Health Sciences Centre Winnipeg, Manitoba, Kanada 2. Shriners Hospitals for Children St. Louis, MO, USA 3. Duke University Medical Center Durham, NC, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach der Erstaufnahme in die Studie wurden die Patienten für die folgenden Behandlungen in der primären Behandlungsphase (PTP) randomisiert auf eine von drei Gruppen verteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tägliche Subkutaninjektionen von 0,3 mg/kg/Tag AA (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche) - Tägliche Subkutaninjektionen von 0,5 mg/kg/Tag AA (insgesamt 3,5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mg/kg/Woche)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine AA-Behandlung <p>In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag AA (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche AA) für ca. 24 Wochen nach der PTP. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg an 6 Tagen der Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche) bis zum Studienende erhöht. Alle Dosierungsänderungen in der ETP wurden Patienten individuell zum Zeitpunkt der Genehmigung der Änderungen in den Prüfzentren durchgeführt</p> <p>Die Anzahl der zur Präparation von Subkutaninjektionen verwendeten Injektionsfläschchen wurde vom Apotheker oder vom Bevollmächtigten auf Grundlage des Gewichts des Patienten bestimmt.</p> <p>Die erste Dosis von AA wurde während des Studiererstbesuchs vorbereitet und verabreicht. Darüber hinaus wurde AA bei jedem Studienbesuch im Prüfzentrum vorbereitet und verabreicht. Ausnahme war Woche 45 der ETP, da hier die Beurteilungen telefonisch durchgeführt wurden (dieser Besuch stand nur Patienten in der Behandlungskohorte in der PTP zur Verfügung). Bei Studienbesuchen wurde die Injektion vom Prüfarzt, vom Patienten oder vom Bevollmächtigten verabreicht. Für Injektionen zwischen Studienbesuchen wurde AA zu Hause entweder vom Patienten oder vom Bevollmächtigten verabreicht. Beim Studiererstbesuch im Rahmen der PTP wurden Patient oder Bevollmächtigter in der Präparation des Studienpräparats und in der Verabreichung von Subkutaninjektionen geschult. Patienten aus der Kontrollgruppe, die sich dazu entschlossen, auch in der Verlängerungsphase in der Studie zu bleiben, wurden am Ende der PTP (Studienbesuch in Woche 24) im Hinblick auf AA-Präparate und Injektionen eingewiesen. Für alle mit AA behandelten Patienten wechselten die Injektionsstellen und wurden sorgfältig auf Anzeichen potenzieller Reaktionen hin überwacht.</p> <p>In den ersten vier Wochen der Subkutaninjektionen, die zuhause durchgeführt wurden, war ein/e Pflegekraft anwesend, um bei der Verabreichung behilflich zu sein, die Vitalparameter vor Verabreichung des Studienpräparats zu überwachen und die Injektionstechnik zu bewerten. Wurden in den ersten vier Wochen der zuhause verabreichten Injektionen keine IARs beobachtet und die Verabreichungstechnik für adäquat befunden, wurde die Aufsicht durch den/die Pflegekraft eingestellt. Traten in den ersten vier Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der AA-Verabreichung IARs auf, wurde die Beaufsichtigung durch den/die Pflegekraft um bis zu acht Zusatzwochen verlängert (bis Woche 12 der PTP bei mit AA behandelten Patienten und bis Woche 36 der ETP bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Entscheidung zur Fortsetzung der beaufsichtigten Injektionen und zur Handhabung der IARs wurde fallweise vom Prüfarzt, in Absprache mit dem klinischen Monitor, getroffen.</p>
6	Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsmessungen umfassten die Veränderungen der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentrationen, der Knochenbiopsie-ergebnisse, der Ergebnisse vom 6MWT, der DXA-Ergebnisse, der Wachstums-messungen (nur bei heranwachsenden Patienten, einschließlich Tanner-Klassifikation), der zusätzlichen Bewertungen der motorischen Funktionen, Muskelstärke, Behinderung und Schmerzen (gemessen mit BOT-2, HHD, LEFS bzw. BPI-SF), der Lungenfunktion (FVK), der Zahnuntersuchungen (Zahnverlust) und Veränderungen der Skelettanomalien (Röntgen-bilder des Skeletts) über die Behandlungszeit hinweg.</p>
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Gesamtstudienziele waren die Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von AA bei heranwachsenden und erwachsenen Patienten mit HPP. Bei den nachstehend dargestellten Zielen handelte es sich um die im Prüfplan vorgegebenen Ziele (bis einschließlich Änderung 7). Änderungen der geplanten Ziele, die im vorliegenden Bericht zu untersuchen sind, werden im Item 3b und in Abschnitt 9.8 des CSR dargestellt.</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluierung der Wirkung von AA auf den Rückgang von Plasma-PPi und Plasma-PLP 2. Bewertung der Verträglichkeit täglicher Subkutaninjektionen von AA <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Beurteilung der Wirkung von AA auf Folgendes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung der HPP-bezogenen Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie 2. Veränderung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte, gemessen mittels DXA 3. Veränderung des Gehvermögens, gemessen mit 6MWT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn,	Änderungen an den Studienzielen nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	<p>Studienbeginn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Begriff „Pharmakodynamik“ wurde aus dem Prüfplantitel und aus den Gesamtstudienzielen entfernt. Diese Änderung steht im Zusammenhang mit den primären Studienzielen der Bewertung von Sicherheit, Wirksamkeit und PK (Pharmakologie) von AA. 2. Für die Besuche zu Studienbeginn und in Woche 24 wurde als Bewertung für Patienten im Alter von über 18 Jahren zum Zeitpunkt des Studienantritts die Tanner-Klassifikation hinzugefügt, um in der Analyse der funktionellen Endpunkte zu assistieren. 3. Zusätzliche Bewertungen, einschließlich skelettaler Röntgenbilder, Zahnverlust, Panorama-Aufnahmen, DXA-Bewertungen, 6-Minuten-Gehtest (6MWT), LEFS, BPI-SF, BOT-2, Muskelkraftbewertung mit HDD, FVK-Bewertung mithilfe von LFP sowie Wachstumsmessungen (nur bei heranwachsenden Patienten) wurden gemäß Beschreibung im Bewertungsplan ebenfalls hinzugefügt. 4. Das primäre Studienziel, in dem eine Knochenbiopsie auf Anzeichen einer Osteomalazie hin untersucht wurde, wurde zu einem sekundären Endpunkt geändert. Weitere Untersuchungen zur Osteomalazie deuteten darauf hin, dass sich Knochenveränderungen bei Erwachsenen langsamer vollzogen als bei jüngeren Patienten; aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass eine Biopsie vor dem Ablauf von 12 Behandlungsmonaten höchstwahrscheinlich keinen Therapieeffekt haben würde. Während eine Biopsie an AA-Patienten nach Ablauf von 12 Monaten durchgeführt wurde, unterzeichneten Kontrollpatienten eine Einverständniserklärung, die es ihnen ermöglichte, bereits nach 6 Monaten eine AA-Behandlung zu empfangen. In Ermangelung einer Kontrolle der Osteomalazie nach 12 Monaten wurde sie zu keinem primären Endpunkt. 5. Die Reduktionen von PPI und PLP wurden von den sekundären zu den primären Studienzielen verändert. <p>Für weiterführende Informationen s. Abschnitt 9.8 des Studienberichts ENB-009-10.</p>
7	Fallzahl	Im Screening wurden 22 Patienten untersucht,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		davon entsprachen 19 Patienten den Einschlusskriterien. Alle 19 Patienten beendeten die 24-wöchige randomisierte, kontrollierte PTP der Studie. 14 Patienten schlossen die ETP ab.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Stichprobengröße der Studie vornehmlich auf Basis der Verfügbarkeit von Studienteilnehmern festgelegt und weniger nach statistischen Überlegungen. Dreizehn (13) Patienten wurden für die Verabreichung von AA randomisiert (7 randomisiert für Verabreichung von 0,3 mg/kg/Tag und 6 randomisiert für Verabreichung von 0,5 mg/kg/Tag). Weitere 6 Patienten wurden randomisiert der Kontrollgruppe zugewiesen. Wird jeder TNSALP-Substratendpunkt für sich betrachtet, hat die Studie beim Vergleich der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit den sechs unbehandelten Kontrollpatienten im Hinblick auf die Erkennung von Differenzen bei Veränderungen des Substratspiegels für PPI und PLP eine Aussagekraft von jeweils > 95 % und 70 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Derartige Kriterien waren nicht vorgesehen und wurden auch im SAP nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung wurde vom Drittanbieter Premier Research (Philadelphia, PA) durchgeführt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Neunzehn (19) heranwachsende und erwachsene Personen, die den Auswahlkriterien der Studie entsprachen, wurden randomisiert auf eine der in Abschnitt 9.4.1 des CSR beschriebenen Gruppen verteilt. Um sicherzustellen, dass jeder Kohorte ungefähr dieselbe Anzahl an Patienten zugewiesen wird, wurden die Patienten randomisiert auf eine der drei Behandlungsgruppen verteilt. Die Randomisierungsliste mit zugewiesenen Behandlungskohorten wurde von Premier Research (Philadelphia, PA) erstellt. Die Prüfzentren erhielten die Randomisierungs-codes in sequenziell nummerierten Umschlägen. Die Prüfzentren wurden angewiesen, die Umschläge, nach Bestätigung der Patienteneignung für die Studienteilnahme, in der vorgegebenen Reihenfolge zu öffnen. Dem Prüfarzt und dem Patienten war die zugewiesene Behandlungskohorte bei der Randomisierung bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	S. Antwort in Feld 9.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsliste mit zugewiesenen Behandlungskohorten wurde vom Drittanbieter Premier Research (Philadelphia, PA) erstellt. Die Prüfbüros erhielten die Randomisierungs-codes in sequenziell nummerierten Umschlägen. Die Prüfbüros wurden angewiesen, die Umschläge, nach Bestätigung der Patienteneignung für die Studienteilnahme, in der vorgegebenen Reihenfolge zu öffnen. Dem Prüfarzt und dem Patienten war die zugewiesene Behandlungskohorte bei der Randomisierung bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	S. Antwort in Feld 9
11	Verblindung	Da dies eine offene Studie war, wussten sowohl das Studienpersonal als auch die teilnehmenden Patienten, dass ihnen entweder AA verabreicht wurde oder sie sich in der Kontrollgruppe befanden. In der Studie wurde kein Placebo eingesetzt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da dies eine offene Studie war, wussten sowohl das Studienpersonal als auch die teilnehmenden Patienten, dass ihnen entweder AA verabreicht wurde oder sie sich in der Kontrollgruppe befanden. In der Studie wurde kein Placebo eingesetzt. Als der primäre Wirksamkeitsendpunkt zur Berücksichtigung der Substratreduktionen (PLP und PPI, Änderung 4) geändert wurde, verlangte der Sponsor von den Laboratorien, die die Probenuntersuchung durchführten, den Sponsor im Hinblick auf die Testergebnisse – mit Ausnahme der Ergebnisse zur Bestätigung der Eignung für die Voruntersuchungsstudie – zu verblinden. Die Verblindung wurde vom Sponsor im Mai 2011 aufgehoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten in den zwei Behandlungsgruppen wurde dieselbe Therapie in unterschiedlichen Dosen AA verabreicht.
12	Statistische Methoden	Die Populationen für die Analyse umfassten: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtkohorte/Full Analysis Set (FA Set) – umfasst alle randomisierten Patienten; die Patienten sollten anhand der verabreichten Behandlung untersucht werden, für die sie randomisiert wurden, in Wirklichkeit wurde jedoch allen Patienten die Behandlung verabreicht, für die sie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisiert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population gemäß Prüfplanvorgaben/Per Protocol Set (PP Set) – umfasst alle Patienten, denen AA verabreicht wurde, die über Nachbehandlungsdaten verfügten und bei denen es zu keinen wesentlichen Abweichungen vom Prüfplan kam, die den Therapieeffekt potenziell hätten beeinflussen können. • Sicherheitspopulation/Safety Set– umfasst alle Patienten, denen AA verabreicht wurde, ungeachtet der Tatsache, ob sie der Nachbeobachtung entgingen (Lost-to-follow-up-Patienten) oder aus der Studie ausschieden. Bei den Sicherheitsanalysen wurde keine Imputation durchgeführt. Die Patienten sollten anhand der Behandlung analysiert werden, die sie tatsächlich erhielten. In Wirklichkeit jedoch erhielten alle Patienten die Behandlung, für die sie randomisiert wurden. <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Die primären Wirksamkeitsanalysen überprüften den pharmakodynamischen Effekt von AA auf die gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP). Die Substrat-Parameter PPi und PLP waren primäre Endpunkte. Die primären Analysen betrafen die Veränderung des Plasma-PPi gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 und die Veränderung des Plasma-PLP gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 der primären Behandlungsphase (PTP). Alle randomisierten, einer der Dosen von AA zugeteilten Patienten wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. Jeder Endpunkt wurde mithilfe eines präzisen Wilcoxon-Rangsummentests zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der Kontrollgruppe unter Verwendung eines zweiseitigen Alphas von 0,05 verglichen. Lagen die p-Werte unter 0,05 und der Hodges-Lehman-Sen-Schätzer begünstigte AA, wurde die Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe angenommen. Die primäre Analyse wurde im Vergleich mit der Kontrollgruppe in jeder AA-Gruppe wiederholt.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse und Veränderungen der klinischen Laborparameter (einschließlich klinischer Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, EKG-Parameter, ärztliche Untersuchungen, Funduskopie,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nieren-ultraschall und ADA-Messungen (Antikörper gegen Medikamente) evaluiert. Die Sicherheitsergebnisse wurden zusammengefasst und in Auflistungen präsentiert.</p> <p><u>Probengröße:</u></p> <p>Die Probengröße der Studie wurde nicht aufgrund von Erwägungen zur statistischen Aussagekraft, sondern auf Grundlage der potenziellen Verfügbarkeit der Studienpatienten bestimmt. Dreizehn (13) Patienten wurden für die Verabreichung von AA randomisiert (7 randomisiert für Verabreichung von 0,3 mg/kg/Tag und 6 randomisiert für Verabreichung von 0,5 mg/kg/Tag). Weitere 6 Patienten wurden randomisiert der unbehandelten Kontrollgruppe zugewiesen. Wird jeder TNSALP-Substratendpunkt für sich betrachtet, hat die Studie beim Vergleich der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit den sechs unbehandelten Kontrollpatienten im Hinblick auf die Erkennung von Differenzen bei Veränderungen des Substratspiegels für PPi und PLP eine Aussagekraft von jeweils > 95 % und 70 %.</p>
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Die primären Wirksamkeitsanalysen überprüften den pharmakodynamischen Effekt von AA auf die gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP). Die Substrat-Parameter PPi und PLP waren primäre Endpunkte. Die primären Analysen betrafen die Veränderung des Plasma-PPi gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 und die Veränderung des Plasma-PLP gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 der primären Behandlungsphase (PTP). Alle randomisierten, einer der Dosen von AA zugewiesenen Patienten wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. Jeder Endpunkt wurde mithilfe eines präzisen Wilcoxon-Rangsummentests zwischen der zusammengefassten AA-Gruppe und der Kontrollgruppe unter Verwendung eines zweiseitigen Alpha-Fehlers von 0,05 verglichen. Lagen die p-Werte unter 0,05 und der Hodges-Lehman-Sen-Schätzer begünstigte AA (hatte es beispielsweise ein Minuszeichen, zeigte das an, dass die Extremgruppendifferenzen in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert die behandelten Patienten begünstigte), wurde seine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe beansprucht. Die primäre Analyse bestand im Vergleich der zusammengefassten AA-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungskohorten und der Kontrollgruppe.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Generell werden für jede quantitative Variable deskriptive Statistiken angegeben (n; Mittelwert, Median, Standardabweichung; Minimum und Maximum). Für jede qualitative Variable werden Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden in Auflistungen dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Effekte von AA auf heranwachsende und erwachsene Patienten zu bewerten, war die Patientenpopulation nach ihrem Alter aufgeteilt (Patienten \geq 18 Jahre und Patienten $<$ 18 Jahre).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für Voruntersuchung und Randomisierung waren 22 Patienten eingeplant. Von den 22 untersuchten Patienten wurden drei nicht randomisiert (Auflistung 16.2.1). 19 Patienten wurden randomisiert auf 3 Prüfböden zur Therapie verteilt (USA [2] und Kanada [1]); alle 19 (100,0 %) Patienten gehörten zur Sicherheitspopulation. Während der PTP wurde allen Patienten die randomisierte Therapie gemäß Randomisierungsplan verabreicht (oder aber es handelte sich um unbehandelte Kontrollpatienten). In der ETP wurden alle Patienten einer Therapie mit AA unterzogen. Fünf (26,3 %) Patienten haben die Studie abgebrochen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Bei der ursprünglichen Aufnahme in die Studie wurden 19 Patienten randomisiert einer von 3 Gruppen zur Behandlung in der PTP zugewiesen: <ol style="list-style-type: none">1. Tägliche Subkutaninjektionen von 0,3 mg/kg/Tag AA (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche) (6 Patienten)2. Tägliche Subkutaninjektionen von 0,5 mg/kg/Tag AA (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) (7 Patienten)3. Keine AA-Behandlung (Kontrollgruppe) (6 Patienten)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Im Zeitraum der ersten 24 Wochen der Studie (PTP) kam es zu keinem Verlust oder Ausschluss von Patienten. 5 Patienten wurden im Laufe der ETP ausgeschlossen. Davon haben 3 Patienten freiwillig ihr Einverständnis widerrufen (es wurden keine Gründe angegeben, obwohl alle drei Patienten bestehende ISR Ereignisse zum Zeitpunkt des Widerrufs hatten), 1 Patient wurde wegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nichteinhaltung der Studienplans ausgeschlossen und 1 Patient wurde nach zwei moderaten SUE, die nach Beurteilung des Prüfarztes als wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	s. Item 14a
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Behandlung des ersten Patienten erfolgte am 29. Juni 2010. Der letzte Patient schloss die Studie am 28. Juni 2016 ab.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

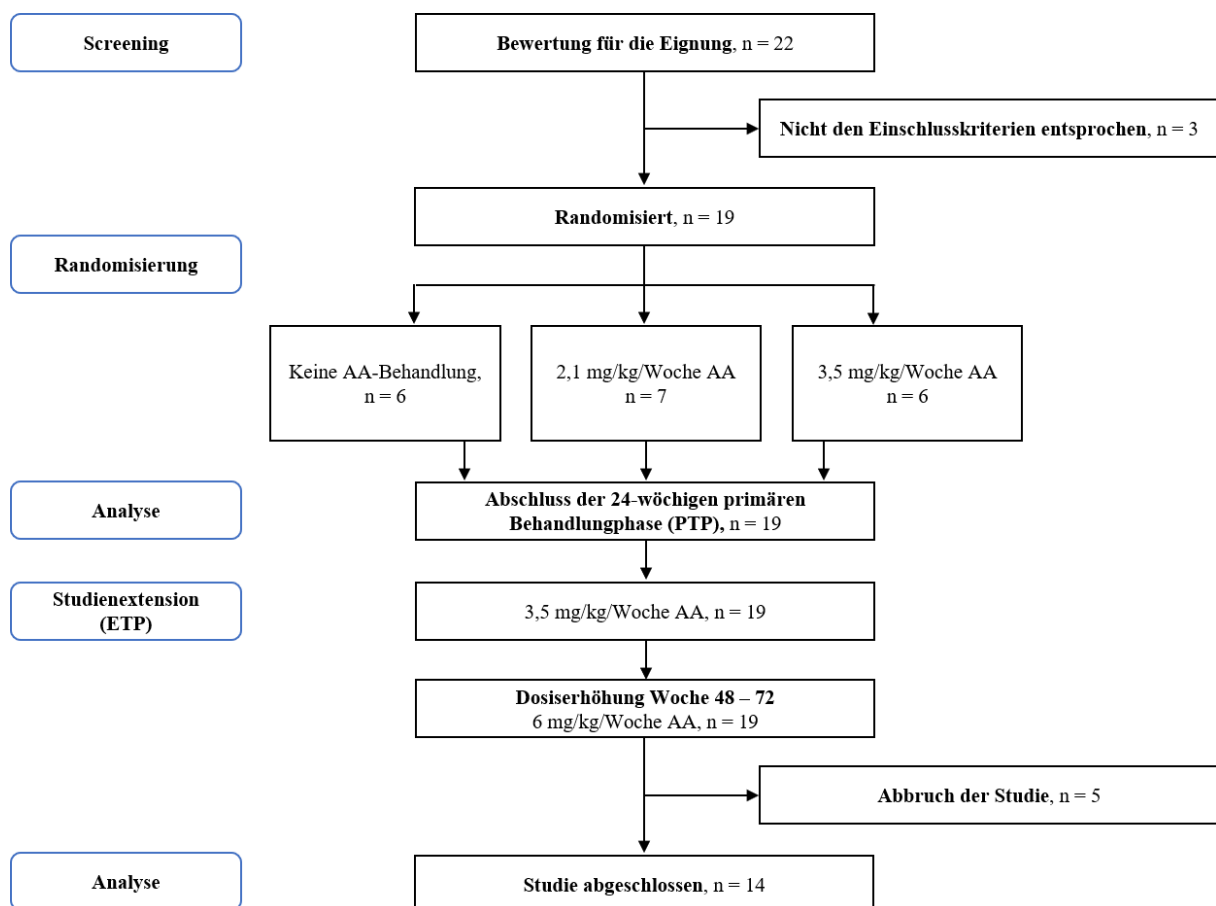


Abbildung 41: Patientenfluss der Studie ENB-009-10 gemäß CONSORT.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-009-10

Studie: ENB-009-10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ENB-009-10 – Final Clinical Study Report (43)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei ENB-009-10 (primäre Behandlungsperiode, PTP) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Asfotase alfa in jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie.

In der erweiterten Behandlungsperiode (ETP) wurden alle Patienten mit der gleichen Dosis AA behandelt (multizentrische, offene, einarmige Studie).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

PTP: Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Um eine ungefähr gleiche Anzahl an Patienten in den Gruppen zu gewährleisten, wurden die Patienten durch die Studienzentren einer der drei Gruppen zugeteilt. Eine Randomisierungsliste mit zugewiesenen Behandlungsgruppen wurde von Premier Research vorbereitet. Randomisierungscodes wurden den Studienzentren in fortlaufend nummerierten Umschlägen zur Verfügung gestellt. Die Studienzentren wurden angewiesen die Umschläge in sequenzieller Reihenfolge zu öffnen, wenn Patienten in die Studie aufgenommen wurden.

ETP: Nicht zutreffend, alle Patienten wurden mit AA behandelt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels Randomisierungs-codes, die in verschlossenen, fortlaufend nummerierten Umschlägen aufbewahrt wurden. Die Öffnung und Zuteilung der Umschläge erfolgte nach der fortlaufenden Nummerierung, nachdem ein Patient die Einschlusskriterien erfüllte in die Studie aufgenommen zu werden.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beide, der Prüfarzt und der Patient, wurden darüber informiert welcher Gruppe der Patient randomisiert zugeteilt wurde. Da die Patienten der Kontrollgruppe kein Placebo erhielten ist eine Verblindung nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beide, der Prüfarzt und der Patient, wurden darüber informiert welcher Gruppe der Patient randomisiert zugeteilt wurde. Da die Patienten der Kontrollgruppe kein Placebo erhielten ist eine Verblindung nicht möglich.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

PTP: Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

ETP: Alle Patienten wurden mit AA behandelt, somit war kein Kontrollarm gegeben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist für die Studie ENB-009-10 (PTP) von einer adäquaten Randomisierung mit angemessen erzeugter Randomisierungssequenz und zuverlässiger Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, vor. Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Studienebene insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Da es sich bei der Messung der Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentrationen um einen objektiven, in einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunkts Plasma-PPi- und Plasma-PLP-Konzentration trotz des offenen Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um einen objektiven Endpunkt, mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können, handelt, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als gering eingestuft.

Endpunkt: Verbesserung der Knochenmineralisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten nicht alle Patienten in die RSS- und RGI-C-Analysen eingeschlossen werden, da diese Testverfahren nur für Patienten unter 18 Jahre entwickelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Verringerung von Schmerzen und Behinderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Verbesserung des Wachstums**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Der Endpunkt wurde nur für adoleszente Patienten erhoben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PTP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der ETP wurden alle Patienten mit AA behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
