

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq®)

Alexion Europe SAS

Modul 4 A

Hypophosphatasie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	48
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	94
4.3.1.3.1.1 Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen - RCT ..	94
4.3.1.3.1.2 Verringerung von Schmerzen und Behinderung - RCT	99
4.3.1.3.1.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität - RCT	103
4.3.1.3.1.4 Verbesserung des Wachstums - RCT	109
4.3.1.3.1.5 Verbesserung der Knochenmineralisierung - RCT	112

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	117
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	132
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	132
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	132
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	132
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	133
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	136
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	136
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	136
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	138
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	138
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	142
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	145
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	148
4.3.2.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
4.3.2.3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	148
4.3.2.3.2.1.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	243
4.3.2.3.2.2	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.2.2.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.2.2.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	349
4.3.2.3.2.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	421
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	435
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	435
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	439
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	448
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	449
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	449
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	449
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	450

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	450
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	452
4.7	Referenzliste.....	453
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	466
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	470
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	472
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	480
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	483
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	499

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Abgeschlossene und laufende Studien des klinischen Studienprogramms für Asfotase alfa.....	21
Tabelle 4-2: Retrospektive, epidemiologische Studien des natürlichen Verlaufs bei Patienten mit Hypophosphatasie, die im Kindesalter beginnt (perinatal / infantil und adoleszent).....	22
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bemessung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Asfotase alfa.....	23
Tabelle 4-4: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens je Endpunkt.....	27
Tabelle 4-5: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens per Endpunkt.....	30
Tabelle 4-6: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens per Endpunkt.....	31
Tabelle 4-7: Einschätzung des Zusatznutzens von AA bei Patienten mit kindlichem Beginn der HPP	33
Tabelle 4-8: Beschreibung der Patienten mit einer schweren HPP, die von Strensiq® profitieren werden	37
Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bemessung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Asfotase alfa.....	45
Tabelle 4-10: Studien mit perinataler / infantiler HPP.....	55
Tabelle 4-11: Studien in anderen HPP-Populationen.....	56
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	95
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verringerung der Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt „Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung	100
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Verringerung von Schmerzen und Behinderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität.....	105
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität.....	110
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung des Wachstums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-33: Ergebnisse Endpunkt Verbesserung des Wachstums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung	114
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-37 Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PPi und PLP – RCT.....	119
Tabelle 4-38 Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Beckenkammbiopsie (Endpunkt Knochenmineralisation) – RCT	121
Tabelle 4-39 Ergebnisse der Subgruppenanalyse des 6MWT (Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität) – RCT.....	124
Tabelle 4-40: Mittelwerte (SD) der Veränderungen des Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstests sowie des Krafttests der erwachsenen Patienten im Rahmen des BOT-2 im Zeitverlauf gegenüber Baseline – Full Analysis Set	126
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des LEFS (Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung) – RCT	128

Tabelle 4-42: Wachstums-Z-Scores von Körpergröße und –gewicht der adoleszenten Patienten – Full Analysis Set	130
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	133
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	133
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	134
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	134
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	136
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	137
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	137
Tabelle 4-51: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-52: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-53: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-55: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-58: Studiendesign ENB-002-08/ENB-003-08	155
Tabelle 4-59. Demografische Informationen und Ausgangscharakteristika – ENB-002-08/ENB-003-08 – Gesamtgruppe (FA)	159
Tabelle 4-60: Studiendesign ENB-010-10	163
Tabelle 4-61: Demographischen Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Studie ENB-010-10.....	167
Tabelle 4-62: Studiendesign Studie ENB-006-09/ENB-008-10	171
Tabelle 4-63: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Gesamtgruppe - Studie ENB-006-09/ENB-008-10	177
Tabelle 4-64: Zusammenfassung von Studiendesign und Methodik. Studie ENB-009-10 ...	182

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der demographischen Charakteristika – Gesamtgruppe – Studie ENB-009-10	186
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Krankheitscharakteristika der Baseline – Gesamtgruppe.....	188
Tabelle 4-67: Überblick über die Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf der HPP	192
Tabelle 4-68: Demografische Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten Studie ENB-011-10	195
Tabelle 4-69: Art der Atmungsunterstützung aufgenommener Patienten.....	197
Tabelle 4-70: Überblick über Studie ALX-HPP-502.....	200
Tabelle 4-71: Patientenverteilung – Studie ALX-HPP-502.....	204
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der demographischen und Baseline-Charakteristika in Studie ALX-HPP-502	205
Tabelle 4-73: HPP-spezifische anamnestische Befunde bei ≥ 4 (12,5 %) der insgesamt aufgenommenen Patienten, stratifiziert nach Altersgruppe – Aufgenommene Patienten (N = 32)	207
Tabelle 4-74: Überblick über Studie ALX-HPP-502s	212
Tabelle 4-75: Demografische und Ausgangsmerkmale Studie ALX-HPP-502s	215
Tabelle 4-76: Zusammenfassung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte der verschiedenen Studien nach Alter (bei Auftreten von Symptomen) und Behandlung – Alle behandelten Patienten.....	239
Tabelle 4-77: Dosierung von Asfotase Alfa in den klinischen Studien	242
Tabelle 4-78: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-81: 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	248
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Überleben ohne invasive Beatmung	253
Tabelle 4-83: 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.....	254
Tabelle 4-84: 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	256
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Verbesserung des Wachstums.....	261
Tabelle 4-86: Größe und Gewicht: Z-Scores und Veränderungen zur Baseline (ENB-002-08/ENB-003-08).....	262

Tabelle 4-87: Entwicklung der Z-Scores für Größe und Gewicht im Zeitverlauf (ENB-010-10)	264
Tabelle 4-88: Größe und Gewicht: Veränderungen zur Baseline (ENB-006-09 / ENB – 008-10)	265
Tabelle 4-89: Größe und Gewicht: Z-Scores und Veränderungen zur Baseline (ENB-009-10).....	266
Tabelle 4-90: Körpergrößen Z-Scores zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf (ALX-HPP-502)	267
Tabelle 4-91: Gewichtsz-Scores zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf (ALX-HPP-502)	268
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Verbesserung der Knochenmineralisierung	270
Tabelle 4-93: RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-002-08 / ENB-003-08).....	273
Tabelle 4-94: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-002-08 / ENB-003-08) ..	274
Tabelle 4-95: RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-010-10)	277
Tabelle 4-96: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-010-10).....	278
Tabelle 4-97: RGI-C-Scores in Woche 24 - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10)	280
Tabelle 4-98: RGI-C-Scores im Zeitverlauf - FA-Set (ENB-006-08 / ENB-008-10).....	281
Tabelle 4-99: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-006-09 / ENB-008-010) ..	282
Tabelle 4-100: Veränderung der RSS-Score von der Baseline im Zeitverlauf und Vergleich mit historischen Kontrollen - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10)	283
Tabelle 4-101: Veränderungen in ausgewählten histomorphometrischen Parametern der transiliakalen Beckenkammbiopsie: Veränderungen von Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10).....	284
Tabelle 4-102: Veränderungen zur Baseline im Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%) und Osteoid-Dicke (μM) - FA-Set (ENB-009-10).....	287
Tabelle 4-103: Radiographic Global Impression of Change für die eingeschlossenen Patienten (ALX-HPP-502)	290
Tabelle 4-104: RSS für eingeschlossene Patienten (ALX-HPP-502)	292
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität.....	294
Tabelle 4-106: Veränderung von 6MWT und BOT-2 gegenüber Baseline (ENB-006-09/ENB-008-10).....	300
Tabelle 4-107: Mittlere Veränderung (SD) zur Baseline in BOT-2 Laufgeschwindigkeit-, Agilitäts- und Kraftwerte im Zeitverlauf – Vollständiges Analyseset.....	302
Tabelle 4-108: Veränderung (SD) der zurückgelegten Wegstrecke beim 6MWT im Zeitverlauf – Vollständiges Analyseset.....	304
Tabelle 4-109: MPOMA-G Scores – einbezogene Patienten (N = 6).....	305
Tabelle 4-110: POMA-G Scores – Anzahl an begutachteten Patienten (N = 6).....	307

Tabelle 4-111: Veränderungsrate/ Jahr von Baseline zum letzten Assessment auf Basis des MPOMA-G Scores (Angepasst an Baseline) in Patienten behandelt mit AA im Vergleich zur Vergleichsgruppe (juvenile Form der HPP).....	309
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Verringerung von Schmerzen und Behinderung....	311
Tabelle 4-113: Veränderung von Schmerzen und Behinderung nach CHAQ (ENB-006-09 / ENB-008-10).....	312
Tabelle 4-114: Operationalisierung der Verringerung von Plasma PLP- und PPi-Konzentrationen	314
Tabelle 4-115: Reduktion des Mittelwerts von PPi sowie der PLP Plasmakonzentration (ENB-002-08 / ENB-003-08).....	315
Tabelle 4-116: Reduktion des Mittelwerts von PPi und PLP Plasmakonzentration (ENB-010-10)	317
Tabelle 4-117: Reduktion von PPi sowie PLP Plasmakonzentrationen durch Behandlung mit AA (ENB-006-09 / ENB-008-10).....	318
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	320
Tabelle 4-119: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (Safety Set).....	323
Tabelle 4-120: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 berichtet wurden	324
Tabelle 4-121: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-010-10.....	327
Tabelle 4-122: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-010-10 berichtet wurden (Safety Set)	328
Tabelle 4-123: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 geordnet nach randomisierten Behandlungsgruppen	332
Tabelle 4-124: Auflistung unerwünschter Ereignisse geordnet nach randomisierter Behandlungsgruppe, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 berichtet wurden (Safety Set).....	334
Tabelle 4-125: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-009-10 geordnet nach randomisierten Behandlungsgruppen	338
Tabelle 4-126: Zusammenfassung von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die während der ersten Behandlungsphase und den ersten 24 Wochen der Extensionsphase mindestens bei 2 Patienten pro Behandlungsgruppe aufgetreten sind, geordnet nach Behandlungsgruppe (Safety Set).....	340
Tabelle 4-127: RGI-C-Scores der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 zum Zeitpunkt Woche 24 bei Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set	357
Tabelle 4-128: RGI-C-Scores über die Zeit (LOCF) aus den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 für Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set.....	359

Tabelle 4-129: Veränderungen gegenüber der Baseline im Rickets Severity Scale (RSS)-Score aus den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 RSS bei Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set	361
Tabelle 4-130: Effekt von Asfotase alfa auf einen zusammengesetzten Endpunkt von Wachstum und Schweregrad der Rachitis bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP.....	366
Tabelle 4-131: Jährliche Veränderungsrate von der Baseline bis zur letzten Untersuchung im MPOMA-G Score bei behandelten versus unbehandelten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	368
Tabelle 4-132: Jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score vor und nach Beginn der Behandlung mit AA bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	369
Tabelle 4-133: Veränderung des MPOMA-G Scores von Baseline bis zu letzter Untersuchung; behandelte versus unbehandelte Patienten mit juvenilem Beginn der HPP ..	370
Tabelle 4-134: Veränderungen im MPOMA-G Score vor Behandlung versus unter Behandlung bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	371
Tabelle 4-135: Charakteristika der gepoolten Studienpopulation mit kindlichem Beginn der HPP	372
Tabelle 4-136: Patientendisposition – Gesamtkollektiv der AA-behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der HPP, Alter ≤ 12 Jahre (n=52)	374
Tabelle 4-137: Veränderung der Plasmakonzentrationen der biochemischen TNSALP-Substrate (PPi und PLP) bei Patienten mit kindlichem Beginn der HPP; Alter ≤ 12 Lebensjahre	375
Tabelle 4-138: Effekt der AA-Therapie auf die Muskelkraft (HDD-Werte); (N=13)	381
Tabelle 4-139: Effekt der AA-Therapie auf die Muskelkraft (BOT-2-Werte); (N=13)	382
Tabelle 4-140: Eigenschaften der Subpopulation mit infantilem Beginn der HPP.....	388
Tabelle 4-141: HPP-spezifische Baseline-Eigenschaften der Subpopulation mit infantilem Beginn der Erkrankung	389
Tabelle 4-142: Zeitlicher Verlauf der Veränderungen der Konzentration der biochemischen Substrate PPi und PLP gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit infantilem Beginn der HPP	390
Tabelle 4-143: Veränderungen des Gesamtkörper-Mineralgehalts des Knochens von behandelten Patienten mit infantilem Beginn der HPP; n = 5.....	392
Tabelle 4-144: Effekt der Asfotase alfa-Therapie auf die Muskelkraft (HHD-Werte); n = 5	396
Tabelle 4-145: Effekt von Asfotase alfa auf die Körperkraft (BOT-2 Subtest); n = 5	397
Tabelle 4-146: Eigenschaften der Subpopulation mit juvenilem Beginn der HPP	403
Tabelle 4-147: HPP-spezifische Baseline-Eigenschaften der Subpopulation mit juvenilem Beginn der Erkrankung	403
Tabelle 4-148: Zeitlicher Verlauf der Veränderungen der Konzentration der biochemischen Substrate PPi und PLP gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	404
Tabelle 4-149: Effekt der Asfotase alfa-Therapie auf die Muskelkraft (HHD-Werte); n = 8	411

Tabelle 4-150: Effekt von Asfotase alfa auf die Körperkraft (BOT-2 Subtest) bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8	412
Tabelle 4-151: Bewertung der eingereichten Unterlagen	436
Tabelle 4-152: Zusammenfassung des Ausmaß des Zusatznutzens pro patientenbezogenem Endpunkt (Altersgruppe 0-5 Jahre)	441
Tabelle 4-153: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe 6-12 Jahre)	444
Tabelle 4-154: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe 13-17 Jahre)	446
Tabelle 4-155: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe \geq 18 Jahre)	447
Tabelle 4-156: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	448
Tabelle 4-157: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier	452
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENB-009-10	484
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-002-08/ENB-003-08	500
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-010-10	518
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-006-09/ENB-008-10	536
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-009-10	562
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-011-10	586
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALX-HPP-502	597
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALX-HPP-502s	606

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP	58
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-3: Studiendesign ENB-009-10	83
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	99
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	103
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	109
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	112
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	117
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-10: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-002-08/ENB-003-08	154
Abbildung 4-11: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-010-10.....	162
Abbildung 4-12: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-006-09/ENB-008-10.....	169
Abbildung 4-13: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-009-10.....	181
Abbildung 4-14: Patientenverteilung – Studie ENB-011-10	194
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm Gesamtüberleben	230
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm Beatmungsfreies Überleben	231
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in der Studie ENB-011-10	247
Abbildung 4-18: Gesamtüberleben bei Patienten mit infantilem HPP-Krankheitsbeginn, die mindestens 38 Wochen überlebt haben und nach 2005 diagnostiziert wurden: AA behandelte Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe	252
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Plot des Überlebens ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung der in Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten	256
Abbildung 4-20: Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten mit perinatalem / infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe	350
Abbildung 4-21: Überleben ohne invasive Beatmung bei Patienten mit perinatalem / infantilem Beginn der HPP - behandelte vs. unbehandelte Patienten	352

Abbildung 4-22: Natürlicher Verlauf der unbehandelten HPP-Patienten mit invasiver Beatmung; historische Clusterung	353
Abbildung 4-23: Mediane RGI-C-Scores zu den Zeitpunkten Woche 24, 48, 96 und letzte Untersuchung; Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	364
Abbildung 4-24: jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score; behandelte versus unbehandelte Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	368
Abbildung 4-25: Jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score; vor und nach Beginn der Behandlung mit AA bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP (n=5)	369
Abbildung 4-26: Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%) – Ausgangswert und Wert zum Zeitpunkt Woche 24 Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (N=13).....	377
Abbildung 4-27: Veränderungen im Schweregrad der Rachitis (RGI-C-Score)	378
Abbildung 4-28: Z-Scores für die Körpergröße – Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; gesamte Subgruppe (n=52).....	379
Abbildung 4-29: Z-Scores für das Körpergewicht – Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ; gesamte Subgruppe (n=52).....	380
Abbildung 4-30: Gehstrecke beim 6 MWT und Prozentsatz der vorhergesagten Scores; (N=13)	383
Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf des BOT-2 Laufgeschwindigkeit und Agilitätscore; n=13.....	384
Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf der PODCI Transfer/ Basis Mobilitätsskala-Werte; n=13.....	385
Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf der PODCI Sport/körperliche Funktionsskala-Werte; n = 13.....	386
Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Disability Scores bei behandelten HPP-Patienten mit Krankheitsbeginn im Kindesalter; n=13	387
Abbildung 4-35: Osteoid-Indizes zu Beginn der Therapie und nach 24 Wochen Enzymersatz mit AA; n = 5.....	391
Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf des Schweregrads der Rachitis (RGI-C-Score) unter AA-Therapie; n = 44	393
Abbildung 4-37: Effekt der AA-Therapie auf den Schweregrad der Rachitis (RSS-Score) im zeitlichen Verlauf; n = 44.....	394
Abbildung 4-38: zeitlicher Verlauf der Z-Scores für Körpergröße und Gewicht behandelter Patienten mit infantilem Beginn der HPP; n = 44	395
Abbildung 4-39: Gehdistanz beim 6 MWT und vorhergesagte Prozentwerte; n = 5.....	398
Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf der BSID-III-Scores für grobmotorische (A) und feinmotorische (B) Funktionen; n=44	399
Abbildung 4-41: Zeitlich Verlauf der BOT-2-Scores für die Laufgeschwindigkeit und Agilität; n = 5	400
Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Behinderungsscores; n=5	401
Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Schmerzscores; n=5	401

Abbildung 4-44: zeitlicher Verlauf der PODCI-Werte für Transferleistungen/Basismobilität und Sport/körperliche Funktionen; n = 5	402
Abbildung 4-45: Osteoid-Indizes zu Beginn der Therapie und nach 24 Wochen Enzymersatz mit AA; n = 8	406
Abbildung 4-46: Veränderungen des Mineralgehalts der Knochen des Gesamtkörpers bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8	407
Abbildung 4-47: Zeitlicher Verlauf des Schweregrads der Rachitis (RGI-C-Score) unter AA-Therapie; n = 8	408
Abbildung 4-48: Effekt der AA-Therapie auf den Schweregrad der Rachitis (RSS-Score) im zeitlichen Verlauf; n = 8	409
Abbildung 4-49: zeitlicher Verlauf der Z-Scores für Körpergröße und Gewicht behandelter Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8	410
Abbildung 4-50: Gehdistanz beim 6 MWT und vorhergesagte Prozentwerte; n = 8	413
Abbildung 4-51: Zeitlicher Verlauf der BOT-2-Scores für die Laufgeschwindigkeit und Agilität; n = 8	414
Abbildung 4-52: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Behinderungsscores; n=8	415
Abbildung 4-53: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Schmerzscores; n=8	416
Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf der PODCI-Werte für Transferleistungen/Basismobilität und Sport/körperliche Funktionen; n = 8	417
Abbildung 4-55: Zusammenfassende Darstellung der zeitlichen Entwicklung der funktionalen Endpunkte bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP unter Therapie mit Asfotase alfa	419
Abbildung 4-56: Natürlicher Verlauf bei unbehandelter, perinataler bzw. kindlicher Hypophosphatasie	429
Abbildung 4-57: Status der Atemunterstützung im Verlauf der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 und ENB-010-10	430
Abbildung 4-58: Status der Atemunterstützung und RGI-C-Scores bei AA-behandelten Patienten der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 und ENB-010-10, die nach Baseline eine Atemunterstützung benötigten	431

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	Six-Minute-Walk-Test
AA	Asfotase alfa
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body-Mass-Index
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ETP	Extension Treatment Period
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HPP	Hypophosphatasie
ITT	Intention to treat
IVFS	Invasive Ventilator Free Survival
KG	Körpergewicht
LEFS	Lower Extremity Functional Scale
LEFS	Lower Extremity Functional Scale
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
PD	Pharmakodynamik
PEA	Phosphoethanolamin
PK	Pharmakokinetik
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
POMA	Performance Oriented Mobility Assessment
PPi	anorganisches Pyrophosphat
PTP	Primary Treatment Period
RCT	Randomized Controlled Trial
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Scale

SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
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

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa (AA) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Hypophosphatasie (HPP), einer schweren Erkrankung, für die es bislang keine zugelassene und zweckmäßige Therapie gibt, in Hinblick auf Morbidität und Sicherheit auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Patientenpopulation

Patienten mit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Asfotase alfa (Strensiq®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Hypophosphatasie. Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes, gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. (1–3) Asfotase alfa ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie (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 können schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod des Patienten vermieden werden. (3–12)

Das Medikament Asfotase alfa besteht aus einer sterilen wässrigen Lösung mit einer Konzentration von entweder 40 mg/ml Asfotase alfa oder 100 mg/ml Asfotase alfa, 25 mM Natriumphosphat, und 150 mM Natriumchlorid bei einem pH-Wert zwischen 7,2 und 7,6. Asfotase alfa wird in 2 ml Einmal-Durchstechflaschen aus Glas konfektioniert, die als Basis für die subkutane Injektion dienen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Asfotase alfa/kg Körpergewicht (KG)/Woche als subkutane Injektion. Dabei kann Asfotase alfa entweder sechs Mal pro Woche mit je 1 mg/kg KG oder drei Mal pro Woche mit je 2 mg/kg KG injiziert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Asfotase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Darüber hinaus existiert derzeit keine im Anwendungsgebiet zugelassene Therapie für die Hypophosphatasie. (13)

Die derzeitige Behandlung der Patienten mit Hypophosphatasie beschränkt sich auf die Kontrolle der Symptome und die Unterstützung der Körperfunktionen. Hierzu zählen u.a. Beatmung oder Atemunterstützung, das Management von Krampfanfällen, die Ernährung durch einen nasogastralen oder gastro-jejunalen Zugang, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur skelettaler Deformitäten und Frakturen, ambulante Assistenzsysteme zur Unterstützung der Mobilität und das Management von chronischen Schmerzen. (3,14–37)

Es gibt keinen angemessenen Komparator, der geeignet wäre, den Zusatznutzen von Asfotase alfa für Patienten mit HPP zu demonstrieren.

Obwohl kein spezifischer Komparator existiert, hat Alexion Bewertungen von verschiedenen Behandlungsansätzen durchgeführt und ihren Effekt auf spezifische, klinisch relevante Endpunkte, wie zum Beispiel die Mortalität, das Überleben ohne invasive Beatmung, das

Wachstum, die Verbesserung des radiologischen Erscheinungsbildes (RGI-C), das Gehen und den Gang anhand von historischen Kontrollen, die für das Alter und den Schweregrad der Erkrankung gematcht wurden, nachgewiesen. (3–12)

Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in diesem Nutzendossier verwendet werden, um den Nutzen und Zusatznutzen von Asfotase alfa nachzuweisen. Diese Endpunkte werden für die jeweiligen Alterskategorien dargestellt, die mit den klinischen Studien und mit Alexions klinischem Entwicklungsprogramm übereinstimmen, in dem die Patienten gemäß ihrer Altersklassen eingeschrieben wurden:

Altersstufe 0-5 Jahre

- Mortalität – Gesamtüberleben (Overall survival; OS)
- Morbidität – Invasives und nicht-invasives beatmungsfreies Überleben
- Morbidität - Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung

Altersstufe 6-12 Jahre

- Morbidität - Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Altersstufe 13-17 Jahre

- Morbidität - Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Altersstufe ≥ 18 Jahre

- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Datenquellen

Das klinische Studienprogramm für Asfotase alfa (AA) bestand zum Zeitpunkt der Einreichung bei der European Medicines Agency (EMA) aus vier klinischen Phase II Studien (n=71 Patienten) und einer klinischen Phase I Studie (n=6 Patienten); der Datenschnitt erfolgte am 22. November 2013. Nach der Einreichung wurden 31 weitere Patienten in die Studie ENB-010-10 eingeschlossen, wodurch die Gesamtzahl auf 102 Patienten zum Zeitpunkt eines weiteren Datenschnitts am 12. November 2014 stieg.

Die klinische Evidenz einschließlich der Subgruppenanalyse, die diesem Nutzendossier zugrunde liegt, basiert auf dem Datenschnitt, der auch für die EMA-Einreichung relevant war (22. November 2013). Zusätzlich wurden, nachdem aktuelle klinische Studienreports auf Basis des Datenschnitts vom 12. November 2014 verfügbar waren, alle Subgruppen-Analysen wiederholt und sämtliche Studien wurden hinsichtlich notwendiger Veränderungen in der Interpretation der Ergebnisse überprüft. Um volle Transparenz in diesem Dossier zu gewährleisten, legt Alexion die klinischen Studienreporte zum Zeitpunkt der Einreichung bei der EMA als auch die jüngsten CSRs vor. Ebenso wird eine integrierte Sicherheitsbemessung, die auf dem Datenschnitt vom 12. November 2014 beruht, beigefügt.

Die klinischen Studien des Asfotase alfa-Entwicklungsprogramms sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Tabelle 4-1: Abgeschlossene und laufende Studien des klinischen Studienprogramms für Asfotase alfa

AA Klinische Studien					
Eigenschaften	ENB-001-08 ^a	ENB-002-08 / ENB-003-08 ^b	ENB-010-10	ENB-006-09 / ENB-008-10 ^c	ENB-009-10
Studiendesign und Studienziele	Phase I multizentrisch, multinational open-label, Dosisescalation, Sicherheit und Effekt, PK, PD	Phase II multizentrisch, multinational, open-label, Einzelgruppe, Sicherheit und Effekt, PK, mit Extensionsphase	Phase II multizentrisch, multinational, open-label, Sicherheit und Effekt, PK	Phase II multizentrisch, multinational, open-label, Dosis-Vergleich, Parallele Zuordnung, historische Kontrolle, Sicherheit und Effekt, PK, PD, mit Extensionsphase	Phase II randomisiert, multizentrisch, multinational, open-label, Dosisspanne, zeitgleiche Kontrolle, Sicherheit und Effekt, PK
Status	Abgeschlossen	Abgeschlossen/ Laufend	Rekrutierend/ Laufend	Abgeschlossen/ Laufend	Laufend
Teilnehmerzahl	6	11/10	28 ^d	13/12	19
Alter bei Einschluss	24-58 Jahre	0.5-35 Monate	0-72 Monate	5-12 Jahre	13-66 Jahre
Abkürzungen: Pharmakodynamik (PD); Pharmakokinetik (PK).					
Quellen: (38–40)					
^a Die Studie ENB-001-08 war eine Phase 1 Studie und wurde nicht in die zusammengefassten Sicherheits- und Effektanalysen eingeschlossen; die Ergebnisse dieser Studie werden separat diskutiert. Vier der sechs Patienten aus Studie ENB-001-08 waren ebenso in der Studie ENB-009-10 eingeschrieben.					
^b Die Studie ENB-003-08 ist die Extensionsphase der Studie ENB-002-08. Die Patienten, die von der Vorgängerstudie in die Extensionsphase wechselten, wurden nur einfach gezählt.					
^c Die Studie ENB-008-10 ist die Extensionsphase der Studie ENB-006-09. Die Patienten, die von der Vorgängerstudie in die Extensionsphase wechselten, wurden nur einfach gezählt.					
^d Die Studie ENB-010-10 läuft und rekrutiert weiterhin Patienten.					

Zusätzlich wurden drei retrospektive, historische Studien zu Patienten mit perinataler/kindlicher und adoleszenter Hypophosphatasie durchgeführt (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Retrospektive, epidemiologische Studien des natürlichen Verlaufs bei Patienten mit Hypophosphatasie, die im Kindesalter beginnt (perinatal / infantil und adoleszent)

Beschreibung	ENB-011-10	ALX-HPP-502	ALX-HPP-502s
Studiendesign	Multizentrische, retrospektive Chart Review-Studie des natürlichen Verlaufs der Erkrankung bei Patienten mit perinatalem oder infantilem Beginn der HPP	Multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Studie mit Auswertung der Krankenakten zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP	Monozentrische, nicht-interventionelle, funktionelle Substudie der ALX-HPP-502 zum natürlichen Verlauf der HPP bei Patienten, die als historische Kontrollpopulation für die Studie ENB-006-09 ausgewählt wurden. Diese Studie beinhaltete ein Review und eine Bewertung von bestehenden Videos, die bei Routine-Verlaufsuntersuchungen erstellt wurden sowie eine Auswertung der bestehenden medizinischen Fallakten dieser Patienten.
Länder	Australien, Kanada, Deutschland, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA	USA, Kanada, Australien, Niederlande, Türkei, Großbritannien	USA
Patientenzahl	48	32	6
Alter bei Aufnahme in die Studie	Uneingeschränkt	Uneingeschränkt	Nicht anwendbar
Status	Abgeschlossen	Abgeschlossen	Abgeschlossen

Quellen: (38–40)

Die Studien ENB-011-10 (perinatale / infantile HPP) und ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s (juvenile HPP) dienen als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-10-10 von Strensiq®, da es keine alternativen Therapien gibt und ein Placebo-kontrollierter Vergleichsarm ethisch nicht vertretbar war.

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Strensiq® zur Behandlung von Patienten mit Hypophosphatasie (HPP) mit Beginn im Kindesalter herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien, die für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Asfotase alfa herangezogen wurden, waren mindestens Phase II-Studien und erfassten Patienten mit einer manifesten klinischen Diagnose der Hypophosphatasie (s. Tabelle 4-3). Zusätzlich musste jede Studie die Effektivität der Asfotase alfa-Therapie über mindestens 24 Monate messen, unter Einschluss einiger oder aller der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Überleben,

Atemfunktion, Biochemische Marker, Knochenmineralisation/Veränderungen am Skelett, körperliche Funktion/Behinderung, Schmerzempfinden und Lebensqualität. Schließlich umfassten die bewerteten Studien Patienten beiderlei Geschlechts und jeglichen ethnischen Hintergrunds und nahmen die Patienten innerhalb einer spezifisch adressierten Altersgruppe auf.

Studien, die zu kurz liefen oder die die Inklusionskriterien nicht erfüllten, wurden aus der Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens ausgeschlossen.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bemessung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Asfotase alfa

Inklusionskriterien	Exklusionskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Phase II- oder Phase III-Studie • Gesicherte klinische Diagnose der Hypophosphatasie • Beinhalten folgende altersspezifische Endpunkte, die eine Verbesserung unter Therapie messbar machen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überleben ○ Atemfunktion ○ Knochenmineralisation/Skelettveränderungen ○ Körperliche Funktion/Behinderung ○ Schmerzen ○ Lebensqualität • Patienten werden mit AA behandelt • Langzeitbehandlung mit AA • Altersspezifische Subgruppenbildung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 bis 5 Jahre ○ 6 bis 12 Jahre ○ 13 bis 17 Jahre ○ 18 Jahre und älter • Beide Geschlechter • Keine ethnische Restriktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase I-Studien • Keine Endpunkte zu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überleben ○ Atemfunktion ○ Knochenmineralisation/Skelettveränderungen ○ Körperliche Funktion/Behinderung ○ Schmerzen ○ Lebensqualität • Kurzzeitbehandlung mit AA, < 24 Wochen • Unterscheidung nach Geschlecht und Ethnizität • Patienten aller Altersgruppen zusammengefasst
Abkürzung: AA: Asfotase alfa; HPP: Hypophosphatasie.	

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise basiert auf dem Arbeitsblatt des Anhangs 4-F. Metaanalysen und/oder indirekte Vergleiche waren nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Hypophosphatasie ist eine sehr seltene Erkrankung und für die betroffenen Patienten besteht keine zugelassene Behandlungsoption. In Anbetracht der Seltenheit der HPP kann die Anzahl der Patienten, die im klinischen Studienprogramm für Asfotase alfa eingeschlossen

waren, als hoch gelten. In den klinischen Studien konnte der Nutzen von Asfotase alfa anhand von klinisch bedeutsamen, altersspezifischen Endpunkten nachgewiesen werden. Die Operationalisierung der klinischen Studienendpunkte war zufriedenstellend, obwohl die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung als hoch eingeschätzt wurde, was im inhärenten Verzerrungspotential von open-label Studien begründet liegt. Gleichwohl sprechen die Konsistenz der Ergebnisse quer durch die verschiedenen Studien und die robusten Sensitivitätsanalysen dafür, dass die beobachteten bzw. gemessenen Behandlungseffekte nicht zufällig generiert wurden.

Das klinische AA-Studienprogramm erfasste Patienten in verschiedenen Alterskategorien, wie in Abschnitt 4.2.1 dieses Dokuments ausgeführt. Die Zusammenfassung des Zusatznutzens wird dementsprechend für jede dieser Patientengruppen und in Einklang mit dem klinischen HPP-Phänotyp dargestellt.

Altersgruppe 0 bis 5 Jahre (Perinataler bzw. Infantiler Beginn der HPP)

Wie oben beschrieben wurden in dieser Altersgruppe vier Endpunkte gemessen, um den Zusatznutzen von AA nachzuweisen: Gesamtüberleben, Überleben ohne invasive Beatmung, Wachstum und Verbesserung der Knochenmineralisation. Die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 (beides nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studien) und die Studie ENB-011-10 (natürliche Verlaufsstudie) bemessen den medizinischen Wert von AA in dieser Altersgruppe.

Mortalität

Eine prä-spezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens von Patienten mit infantilem Beginn der HPP (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) zeigte im Vergleich mit unbehandelten Patienten einer historischen Kontrolle (ENB-011-10), dass die Behandlung mit Asfotase alfa das Gesamtüberleben substantiell verbesserte: nur vier von 37 behandelten Patienten (10,8%) starben im Vergleich zu 35 von 48 (72,9%) des unbehandelten Kollektivs während der Beobachtungsperiode ($p < 0,0001$). Die unbehandelten Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 270,5 Tagen, während das mediane Überleben bei den behandelten Patienten nicht messbar war, da mehr als die Hälfte der Patienten länger als die Zeitspanne bis zum Datenschnitt lebten. (12) Die Behandlung mit AA verbesserte das Überleben ohne invasive Beatmung ebenfalls substantiell im Vergleich mit dem unbehandelten historischen Kontrollkollektiv: nur vier von 25 behandelten Patienten (16,0%) benötigten eine invasive Beatmung im Vergleich zu 36 von 48 Patienten der Kontrolle (75%; $p < 0,0001$). (12)

Morbidität

Überleben ohne invasive und nicht-invasive Beatmung

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung sterben in dieser Altersgruppe HPP-Patienten, die beatmet wurden, nach einiger Zeit, weil die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung nicht behandelt werden kann. In der natürlichen Verlaufsstudie (ENB-011-10) benötigten 29 von 48 Patienten eine Atemunterstützung (60%). Von diesen 29 mussten 20 beatmet werden, davon

19 Patienten invasiv. (21) 19 der 20 beatmeten Patienten verstarben (95%). Im Gegensatz hierzu adressiert AA die zugrundeliegende Ursache für die Ateminsuffizienz und verbessert so die Atemfunktion und letztlich das Überleben. Eine Verbesserung der Atemfunktion bei AA-behandelten Kindern, die in der Baseline eine Atemunterstützung benötigten, verbunden mit der Knochenmineralisation konnte in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 bestätigt werden. 21 der 37 Patienten mit infantilem HPP-Beginn benötigten im Zeitraum vor Therapiebeginn eine Atemunterstützung mit AA. Von diesen 21 Patienten waren 14 Patienten an der Baseline atemunterstützt. Von diesen 14 lebensbedrohlich erkrankten Patienten starben drei Patienten und ein Patient verließ die Studie nach der ersten Infusion von AA aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Infusionsreaktion). Von den verbleibenden 10 Patienten konnten 7 erfolgreich von allen atemunterstützenden Maßnahmen entwöhnt werden und ein Patient konnte von einer bisherigen invasiven Maßnahme auf eine nicht-invasive Beatmung umgestellt werden. 2 Patienten benötigten bei der letzten Untersuchung weiterhin eine invasive Beatmung, wenngleich sich der benötigte Beatmungsdruck deutlich verringert hatte.

Zusätzlich zu den 14 mit AA behandelten Patienten, die an der Baseline eine Atemunterstützung benötigten, gab es sieben behandelte Patienten, bei denen die Atemunterstützung nach Baseline begonnen wurde. Von diesen Patienten starben zwei: ein Patient aufgrund einer Pneumonie nach 94 Tagen Behandlung und ein weiterer aufgrund von neurologischen Komplikationen der Hypophosphatasie nach 190 Behandlungswochen. Die übrigen fünf Patienten wurden allesamt erfolgreich von der Atemunterstützung entwöhnt. Die Unterstützung der Atmung in diesen Patienten war noch zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlungsperiode notwendig, noch bevor sich die Mineralisierung der Knochen, gemessen am RGI-C-Score, verbesserte. Ebenso waren die beobachteten bzw. gemessenen Verbesserungen des Atemstatus mit einer Verbesserung der Knochenmineralisation assoziiert bzw. ging diese der Verbesserung der Atemfunktion voraus.

Wachstumsverbesserung

Die mittleren und medianen Veränderungen der Z-Scores für die Körpergröße im Vergleich zur Baseline nahmen während der Behandlung mit AA zu. Dies bedeutete wichtige Verbesserungen des Wachstums relativ zur gesunden gleichaltrigen Peer Group, die sich bereits zum Zeitpunkt 48 Wochen nachweisen ließen. In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 war die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline 0,62 im Z-Score (Standardabweichung 1,168). In der Studie ENB-010-10 war die mittlere Abweichung 0,27 mit einer Standardabweichung von 0,916. In dieser Altersgruppe wuchsen die mittleren und medianen Veränderungen zu den Gewichts-Z-Scores an der Baseline beständig im Verlauf der AA-Therapie.

Verbesserung der Knochenmineralisation

Schließlich führte die Behandlung mit AA zu substantiellen Verbesserungen der Knochenmineralisation und –struktur, wie sich an der Abheilung der rachitischen Symptome (Normalisierung der Wachstumsplatte und der skelettalen Struktur) im Vergleich zur Baseline in beiden klinischen Studien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) zeigen ließ. Die behandelten Patienten zeigten einen schnellen Beginn der Verbesserung der Rachitisschwere und die substantielle Verbesserung wurde während der gesamten Behandlungsdauer beibehalten. In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigten sich die Verbesserungen in der Schwere der Rachitis, gemessen am RGI-C-Score, bereits nach 12 Wochen Therapiedauer (Mittelwert 0,83; min/max -1,00/2,00; p-Wert: 0,0313). Die Veränderungen blieben über die Studiendauer erhalten. Zum Zeitpunkt der Woche 48 hatten acht von neun Patienten (88,9%) einen RGI-C-Score von ≥ 2 (als Responder angesehen) und drei dieser acht Patienten erreichten den höchsten Wert von 3. Gleichgerichtet verbesserte sich der RSS-Score während der Behandlung (-0,85 zum Zeitpunkt Woche 12; -5,94 zum Zeitpunkt Woche 144), was auf eine laufende Verbesserung der rachitischen Symptome unter kontinuierlicher AA- Therapie hindeutete. Eine Verbesserung des RSS-Scores zeigte sich bereits zum Zeitpunkt Woche 24 (p-Wert: 0,0156; Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test).

Analoge Ergebnisse wurden in der Studie ENB-010-10 erzielt. Die mittleren RGI-C-Scores zeigten signifikante Verbesserungen im Schweregrad der Rachitis ($p < 0,0001$), beginnend mit Woche 12 mit steigenden RGI-C-Scores, die auf eine kontinuierliche Verbesserung unter der AA-Therapie hindeuteten. Damit konsistent wuchs während der Therapie der Anteil der Patienten mit höheren RGI-C-Scores (>1 , >2 , etc.). Ebenfalls tendierte die mittlere Abweichung vom Ausgangswert der RSS-Scores hin zu größeren Werten während der Behandlung, so dass von einer kontinuierlichen Verbesserung der Rachitis durch die AA-therapie ausgegangen werden kann.

Insgesamt führte die AA-Therapie bei den jungen Patienten zwischen 0 und 5 Lebensjahren zu einem erheblichen Zusatznutzen, wie die quantitative Evidenz der klinischen Studien zeigte. Patienten ohne Behandlung leiden an hohen Mortalitätsraten (50% der HPP-Patienten mit infantilem Beginn sterben), Atemkomplikationen bzw. Ateminsuffizienz, Krampfanfällen, Gedeihstörungen und Komplikationen der Skelettentwicklung aufgrund der Hypomineralisation der Knochen. (15,16,41)

Tabelle 4-4: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens je Endpunkt

Altersgruppe 0 – 5 Lebensjahre		
Endpunkt	Mortalität/Morbidität	Zusatznutzen
Gesamtüberleben	Mortalität	Erheblich
Überleben ohne Beatmung (invasive und nicht-invasiv)	Morbidität	Erheblich
Wachstum	Morbidität	Beträchtlich
Knochenmineralisation	Morbidität	Beträchtlich

Altersgruppe 6 bis 12 Jahre (Juveniler Beginn der Hypophosphatasie)

Die Effektivität der AA-Therapie wurde in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 gemessen. Die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine nicht-randomisierte nicht-vergleichende Studie. Die Studie beinhaltete eine Gruppe historischer Kontrollpatienten (n=16) aus einem historischen, natürlichen Verlaufskollektiv von HPP-Patienten von einem der Studienzentren. Diese 16 Patienten dienten als nicht-gleichzeitige Kontrollgruppe zum Vergleich der Schwere der Rachitis und des Wachstums mit den 13 behandelten Patienten. Zur Bestimmung des Zusatznutzens der AA-Therapie wurden Verbesserungen der Knochenmineralisation, des Wachstums, der Gangmobilität, des Schmerzes und der Behinderung herangezogen.

Morbidität

Verbesserungen der Knochenmineralisation

Die Behandlung mit AA führte zu signifikanten Verbesserungen der Knochenmineralisation. Diese wurden mithilfe der RGI-C- und der RSS-Scores gemessen. Die Verbesserung des Schweregrads der rachitischen Symptome war zu den Zeitpunkten Woche 24, 48 und 96 statistisch signifikant. Bereits zum Zeitpunkt Woche 24 zeigten die AA-behandelten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP statistisch signifikante Verbesserungen der Rachitisschwere im Vergleich zu unbehandelten historischen Kontrollen (gemessen am RGI-C-Score; $p=0,0007$, Wilcoxon Rangsummen-Test), die bis zum Zeitpunkt Woche 96 beibehalten wurden. Zum Zeitpunkt Woche 24 war der mediane Wert für die behandelten Patienten 2, was für eine „substantielle Abheilung“ der Rachitis spricht. Im Gegensatz hierzu war der mediane RGI-C-Wert der historischen Kontrollgruppe 0. Nach 24 Wochen AA-Therapie reduzierte sich die gemessene Dicke des Osteoids von 13,4 auf 9,3 μm , was einen Ersatz der unmineralisierten Knochenmatrix durch mineralisierte Matrix anzeigt. Dies ging einher mit einer Verminderung des Verhältnisses Osteoidvolumen zu Knochenvolumen, was das Produkt der Osteoiddicke und Osteoidoberfläche pro Knochenoberfläche darstellt. Konsistent mit einem systemischen Zuwachs von mineralisiertem Knochen ließen die Vergleiche der mittleren Veränderung des gesamten Mineralgehalts des Körpers zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert erkennen. Weiterhin verbesserte sich die mineralische Dichte, gemessen mittels DEXA, signifikant von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt im

Vergleich zum Ausgangswert. Insgesamt ist der festgestellte Zusatznutzen der langfristigen AA-Therapie hinsichtlich der Knochenmineralisation als erheblich einzuschätzen.

Wachstumsverbesserung

Verbesserungen im Wachstum ließen sich durch die langfristige AA-Therapie ebenfalls bei den untersuchten Patienten feststellen. Wie bei Kindern zu erwarten, nahmen mittleres und medianes Gewicht und Größe im Verlauf der Studie zu. Allerdings wurden die mittleren und medianen Veränderungen der Z-Scores vom Ausgangswert zunehmend positiver, was eine Verbesserung des Wachstums im Verhältnis zu gesunden, gleichaltrigen Kindern bedeutete. Die Veränderungen der Gewichts-Z-Scores waren über den gesamten Studienverlauf statistisch signifikant ($p < 0.05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) wie auch die Veränderungen der Körpergrößen-Z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert nach 72 Wochen Behandlungsdauer. Obwohl keine Kontrollen für die Größenmessung herangezogen wurden, spiegeln die Z-Scores die Anzahl der Standardabweichungen der Werte von den normalen alters- und geschlechtsgemachten Mittelwerten wider und die berechneten Verbesserungen unter langfristigem AA-Regime waren signifikant. Zusammengefasst wird der Zusatznutzen für das Größenwachstum als beträchtlich eingestuft.

Verbesserung von Mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Der 6-Minuten-Gang-Test (6MWT) wurde ausgewählt, um die Effekte von AA auf die klinische Funktionsfähigkeit einschätzen zu können. Dies insbesondere deshalb, weil die Einschränkung der Gehfähigkeit und die Gangart aufgrund der rachitischen Verformungen, der Muskelschwäche und des Schmerzes eine der klassischen klinischen Manifestationen der HPP darstellt. Obwohl er formal für die Evaluation von HPP-Patienten nicht validiert wurde, wurde der 6MWT in den vergangenen Jahren als primärer Endpunkt in einigen pivotalen Zulassungsstudien bei neuromuskulären Erkrankungen eingesetzt, bei denen charakteristische Einschränkungen der Gehfähigkeit vorliegen; so z.B. bei der Mukopolysaccharidose I (MPSI), der Mukopolysaccharidose II (MPSII), und dem Morbus Pompe. (42–44) Darüber hinaus wurde seine Reproduzierbarkeit, seine diskriminative Validität und seine Sensitivität in zahlreichen Studien mit jungen Kindern (4jährige und älter) mit Muskeldystrophie Duchenne dokumentiert. (45–48) Die Gehstrecke von AA-behandelten Patienten verlängerte sich von einem Mittelwert von 83,82 m zum Zeitpunkt Woche 12 auf 229,20 m zum Zeitpunkt Woche 120 im Vergleich zum Ausgangswert (Studie ENB-006-09/ENB-008-10). Diese Verbesserung war auf dem 5% Niveau während der gesamten Studie signifikant. Bemerkenswert ist, dass die Veränderung von 229,20 m zum Zeitpunkt Woche 120, die in dieser Studie beobachtet wurde, viel größer ist als die mittlere Veränderung, die über 52 Wochen in einer Auswahl von 22 gesunden Jungen im Alter von vier bis zwölf Jahren gemessen wurde (13 m). (45,46) Sie ist ebenfalls viel größer als die Verlängerung um die 28 bis 38 m, die in den pivotalen Studien für die o.g. MPSI-, MPSII- und Morbus Pompe-Kollektive gemessen wurde. (42–44) Diese Verbesserungen sind außerdem erheblich größer als die „minimal klinisch bedeutsamen Unterschiede (MCIDs)“, die mit dem 6-Minuten-Gang-Test bei kardialen und pulmonalen Krankheiten gemessen wurden und im Bereich von 24 bis 45 m lagen. (49–52) Um die Möglichkeit, dass die beobachteten Verbesserungen der

Gehstrecke allein auf der Reifung und dem Wachstum beruhen und nicht durch die Behandlung mit AA erreicht wurden, zu kontrollieren bzw. auszuschließen, wurden alle 6MWT-Ergebnisse in vorhergesagte %-Werte umgerechnet, d.h. dass die bei behandelten Patienten gemessenen Werte als der Prozentsatz der Werte ausgedrückt wurden, die von geschlechts-, alter- und größengematchten, gesunden Kindern erhalten wurden. Der mittlere vorhergesagte Prozentwert stieg signifikant vom Ausgangswert 59,06% auf 81,36% zum Zeitpunkt Woche 24, auf 84,18% zum Zeitpunkt Woche 48 und auf 82,78% zum Zeitpunkt Woche 96 (s. Clinical Study Report der Studie ENB-006-09/ENB-008-10). Neun Patienten hatten vorhergesagte prozentuale Ausgangswerte unter 80%, was typischerweise als die Norm-Untergrenze für das geschlechts-, alters- und größengematchte Vergleichskollektiv gilt. Alle neun Patienten übertrafen den 80% Schwellenwert für die Gehstrecke während der Behandlung mit AA, was für eine Normalisierung der Gehfähigkeit spricht, unabhängig vom Alter und von der Körpergröße. Dieses Ergebnis stimmt mit den beobachteten Verbesserungen der Knochengesundheit überein und deutet zudem auf behandlungsabhängige Verbesserungen der Muskelstärke und einer Verminderung des Schmerzes hin. Tatsächlich konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem RSS-Score und dem 6MWT in den Ausgangswerten und über die Zeit nachgewiesen werden ($r = -0.661$; $p < 0.0001$), was bedeutet, dass die Knochengesundheit positiv mit der Gehstrecke korreliert und dass Veränderungen der Knochengesundheit einen prädiktiven Wert für die Gehfähigkeit besitzen.

Wenn man berücksichtigt, dass die eingeschränkte Gehfähigkeit aufgrund skelettaler Abnormitäten und muskulärer Schwäche für die HPP typisch und von hoher Relevanz für die Patienten ist, kann erwartet werden, dass die beobachtete Verbesserung der Gehfähigkeit einen beträchtlichen Einfluss auf ihr Leben hat. Dies erlaubt ihnen, unabhängiger in ihrem täglichen Leben zu werden, Zuhause oder auch insgesamt darüber hinaus, sich mehr bei Spiel und Sport zu engagieren oder auch bei anderen sozialen Aktivitäten mit ihrer Familie oder in ihrer jeweiligen Altersgruppe.

Verbesserung von Schmerzen und Behinderung

Die funktionalen Zuwächse unter langfristiger AA-Therapie, die oben beschrieben wurden, führten zu einer nachhaltigen Verbesserung der Behinderung und des Schmerzes. Patienten dieser Altersgruppe zeigten Verringerungen des Ausgangswertes sowohl des CHAQ-Behinderungs-Scores (Verbesserungen bei täglichen Aufgaben wie Ankleiden, Kämmen, Nahrungsaufnahme, Aufstehen, Gehen) als auch der Schmerzwerte. Der mediane CHAQ-Score verringerte sich von 1,00 an der Baseline auf -0,50 zum Zeitpunkt Woche 24 ($p = 0,0068$). Gleichsinnig verringerte sich der CHAQ-Schmerzscore von 20,00 an der Baseline auf -12,00 zum Zeitpunkt Woche 24 ($p = 0,0818$). Die mediane Veränderung der kombinierten Gruppe war im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant zu den Zeitpunkten Woche 12 und Woche 48 bis 144 sowohl für den CHAQ-Behinderungs- als auch den Schmerz-Score. (53) Darüber hinaus übertrafen sowohl die mittleren als auch die medianen Veränderungswerte zur Baseline zu den Zeitpunkten der Wochen 24, 48 und 96 allesamt die publizierten minimal klinisch wichtigen Unterschiedswerte (MCID) für den

CHAQ (0,13). (54) Die Behandlung mit AA führt zu signifikanten Verbesserungen sowohl des Schmerzes als auch des Ausmaßes der Behinderung und zusammengefasst führt dies zu einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens per Endpunkt

Altersgruppe 6 – 12 Jahre		
Endpunkt	Mortalität/Morbidität	Zusatznutzen
Knochenmineralisation	Morbidität	Beträchtlich
Wachstum	Morbidität	Beträchtlich
Gang und Mobilität	Morbidität	Beträchtlich
Schmerz und Behinderung	Morbidität	Beträchtlich

Altersgruppe 13-17 Jahre (Juveniler Beginn der Hypophosphatasie)

In dieser Altersgruppe wurde die Effektivität der AA-Therapie mittels der Studie ENB-009-10 untersucht. Obwohl in dieser Studie Patienten im Alter von 13 bis 66 Jahren eingeschrieben waren, wurde eine Subgruppen-Analyse bei adoleszenten Patienten (13 bis 17 Jahre alt; N=6) und Erwachsenen (über 18 Jahre; N=13) durchgeführt. Während der ersten 24 Wochen war ENB-009-10 eine randomisiert kontrollierte zweiarmige Studie. Nach 24 Wochen wurde die Studie als nicht-randomisierte Kontrollstudie weitergeführt. Ähnlich wie in der Altersgruppe der 6- bis 12-jährigen wurde der Zusatznutzen der AA-Therapie anhand der Verbesserungen der Knochenmineralisation, des Wachstums, der Gehfähigkeit und der Mobilität sowie des Schmerzes und des Ausmaßes der Behinderung festgestellt.

Morbidität

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Der Effekt, den AA auf das Verhältnis Osteoidvolumen/Knochenvolumen (in%) und auf die Dicke des Osteoids hatte, wurde gemessen. Allerdings machen die kleine Gruppengröße zusammen mit der bemerkenswerten Variabilität der Ausgangswerte innerhalb und zwischen den Subgruppen eine Interpretation dieser Daten unmöglich. Drei Patienten wurden hinsichtlich der Schwere der rachitischen Symptome untersucht (RSS); ein Patient scheint unter der Therapie eine moderate Verbesserung des RSS-Scores erfahren zu haben. Sechs adoleszente Patienten wurden hinsichtlich des RGI-C untersucht. Hierbei zeigten sich keine Trends oder andere interpretierbare Ergebnisse. Schließlich wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße sowie der breiten Variabilität der DEXA-Werte auf eine statistische Analyse dieser Daten verzichtet, auch weil das Vorhandensein von Bruchfixationsmaterialien (z.B. Platten, Schrauben und Nägeln) die Ergebnisse verfälscht hätten. Somit wurden keine klaren Effekte auf die individuellen DEXA-Ergebnisse während der AA-Therapie beobachtet.

Eine Re-Analyse aller Daten der mineralischen Knochendichtemessung (BMD) für die Lendenwirbelsäule und für den gesamten Körper zeigte bei den Patienten unter 18 Jahren, nach Korrektur zweier Fehler in den DEXA-Ausgangswerten, eine statistisch signifikante

Steigerung in der Knochendichte der Lendenwirbelsäule nach 24, 48 und 96 Wochen Therapie (mittlere Abweichung [SD] vom Ausgangswert = 0.0424 [0.01770]; bzw. 0.1040 [0.05900] und 0.0790 [0.03132]). Allerdings gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den behandelten und unbehandelten Patienten zum Zeitpunkt Woche 24 für die Lendenwirbelsäule. Ebenso zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Ganzkörper-Werten. Patienten der zusammengefassten Behandlungsgruppe zeigten eine moderate, aber statistisch signifikante Verbesserung der Ausgangswerte beim Ganzkörper-BMD nach 96 Wochen Therapie (mittlere Veränderung [SD] vom Ausgangswert = 0.0337 [0.00666]). Diese Gruppe zeigte darüber hinaus Verbesserungen bei den Parametern Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Gleichwohl ist die Signifikanz dieser Beobachtungen aufgrund der kleinen Anzahl von Patienten und der Messung über die Zeit unklar.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Der Behinderungsgrad und der Schmerz wurden in dieser Altersgruppe mittels des LEFS gemessen. Da der mittlere und mediane LEFS-Score in der Kontrollgruppe zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) geringer als in der Interventionsgruppe war, ist eine Interpretation der erhobenen Daten nicht möglich.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie ENB-009-10 und der teilweise fehlenden statistischen Signifikanz der Studienergebnisse wird der Zusatznutzen für diese Altersgruppe als nicht quantifizierbar eingestuft.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens per Endpunkt

Altersgruppe 13 – 17 Jahre		
Endpunkt	Mortalität/Morbidität	Zusatznutzen
Knochenmineralisation	Morbidität	Nicht quantifizierbar
Wachstum	Morbidität	Nicht quantifizierbar
Gang und Mobilität	Morbidität	Nicht quantifizierbar
Schmerz und Behinderung	Morbidität	Nicht quantifizierbar

Altersgruppe ≥ 18 Jahre (ausschließlich mit Beginn der Hypophosphatasie im Kindesalter)

Ähnlich wie die Altersgruppe der 13- bis 17-jährigen wurde diese Gruppe mittels einer Subpopulationsanalyse der Ergebnisse der Studie ENB-009-10 untersucht. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurden in dieser Altersgruppe auf der Basis der Verbesserungen der Knochenmineralisation, der Gehfähigkeit und der Gesamt-Mobilität festgestellt. Die Kontrollgruppe umfasste nur drei Patienten, weshalb die Interpretation der Ergebnisse in der RCT-Periode der Studie in den ersten 24 Wochen schwierig ist.

Morbidität

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Die beobachtete Variabilität zum Ausgangszeitpunkt und während des Studienverlaufs verkomplizierte die Auswertung der Ergebnisse beim Osteoidvolumen/Knochenvolumen-Verhältnis und es konnte auch kein klarer Unterschied der Osteoiddicke zwischen Kontroll- und Interventionsgruppfestgestellt werden. Immerhin waren die mittleren Werte für die Osteoiddicke in der erwachsenen Subgruppe innerhalb normaler Grenzen, so dass die Ergebnisse letztlich nicht überraschten.

Eine Re-Analyse aller Daten der mineralischen Knochendichtemessung (BMD) für die Lendenwirbelsäule und für den gesamten Körper zeigte bei den Patienten über 18 Jahren, nach Korrektur zweier Fehler in den DEXA-Ausgangswerten, keine statistisch signifikante Steigerung in der mineralischen Knochendichte der Lendenwirbelsäule nach 24 Wochen Therapie. Patienten der zusammengefassten Behandlungsgruppe zeigten eine moderate, aber statistisch signifikante Verbesserung der Ausgangswerte beim Lendenwirbelsäulen-BMD nach 24 Wochen Therapie (mittlere Veränderung [SD] vom Ausgangswert = 0.0265 [0.02166]). Die Daten zum Ganzkörper-BMD ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Verbesserung von Mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Die Veränderungen zum Ausgangswert waren in der kombinierten Interventionsgruppe (n=10) nach 24 Wochen signifikant größer bei den Parametern Gehstrecke und % vorhergesagte Distanz im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (n=3). Die Verbesserungen im 6 MWT, die zu späteren Zeitpunkten festgestellt wurden, waren nicht signifikant.

Auf der Basis der methodischen Limitationen der Studie ENB-009-10 und dem Fehlen der statistischen Signifikanz werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Therapie mit AA in dieser Altersgruppe mit nicht quantifizierbar eingestuft.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unter den Umständen des „Orphan Drug“-Status und der EMA-Zulassung und im Einklang mit der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und dem Methodenpapier des IQWiG ist die minimale Einstufung für den Zusatznutzen von Asfotase alfa nicht quantifizierbar. Gleichwohl geht Alexion davon aus, dass die dargestellten Studienergebnisse und die vorhandene Evidenz eine deutlich höhere Einstufung des Zusatznutzens ermöglichen. Dies wird in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-7: Einschätzung des Zusatznutzens von AA bei Patienten mit kindlichem Beginn der HPP

AA Indikation		Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln Hypophosphatasie 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-abhängige Krampfanfälle.	
Gesamt	Patientenpopulation	Hypophosphatasie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter	
	Vergleichstherapie	Best Supportive Care (BSC)	
Nach Subpopulation	Patientenpopulation	Perinataler/Infantiler Beginn	Juveniler Beginn
	Vergleichstherapie	BSC	BSC
	Ausmaß des Zusatznutzens	Erheblich	Beträchtlich
	Belegstärke für den Zusatznutzen	Hinweis	Anhaltspunkt

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.

Insgesamt umfasste das klinische Programm für Strensiq®, das bei der EMA zur Zulassung eingereicht wurde, 71 Patienten im Alter von einem Tag bis 66 Jahren bei Therapiebeginn in den Studien. Aufgrund des großen medizinischen Bedarfs, der Schwere der Erkrankung und des Mortalitätsrisikos, der Gefahr irreversibler Schäden sowie der mangelnden Verfügbarkeit zugelassener Therapien wiesen alle Studien ein Open Label-Design auf und es gab keinen Placebo- oder Komparator-Kontrollarm. Wie in den nächsten Abschnitten weiter ausgeführt wird, wurden drei historische Verlaufsstudien mit unbehandelten Patienten, die für das Alter und den Schweregrad der Erkrankung abgeglichen wurden, herangezogen, um den Zusatznutzen für die behandelten Patienten in den Studien zu bewerten. (3–12)

Das Anwendungsgebiet für Strensiq® in Europa ist die Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Hypophosphatasie 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-abhängiger Krampfanfälle.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa (AA) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Hypophosphatasie (HPP) zu bewerten. (15,16,19,41,55–57) Die Bewertung basiert auf der Auswertung des therapeutischen Effektes von Strensiq® auf a priori definierte, altersspezifische, patientenrelevante Endpunkte.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Die Endpunkte wurden im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogrammes bewertet, welches aus einer Kombination aus einer randomisierten Open Label-Studie mit laufender Kontrollgruppe (ENB-009-10), drei nicht-randomisierten, unkontrollierten Open Label-Studien (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10) und drei retrospektiven Beobachtungsstudien zum natürlichen Verlauf der HPP (ENB-011-10, ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s) bestand. (3–11) Da es keinen angemessenen Komparator (sowie ethische Bedenken hinsichtlich der Gabe von Placebo bei einer schweren und potentiell tödlichen Erkrankung) gibt, wurde der therapeutische Effekt von Strensiq® im Vergleich zu unbehandelten historischen Kontrollgruppen gemessen. (9,12) Die Patienten in der historischen Kontrollgruppe erhielten eine nicht-kurative, unterstützende Behandlung, die der Baseline-Behandlung der Patienten in den klinischen Studien von Strensiq® ähnelte.

Allgemeine Beschreibung der HPP-Manifestationen

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,
- nicht-traumatische und/oder nicht-heilende Frakturen,
- Osteomalazie oder nicht ernährungsbedingte Rachitis,
- Hypotonie und Schwäche,
- Behinderungen und / oder Verzögerungen in der Entwicklung der Grobmotorik,

- chronischer lähmender Schmerz und
- Beeinträchtigung des Gangs, der Mobilität und daraus resultierender Bedarf an Gehhilfen.

Als Folge dieser Komorbiditäten müssen sich die Patienten teilweise wiederholt aufwendigen orthopädischen Operationen (mit interner oder externer Fixation bei Frakturen) unterziehen; Patienten mit infantilen Formen benötigen häufig Atemunterstützung, müssen chronische Schmerzmedikamente wie bspw. Opiate einnehmen und benötigen Gehhilfen. (15,16,18,19,22,33,34,41,56)

Bei HPP-Patienten im Alter von null bis fünf Jahren, die bereits Symptome vor dem 6. Lebensmonat zeigen, besteht zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (50-100%) aufgrund von respiratorischen Komplikationen. Diese Kinder benötigen häufig eine mechanische Atemunterstützung. (14–16) Bei Kindern im Alter von sechs bis 17 Jahren werden häufig Deformitäten des Skeletts wie bspw. Kyphose und Skoliose, Verzögerungen des Wachstums und Gebrechlichkeit aufgrund von Gedeihstörungen beobachtet. (15,16) Diese Patienten müssen sich manchmal korrektiven Operationen unterziehen, um die Deformitäten des Skeletts wie bspw. kraniale Fehlbildungen (Kraniosynostose) zu beheben. Das Klammern der Wachstumsfuge oder die Korrektur der Kniewinkel, um die Stabilität und Mobilität zu unterstützen, können weitere operative Maßnahmen sein. Weiterhin muss die Skoliose inkl. der Rippendeformitäten korrigiert werden, um die Atemfunktion zu erhalten. Häufig ist eine Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme mittels künstlicher Ernährung durch einen nasogastralen oder gastro-jejunalen Zugang erforderlich. (15,16,18,19,21,33–35,56)

Die folgende Tabelle fasst die klinischen Symptome und Anzeichen zusammen, an denen Patienten, die an einer schweren HPP leiden, betroffen sein können. Diese Patienten werden von einer Therapie mit Strensiq® profitieren.

Tabelle 4-8: Beschreibung der Patienten mit einer schweren HPP, die von Strensiq® profitieren werden

Altersgruppe 0-5 Jahre	Altersgruppe 6-17 Jahre	18 Jahre und älter
Klinische Symptome und Merkmale der HPP bei Patienten im Alter von 0-5 Jahren <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Schwere respiratorische Komplikationen, die Atemunterstützung benötigen ^a • Krampfanfälle • Erhöhter intrakranialer Druck, der neurochirurgisch korrigiert werden muss ^b • Hospitalisierungsbedarf auf der Intensivstation^c 	Nicht zutreffend.	
Klinische HPP-Symptome bei pädiatrischen Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Deformitäten des Skeletts (nicht ernährungsbedingte Rachitis), die chirurgische Korrekturen benötigen können ^b • Gedeihstörungen mit Wachstumsverzögerungen (meistens prä-pubertär) • Verzögerungen in der Entwicklung der Grobmotorik (meistens prä-pubertär) 		Nicht zutreffend.
Klinische Symptome und Merkmale der HPP über alle Altersgruppen <ul style="list-style-type: none"> • Nicht ernährungsbedingte Rachitis oder Osteomalazie • Hyperkalzämie und Nephrokalzinose • Nicht-traumatische, schlecht heilende Frakturen und damit verbundene orthopädische Operationen ^{d,e,f,g,h,i} • Schwäche mit eingeschränkter Mobilität und / oder dem Bedarf an Gehhilfen ⁱ • Lähmender Schmerz, der eine chronische Schmerzmedikation benötigt (oftmals mit Opiaten) ^{k,l} 		
^a Komplikationen bei der Atmung können zu Atemstillstand, pulmonaler Hypertonie und / oder chronischen Lungenerkrankungen führen. Die Patienten benötigen oftmals eine Tracheotomie oder eine Intubation für die mechanische Beatmung. Damit einhergehen Komplikationen wie bspw. Infektionen des Tracheostomas.		
^b Operative Korrekturen der Deformitäten des Skeletts wie bspw. kranialer Verformungen (aufgrund von Kraniosynostosen), das Klammern der Wachstumsfuge oder Korrekturen des Kniewinkels, um die Stabilität und Mobilität zu verbessern, Korrekturen der Skoliose sowie der Ersatz von Rippen, um die Atmung zu unterstützen.		
^c Das Leben der Patienten ist von häufigen und langen Krankenhausaufenthalten auf der Intensivstation geprägt. Die Unterstützung der lebenswichtigen Organfunktionen ist häufig mit Komplikationen wie Sepsis, Infektionen des Tracheostomas oder / und des Gastrostomas sowie Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der unterstützten Ernährung verbunden.		
^d Die Patienten benötigen oftmals eine künstliche Ernährung mittels eines gastralen, nasogastralen oder gastro-jejunalen Zugangs mit dem Risiko einer Lungenaspiration, Hyperglykämie und von elektrolytischen Veränderungen. Häufig treten Infektionen des Zugangs oder Verstopfungen des Schlauches oder Verschiebung desselbigen auf.		

^e Chirurgische Korrekturen zur Vermeidung des Todes sind notwendig.

^f Rezidivierende Frakturen (nicht-traumatisch), die durch eine verzögerte Heilung und die Notwendigkeit einer operativen Stabilisierung gekennzeichnet sind.

^g Patienten mit nicht heilenden Frakturen mit externen oder internen Fixateuren; Patienten mit verzögerter Entwicklung der Grobmotorik (einige Patienten können ihre Beine nicht mit Gewicht belasten); Patienten mit ausgeprägten Deformitäten oder Instabilitäten der Gelenke aufgrund von Rachitis; Patienten mit allgemeiner Schwäche aufgrund einer Muskelhypotonie oder aufgrund von Gedeihstörungen.

^h Hauptsächlich orthopädische Operationen (interne und externe Fixation)

ⁱ Bedarf an Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Einsatz von Gehhilfen (Verlust der Selbstständigkeit)

^k Aufgrund einer nicht progressiven Myopathie oder einer verminderten Funktionsfähigkeit der Gelenke wegen Schwellungen, Schmerzen oder Kontrakturen, ausgelöst durch wiederholte Operationen, oder aufgrund des Einsatzes externer Fixateure bei nicht heilenden Frakturen.

^l Gelenk-, Knochen- und Muskelschmerzen verhindern oftmals die Aktivitäten des täglichen Lebens und benötigen eine Dauertherapie.

Quellen: (3,14–35)

Indikation

Das Anwendungsgebiet für Strensiq® in Europa ist die Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Hypophosphatasie 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 Krampfanfälle. (58)

Patientenpopulation

Strensiq® ist zugelassen für die Behandlung von Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Gemäß der Produktinformationen von Strensiq® (58) und des EPAR (59) und der Tatsache, dass die HPP-Manifestationen altersspezifische und altersunspezifische Symptome umfassen, wird die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Strensiq® hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in vorab definierten Altersgruppen demonstriert.

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Asfotase alfa (Strensiq®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Hypophosphatasie. Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes, gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-

Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. (1–3) Asfotase alfa ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie (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 des Patienten vermieden. (3–12)

Das Medikament Asfotase alfa besteht aus seiner sterilen wässrigen Lösung mit einer Konzentration von 40 mg/ml Asfotase alfa, 25 mM Natriumphosphat, und 150 mM Natriumchlorid bei einem pH-Wert zwischen 7,2 und 7,6. Asfotase alfa wird in 2 ml Einmal-Durchstechflaschen aus Glas konfektioniert, die als Basis für die subkutane Injektion dienen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Asfotase alfa / kg Körpergewicht (KG) / Woche als subkutane Injektion. Dabei kann Asfotase alfa entweder sechs Mal pro Woche mit je 1mg / kg KG oder drei Mal mit je 2 mg / kg KG injiziert werden.

Vergleichstherapie

Bei Asfotase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Darüber hinaus existiert derzeit keine im Anwendungsgebiet zugelassene Therapie für die HPP. (13)

Die derzeitige Behandlung der Patienten mit HPP beschränkt sich auf die Kontrolle der Symptome und die Unterstützung der Körperfunktionen. Hierzu zählen u.a. Beatmung oder Atemunterstützung, das Management von Krampfanfällen, die Ernährung durch einen nasogastralen oder gastro-jejunalen Zugang, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur skelettaler Deformitäten und Frakturen, Gehhilfen zur Unterstützung der Mobilität und das Management von chronischen Schmerzen. (3,14–37)

Es gibt keinen angemessenen Komparator, der geeignet wäre, den Zusatznutzen von Asfotase alfa für Patienten mit HPP zu demonstrieren.

Obwohl kein spezifischer Komparator existiert, hat Alexion 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 der Gang, anhand von historischen Kontrollen, die für das Alter und den Schweregrad der Erkrankung gematcht wurden, nachgewiesen. (3–12)

Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in diesem Nutzendossier verwendet werden, um den Nutzen und Zusatznutzen von Asfotase alfa nachzuweisen. Diese Endpunkte werden für die jeweiligen Alterskategorien dargestellt, die mit den klinischen Studien und mit Alexions klinischem Entwicklungsprogramm übereinstimmen, in dem die Patienten gemäß ihrer Altersklassen eingeschrieben wurden:

Altersstufe 0-5 Jahre

- Mortalität – Gesamtüberleben (Overall survival; OS)
- Morbidität – Beatmungsfreies Überleben (invasive und nicht-invasive Beatmung)
- Morbidität – Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Biochemische Laborparameter (Surrogat): PPI-, PLP-Spiegel

Altersstufe 6-12 Jahre

- Morbidität - Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von motorischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Biochemische Laborparameter (Surrogat): PPI-, PLP-Spiegel

Altersstufe 13-17 Jahre

- Morbidität – Wachstumsverbesserung
- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
- Morbidität – Verbesserung von motorischer Funktion, Gang und Mobilität
- Morbidität – Verringerung von Schmerzen und Behinderung
- Biochemische Laborparameter (Surrogat): PPI-, PLP-Spiegel

Altersstufe ≥ 18 Jahre

- Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung

- Morbidität – Verbesserung von motorischer Funktion, Gang und Mobilität
- Biochemische Laborparameter (Surrogat): PPI-, PLP-Spiegel

Wie oben ausgeführt, hat Alexion ergänzend zu den Analysen, die in den Protokollen ausgeführt sind, noch weitere Analysen zum medizinischen Zusatznutzen durchgeführt, indem es mit Strensiq® behandelte Patienten mit unbehandelten Patienten aus historischen Kontrollgruppen (in Populationen, in denen die entsprechenden Daten erhoben worden sind) verglich. Dies erscheint vor dem Hintergrund des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Umstand, dass keine geeignete Vergleichstherapie verfügbar ist, als adäquater Ansatz. Die spezifischen Endpunkte zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens sind die Folgenden:

- Altersgruppe 0-5 Jahre
 - Mortalität – Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
 - Morbidität – Überleben ohne invasive Beatmung
- Altersgruppe 6-12 Jahre
 - Morbidität – Wachstumsverbesserung
 - Morbidität – Verbesserung der Knochenmineralisierung
 - Morbidität – Verbesserung von motorischer Funktion, Gang und Mobilität

Alle anderen Bewertungen zur Wirksamkeit oder zum Behandlungseffekt wurden auf Basis der Veränderung zur Baseline für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt, wie in dem Abschnitt zu den Studienergebnissen ausgeführt.

Randomisiert kontrollierte Studien sind der methodische Goldstandard bei der Erbringung von Evidenz für einen Behandlungseffekt. Nichtsdestotrotz wurde der Ansatz der historischen Vergleiche jüngst auch in anderen Orphan- und Nicht-Orphan-Indikationen angewendet und wurde als valides Bewertungsinstrument unter unsicheren Bedingungen akzeptiert. (60–63) Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es unmöglich oder ethisch nicht vertretbar ist, Patienten in einen Kontrollarm zu rekrutieren. Dem IQWiG-Methodenpapier lässt sich dazu folgendes entnehmen: *„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 Patientenverläufe) möglich und bewertbar.“* (64) Vor dem Hintergrund des großen therapeutischen Bedarfs bei HPP, der schwerwiegenden Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken, der Gefahr irreversibler Schäden sowie der fehlenden Verfügbarkeit geeigneter Behandlungsalternativen, wurden keine Kontrollarme mit Placebo oder aktiven Komparatoren in die Studien integriert.

Der Einsatz historischer Vergleiche birgt das Risiko bzw. die Befürchtungen von Fehlern 1. Grades, bei denen ein Behandlungseffekt identifiziert wird, der in Wirklichkeit nicht existiert. Die folgenden Maßnahmen können diese Befürchtungen minimieren:

- Auswahl der Kontrollgruppen aus vorherigen randomisierten Kontrollstudien,
- Bereitstellung von Evidenz, die die Aussage unterstützt, dass sich der Standard der medizinischen Versorgung und der Diagnostik in dem Zeitraum zwischen dem historischen Vergleich und der aktuellen Studie nicht geändert hat (die Auswahl von Patienten aus ähnlichen Alterskohorten hilft dabei), folglich sollten die Vergleichsdaten zeitlich so dicht wie möglich an den Daten der behandelten Patienten liegen,
- Sicherstellung, dass die Patienten in der Kontrollgruppe ähnliche prognostische Faktoren haben wie die Patienten in der Studie, so dass sich die Patienten in Bezug auf prognostische Variablen bezüglich der Krankheitsvariabilität möglichst ähnlich sind,
- Auswahl von Endpunkten, die schwer zu verzerren sind, wie bspw. nicht umstrittene Ereignisse, die normalerweise präzise ermittelt werden (Mortalität, Einsatz mechanischer Beatmung, Frakturen, operative Eingriffe, Wachstums-Z-Scores usw.),
- Gewährleistung, dass höchstens minimale Unterschiede in der Bewertung von Endpunkten im Zeitverlauf auftreten,
- Auswahl der Kontrollgruppen aus mehr als einem klinischen Setting (z. B. geographisch), um eine möglichst breite Basis für die historischen Daten zu gewährleisten,
- Aufzeigen einer großen Effektgröße zwischen der historischen Kontrollgruppe und der aktuellen Studie in der Form, dass jegliches Auftreten eines Fehlers 1. Grades zur Negierung des beobachteten Effekts quasi ausgeschlossen ist.

Jeder dieser Ansätze den Bias zu minimieren, wird in dem Abschnitt diskutiert, in dem der Zusatznutzen von Strensiq® gegenüber der historischen Kontrollgruppe in der Behandlung von HPP vorgestellt wird.

Studientypen

Die folgenden Studientypen waren in dem Strensiq® – Entwicklungsprogramm enthalten und liefern die Daten für die Bewertung des Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens.

- Multizentrische, nicht randomisierte, nicht vergleichende, Open-Label Studien ENB-002-08 (abgeschlossen) und ihre Verlängerungen ENB-003-08 (laufend) und die Studie ENB-010-10 (laufend);

- Multizentrische, nicht randomisierte, Open-Label Studien mit Parallelgruppen und Verlaufskontrollen ENB-006-09 (abgeschlossen) und die Verlängerung ENB-008-10 (laufend);
- Multizentrische, multinationale, randomisierte, Open-Label-Dosisfindungsstudie mit laufender Kontrolle ENB-009-10 (laufend);
- Eine retrospektive, nicht interventionelle, epidemiologische Verlaufsstudie ENB-011-10 (abgeschlossen)
- Eine retrospektive, nicht interventionelle, epidemiologische Verlaufsstudie ALX-HPP-502 (abgeschlossen) und ihre Sub-Studie ALX-HPP-502s (abgeschlossen)
- Eine kurze 30-Tage Sicherheits-, Verträglichkeits- und Pharmakokinetik-Studie ENB-001-08 (abgeschlossen), die allerdings nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurde.

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 des Orphan Drugs Asfotase alfa auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Studien, die für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Asfotase alfa herangezogen wurden, waren mindestens Phase II-Studien und erfassten Patienten mit einer manifesten klinischen Diagnose der Hypophosphatasie (s. Tabelle 4-3). Zusätzlich musste jede Studie die Effektivität der Asfotase alfa-Therapie über mindestens 24 Wochen messen, unter Einschluss einiger oder aller der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Überleben, Atemfunktion, biochemische Marker, Veränderungen der Knochenmineralisation / skelettale Veränderungen, physische Funktionsfähigkeit / Behinderung, Schmerzempfinden und Lebensqualität. Schließlich umfassten die bewerteten Studien Patienten beiderlei Geschlechts und jeglichen ethnischen Hintergrunds und nahmen die Patienten innerhalb einer spezifisch adressierten Altersgruppe auf.

Studien, die zu kurz liefen oder die die Inklusionskriterien nicht erfüllten, wurden aus der Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens ausgeschlossen.

Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bemessung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Asfotase alfa

Inklusionskriterien	Exklusionskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Phase II- oder Phase III-Studie • Gesicherte klinische Diagnose der Hypophosphatasie • Beinhalten folgende altersspezifische Endpunkte, die eine Verbesserung unter Therapie messbar machen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überleben ○ Atemfunktion ○ Knochenmineralisation / Veränderungen des Skeletts ○ Physische Funktionsfähigkeit / Behinderung ○ Schmerzen ○ Lebensqualität • Patienten werden mit AA behandelt • Langzeitbehandlung mit AA • Altersspezifische Subgruppenbildung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 bis 5 Jahre ○ 6 bis 12 Jahre ○ 13 bis 17 Jahre ○ 18 Jahre und älter • Beide Geschlechter • Keine ethnische Restriktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase I-Studien • Keine Endpunkte zu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überleben oder ○ Atemfunktion oder ○ Knochenmineralisation/Skelettveränderungen oder ○ Körperliche Funktion/Behinderung oder ○ Schmerzen oder ○ Lebensqualität • Kurzzeitbehandlung mit AA, < 24 Wochen • Unterscheidung nach Geschlecht und Ethnizität • Patienten aller Altersgruppen zusammengefasst

Abkürzung: AA: Asfotase alfa; HPP: Hypophosphatasie.

Auf Grund der zu erwartenden geringen Studienzahl mit Asfotase alfa wurden keine weiteren Einschränkungen der Inklusionskriterien vorgenommen.

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.

Bei Strensiq[®] handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, die dazu dienen sollte, die Markteinführung AAs sowohl in England als auch in Deutschland zu unterstützen. Das Suchprotokoll umfasste eine breite Spanne von bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und anderen Quellen, um einerseits sicherstellen zu können, dass jede potenziell relevante Evidenz des Orphan Drugs AA zur Behandlung der seltenen Erkrankung HPP erfasst wurde, und andererseits, um den Anforderungen von NICE und G-BA zu genügen. Der initiale SLR Bericht mit dem Zeitpunkt Mai 2015 (65) musste nach Ablauf des 3 monatigen Zeitfensters des G-BA aktualisiert werden. Somit wurde die Literaturrecherche im Zeitraum 28. bis 30. Juli 2015 wiederholt (SLR Berichtsdatum: August 2015). (66) Mit ihr konnte weitere Evidenz identifiziert werden, welche auch in den aktualisierten SLR Bericht aufgenommen wurde. Der Zeitpunkt der Literaturrecherche, um die Tabellen im Anhang 4-A und Anhang 4-B auszufüllen, weicht vom Datum der aktualisierten Literaturrecherche nochmals ab und wurde am 13. August 2015 durchgeführt. Nach Maßgabe der Dossievorlage des G-BA wurde bei der Aktualisierung der Literaturrecherche auf einige wenige Quellen verzichtet und die Suche auf die Datenbanken EMBASE und MEDLINE über die Suchoberfläche ProQuest sowie in der Cochrane Library über die Suchoberfläche Wiley begrenzt.

Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit AA, die in Abschnitt 4.3 dargestellt sind sowie der Identifikation von Daten, die Aussagen über die epidemiologische Situation in Deutschland zulassen und in Modul 3.2.3 aufgeführt sind.

Für jede Datenbank wurden die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A sowie im Protokoll der systematischen Literaturrecherche (SLR) und im Abschlussbericht (65,66) beschrieben 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 und der Sprache vorgenommen. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A.

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](http://www.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 Unternehmen 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 Anhang 4-B 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](http://www.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 Asfotase alfa durchsucht. Die Suche in den Studienregistern fand am 28. Juli 2015 statt.

Als Schlagwort wurde „asfotase alfa“ entsprechend den Eingabemöglichkeiten der Plattformen verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Es erfolgte eine Anpassung der Suchstrategien an die durchsuchten Plattformen. Diese sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Im Rahmen der Zulassungsstudien für Strensiq® wurden keine prospektiv vergleichenden Studien durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine ZVT benannt werden. Es erfolgte daher keine Suche nach Studien zur ZVT in den einzelnen Studienregistern.

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.

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde zunächst von einem Reviewer auf ihre Relevanz hin überprüft. In diesem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, wie Tier- oder In-vitro-Studien. In Fällen, in denen Unsicherheit über die Relevanz einer Publikation vorherrschte, wurde diese zunächst beibehalten.

Die nachfolgende Selektion aus dem Ergebnis der Recherchen wurde von zwei Reviewern auf Basis der Informationen in Titel und Abstract unabhängig voneinander vorgenommen. Hierbei wurde über die Relevanz auf Basis der Eignungskriterien, welche im offiziellen Suchprotokoll festgelegt wurden, entschieden. Mit den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-9) wurde von Beginn an ein Prüfraster entwickelt, welches auf die einzelnen Abstracts und Zitate der Studien und Publikationen angewendet wurde. In den Fällen, in denen die Eignung sichergestellt oder aber unsicher war, wurde der Volltext oder der Gesamteintrag zur weiteren Betrachtung abgefragt. Ein Konsens bei voneinander abweichenden Meinungen im Selektionsprozess wurde durch Diskussion oder durch Einbeziehung einer dritten Person herbeigeführt.

Die Volltexte und Gesamteinträge wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Eignung geprüft. Der Vollständigkeit halber wurden ebenso die Bibliographien der identifizierten und relevanten Publikationen und Konferenzbeiträge manuell überprüft. Jedwede Meinungsverschiedenheiten über die Relevanz eines Papers wurden durch Diskussion oder die Beteiligung einer dritten Person gelöst.

Weiterführende Informationen wurden im Bericht der systematischen Literaturrecherche (SLR) festgehalten. (66)

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.

Der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist daher nicht erforderlich. Dennoch wird zur Bewertung der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt, um die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Zulassung zugrunde liegenden Studien abzuschätzen. Das Verzerrungspotential wurde lediglich für diejenigen Endpunkte analysiert, die tatsächlich bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA berücksichtigt werden.

Randomisiert kontrollierte Studien

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

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte:
 - Begleitbehandlungen
 - Transparenz des Patientenflusses
 - Qualität von Interimsanalysen

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips

- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Aspekte:
 - Prüfung auf Datenkonsistenz
 - Prüfung auf Plausibilität der Angaben
 - Angemessenheit der statistischen Verfahren

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. 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 Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Weitere Untersuchungen

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ ENB-008-10, ENB-009-10 (post 24 Wochen-Phase), ENB-011-10, ALX-HPP-502 und ALX-HPP-502s um nicht vergleichende Studien handelt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Ergebnissicherheit

Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

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 Studien im klinischen Entwicklungsprogramm von AA waren größtenteils nicht randomisierte Studien. Bei der Studie ENB-009-10 handelte es sich ausschließlich während der ersten 24 Wochen um eine randomisiert kontrollierte Studie. Nach Abschluss der 24 Wochen war ENB-009-10 eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Alle klinischen Studien von AA (inklusive der Post-24-Wochen-Phase von ENB-009-10) werden als nicht randomisierte Studien in Abschnitt 4.3.2.3 dieses Dossiers vorgestellt. Für die Darstellung wurde der TREND-Standard herangezogen. (67)

Nachfolgend werden die entsprechenden Items aufgelistet, die genutzt wurden, um das Design und die Methodik der jeweiligen Studie zu erläutern:

- Titel
- Methoden (Studienpatienten, Intervention, Ziele, Ergebnisse, Stichprobengröße und statistische Methoden, wie jeweils anwendbar)
- Ein Patienten-Flussdiagramm wurde für jede Studie entwickelt, um den Patientenfluss durch die jeweiligen Studienabschnitte zu visualisieren (Patienten-Screening, Einschreibung, Behandlung, Abschluss des Studienabschnitts und Abbruch)
- Baseline –Demographien und klinische Baseline-Charakteristika der Patienten

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.

- Studienergebnisse nach Endpunkten (inklusive der Anzahl an Patienten, die an jeder Datenpunktanalyse teilgenommen haben)
- Diskussion der Ergebnisse für alle Endpunkte (primär, sekundär und exploratorisch) und Adressierung der jeweiligen Signifikanz
- Diskussion der wichtigen unerwünschten Ereignisse
- Abschließende Interpretation der Ergebnisse und deren allgemeine Ausweitung

Die ersten 24 Wochen der Studie ENB-009-10 werden in Abschnitt 4.3.1 als RCT aufgeführt. Dieser Teil der Studie wird gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 vorgestellt. (68) Demnach wird die Aufteilung der Patienten auf die verschiedenen Studienarme mit den entsprechenden Interventionen, möglichen Studienabbrüche, Baseline-Informationen der Studienpopulation (demographisch und klinisch), Studiendesign, Inklusions- und Exklusionskriterien sowie Präsentation und Diskussion der Ergebnisse für die relevanten Endpunkte dargestellt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wird bereitgestellt.

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 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.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der zu untersuchenden Patientenpopulation werden folgende Patientencharakteristika betrachtet:

- Alter bei Studienbeginn
- Alter bei Symptombeginn
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe

Patientenrelevante Endpunkte

Ein studienübergreifender Vergleich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Strensiq® ist unten dargestellt (Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11) 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 4-10: Studien mit perinataler / infantiler HPP

Nutzenkategorie	Patienten-relevanter Endpunkt	Operationalisierung	ENB-002-08 / ENB-003-08	ENB-010-10
Mortalität	Overall Survival (OS)	Vergleichende Analyse mit gematchten unbehandelten Patienten einer historischen Kontroll-Kohorte	Ja	Ja
Morbidität	Überleben ohne invasive Beatmung	Vergleichende Analyse mit gematchten unbehandelten Patienten einer historischen Kontroll-Kohorte	Ja	Ja
Morbidität	Wachstumsverbesserung	Wachstums-Z-Scores (Größe, Gewicht)	Ja	Ja
Morbidität	Verbesserung der Knochenmineralisierung	RGI-C und RSS, biochemische Laborparameter (PPi-, PLP-Level)	Ja	Ja

Tabelle 4-11: Studien in anderen HPP-Populationen

Nutzenkategorie	Patienten-relevanter Endpunkt	Operationalisierung	ENB-006-09 / ENB-008-10 (Juveniler-HPP-Beginn)	ENB-009-10 (Pädiatrischer HPP-Beginn und Beginn im Erwachsenenalter)
Morbidität	Verringerung von Schmerzen und Behinderung	CHAQ, PODCI, LEFS, BPI-SF	CHAQ und PODCI	LEFS und BPI-SF
Morbidität	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität	6 MWT, HHD, BOT-2, POMA-G & MPOMA-G	6 MWT, HHD, BOT-2 (POMA-G & MPOMA-G ^a)	6 MWT, HHD, BOT-2
Morbidität	Wachstums-verbesserung	Wachstums-Z-Scores (Größe, Gewicht)	Ja	Ja
Morbidität	Verbesserung der Knochen-mineralisierung	RGI-C, RSS, DEXA & Knochenbiopsie, biochemische Laborparameter (PPi-, PLP-Level)	Alle	Alle
a: POMA-G und MPOMA-G wurden nicht prospektiv in den Studien bewertet. Sie wurden post-hoc ausgewertet, indem gematchte Patienten aus der Studie ENB-006-09/008-10 mit der Kontrollgruppe aus ALX-HPP-502s verglichen wurden.				

Begründung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung je Endpunkt

Gesamtüberleben / Overall Survival

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.

Bei HPP-Patienten im Alter von null bis fünf Jahren besteht insgesamt ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko. (14–16) In den am schwersten betroffenen Patienten reicht die Mortalität von 50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr. (14,15,69) Aufgrund dieser schlechten

Gesamtprognose ist das Heranziehen der Gesamtüberlebensrate im Indikationsgebiet ein äußerst verlässlicher Parameter, um die Wirksamkeit von Strensiq® zu demonstrieren.

Die Haupt-Todesursachen bei an HPP-erkrankten Kleinkindern sind Atemstillstand oder Komplikationen der Atemwege, wie bspw. eine Pneumonie. Ein Indikator für den Schweregrad der HPP sind vor allem Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle. Alle Kinder in der Studie ENB-002-08 / ENB-003-08 wiesen mindestens eines dieser Charakteristika bei Baseline auf und wurden mit ähnlichen Patienten (bzgl. Demographie, Baseline-Daten und HPP-spezifischer medizinischer Vorgeschichte) aus der Studie ENB-010-10 zusammengelegt und anschließend mit unbehandelten Patienten aus der natürlichen Verlaufsstudie ENB-011-10 in Hinblick auf Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung 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 ähnliche Therapie. Dies sollte die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Behandlungsstandards minimieren.

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.

Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)

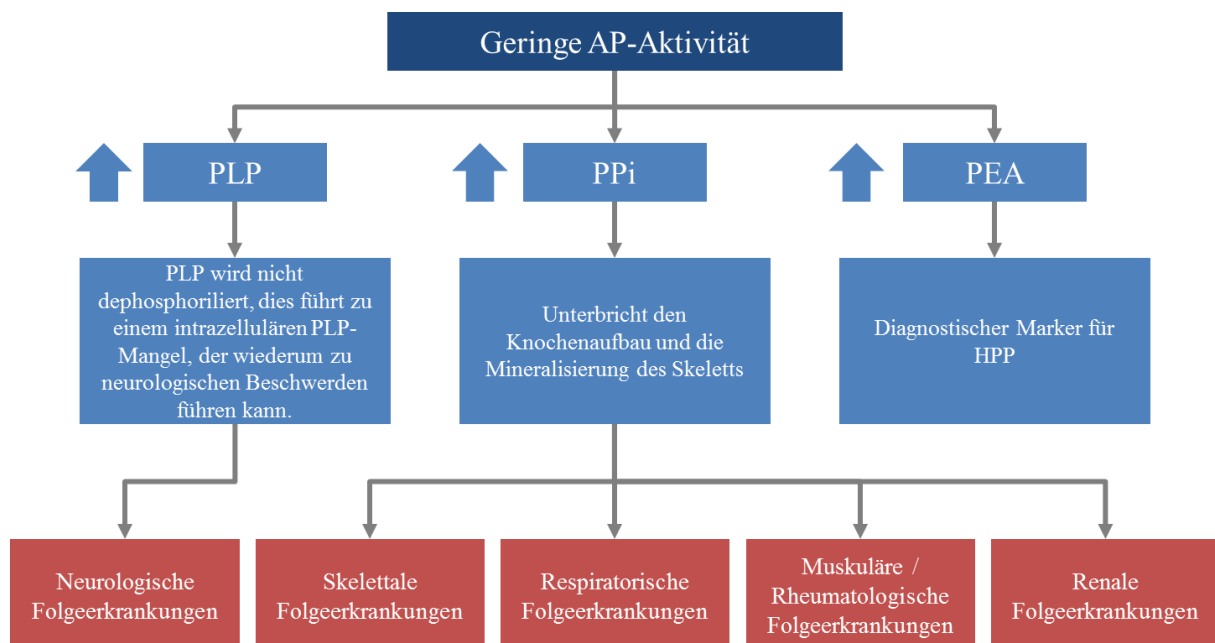
Kinder mit perinataler/infantiler HPP haben das erste Krankheitssymptom *in utero* oder im Alter von bis zu sechs Monaten. Wie bereits oben ausgeführt, leiden diese Kinder zum Teil unter hartnäckigen Erstickungsanfällen und schweren Komplikationen der Atemwege, die zu einer geschätzten Mortalität von 50 % bis 100 % innerhalb von 12 Monaten führen. (14,15,41,69) Eine extrem schlechte Mineralisierung des Brustkorbs und der Wirbelsäule ist bei vielen Säuglingen und Kleinkindern mit perinataler / infantiler HPP charakteristisch. (3,15,16,21,41) Diese Kinder 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. (15,21) Folglich stellt das Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) einen für diese Patienten relevanten Endpunkt dar. Auch im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde der Endpunkt in dieser Patientenpopulation als prinzipiell patientenrelevant erachtet. (12,21,70)

Das IVFS wird in Studien als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Beginn einer invasiven Beatmung aus jeglicher Ursache operationalisiert. In die Analyse wurden Patienten aus den Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 sowie ENB-010-10, die bei Baseline keine Beatmung benötigten, einbezogen und mit gematchten Patienten aus der unbehandelten Kontrollgruppe (ENB-011-10) verglichen.

Verbesserung der Knochenmineralisierung

Bei Patienten mit HPP verursachen zum Funktionsverlust führende Mutationen des gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase-Gens (TNSALP) eine mangelnde enzymatische TNSALP-Aktivität, die zu einer Akkumulation seiner bekannten Substrate führt: anorganisches Pyrophosphat (PPi), Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) und Phosphoethanolamin, was eine mangelhafte Knochenmineralisierung und ein Ungleichgewicht des Kalzium- (Ca) und Phosphat- (P) Stoffwechsels zur Folge hat. (15,19,41,55–57,71) Hohe extrazelluläre Konzentrationen von PPi binden an HA-Kristalle, wodurch die Knochenmineralisierung gehemmt und die Knochenhomöostase gestört wird und bei Säuglingen und Kindern Rachitis sowie bei Patienten aller Altersgruppen Osteomalazie ausgelöst wird. Eine Dysregulation von PLP, der Hauptform des zirkulierenden Vitamins B₆, wurde mit Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen bei den am stärksten betroffenen Patienten in Verbindung gebracht. (14–16,23,26,41)

Abbildung 4-1: Biochemische Auswirkungen von TNSALP



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

Quelle: Alexion

Wie bereits erwähnt, ist die Haupttodesursache bei HPP-Patienten ein Atemstillstand, da die Skelettstruktur des Brustkorbs nicht ausreichend gut mineralisiert ist, um die lebenserhaltende Atmung zu unterstützen. Wird die Knochenmineralisierung verbessert, verbessern sich auch die Skelettstruktur und –stärke, was wiederum zu einer Verbesserung der Atemfunktion und des Überlebens 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 mittels einer Beckenkammbiopsie, einer Messung der Knochenmineraldichte (BMD) via DEXA sowie anhand von Röntgenbilddauswertungen mit RGI-C- und RSS-Scores analysiert. Weiterhin wurden die PPI- und PLP-Substratkonzentrationen aufgenommen. Wie oben beschrieben sind diese Parameter eine Folge der mangelnden TNSALP-Aktivität und stehen somit in mittelbarem Zusammenhang mit einer mangelhaften Knochenmineralisierung. PPI- und PLP- Werte müssen als Surrogatparameter betrachtet werden.

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 bei Studie ENB-006-09 / ENB-008-10 sowie zum Zeitpunkt Screening / Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 oder 48 in Studie ENB-009-10 durchgeführt. Die Ergebnisse der Baseline Knochenbiopsien 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 histologischen Untersuchungen der Strensiq®-Behandlung (Osteoid Stärke und Volumen) zum Zeitpunkt Woche 24 oder 48 verglichen. Wenn möglich, wurden die histomorphometrischen Werte der HPP-Patienten mit denen gesunder Menschen gleichen Alters verglichen. (72,73) 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.

Die **Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)** ist eine verbreitete Methode, um in der klinischen Praxis den Mineralgehalt im Skelett zu bestimmen (Knochenmineralgehalt und –dichte). (72,73) Die Auswertungen zu Knochenmineralgehalt (BMC) und –dichte (BMD) können wichtige Erkenntnisse zum Einfluss von Strensiq® auf das Knochengewebe bei HPP-Patienten liefern. In den Studien ENB-006-09 / ENB-008-10 und ENB-009-10 wurden BMC und BMD der Hüfte, Lendenwirbelsäule und des gesamten Skeletts zum Zeitpunkt Baseline sowie je nach Studie zu verschiedenen anderen Zeitpunkten während der Enzymersatztherapie mit Strensiq® mittels DEXA gemessen.

Die Ratingskala **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. Dazu zählen:

- Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,

- Sichtbare Erweiterungen der Epiphysenfugen,
- Metaphysäre Auftreibung,
- Strahlendurchlässigkeit und eine ungleichmäßige Osteosklerose,
- Verändertes Verhältnis der mittleren diaphysischer Kortex – zu – Knochen-Dicke,
- Dünne und grazile Knochen,
- Fehlende Knochen sowie
- Knochenbrüche.

Ein Expertenpanel hat die oben aufgeführten HPP-Charakteristika als die wichtigsten röntgenologischen Eigenschaften zur Beurteilung einer HPP-Erkrankung identifiziert und die RGI-C-Skala einvernehmlich entwickelt. Im Gegensatz zum RSS-Bewertungsmaßstab 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 sieben stufige Ordinalskala, die die Veränderungen der HPP assoziierten Rachitis zu Studienbeginn auf einer Skala von -3 bis +3 misst, ohne dabei die Krankheitsschwere zu berücksichtigen. Die Werte sagen dabei folgendes aus:

- -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 röntgenologischer Bilder mittels der RGI-C-Skala bei Patienten zum Zeitpunkt Baseline und unter Strensiq® - Therapie war primärer Endpunkt der pivotalen Zulassungsstudien. Röntgenaufnahmen des Brustkorbes, beider Handgelenke und 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) wurde für jede Bewertung der Röntgenbilder als Gesamtergebnis berichtet. Die RGI-C Beurteilung zeigt eine gute Intra- und Interrater-Reliabilität.

Die **RSS** wurde ursprünglich von Thatcher 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 HPP) sowie des betroffenen Anteils der Wachstumsplatte entwickelt. (74) Die RSS ist als Ergänzung zur RGI-C-Skala zu sehen, da es sich um zwei unabhängige radiologische Bewertungsinstrumente handelt, die den Krankheitsverlauf im Zeitablauf erfassen können. Während die RSS für die ernährungsbedingte Rachitis validiert ist, ist die RGI-C-Skala speziell für die Manifestationen der HPP entwickelt worden. (74) Der Hauptunterschied zwischen beiden Skalen ist, dass sich die RSS einerseits nur auf das Ausfransen und die Becherung an Knien und Handgelenken fokussiert, und es sich andererseits hierbei um eine absolute Skala handelt. Ein Wert von 10 bedeutet eine schwere Rachitis, während der Wert 0 keinen Nachweis von Verschleiß aussagt. Ein unabhängiger Experte hat die Röntgenbilder sämtlicher Patienten ausgewertet und die RSS-Bewertung vorgenommen. Sowohl der Gutachter als auch die Patientendaten waren zum Bewertungszeitpunkt verblindet.

Die beiden Skalen RGI-C und RSS verhalten sich komplementär zueinander: der RGI-C Score ist umfassender und charakteristischer die HPP Rachitis betreffend, während der RSS Score eine absolute Punktzahl, eine Beurteilung der Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn und eine breitere Spanne der Werte liefert (10 Punkte auf der Absolutskala des RSS vs. 7 Punkte auf der Relativskala des RGI-C). Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass der RGI-C nur Veränderungen beschreibt, während der RSS auch statisch beschreibt. Der kombinierte Einsatz beider Beurteilungsmaßstäbe, nämlich des RGI-C und der RSS, ermöglicht einen ganzheitlichen Blick auf die radiologischen Manifestationen der Erkrankung.

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 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 (Expertenfeedback⁴). Bei erwachsenen HPP-Patienten sind es laut der klinischen Experten in

⁴ Es gibt nur wenig veröffentlichte Evidenz hinsichtlich der Patientenrelevanz der anderen Endpunkte. Daher hat Alexion ein Projekt gestartet, um Einblicke aus drei verschiedenen Perspektiven zu generieren: (85)

erster Linie Symptome wie Frakturen, Muskelschwäche, Schmerzen, Arthritis und Müdigkeit, die die Funktionalität und Mobilität einschränken. Erwachsene Patienten müssen sich teilweise ihr gesamtes Leben zahlreichen Operationen unterziehen: von Frakturirurgie in den milderen Fällen bis hin zu korrekativen Operationen wie bspw. Skoliose- oder Wirbelsäulenoperationen, orthopädischen Eingriffen, Zahnoperationen und Kraniofazial-Operationen in den schwereren Fällen. 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 (Expertenfeedback).

Es kann angenommen werden, dass die Einschränkungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität die Lebensqualität von HPP-Patienten aller Altersklassen stark beeinträchtigen, so dass die „Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität“ als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wird.

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

- Hand-Dynamometer (HHD)
- Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP), Zweite Auflage (BOT-2))
- Six Minute Walk Test (6MWT)
- Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA), Teilgruppe Gang (POMA-G) und der modifizierte POMA-G (MPOMA-G)

HPP-Patienten weisen oftmals eine Muskelschwäche auf. (15,33) Die Muskelkraft wurde in beiden Studien ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-009-10 mittels **Dynamometrie (HHD)** gemessen. Hierbei handelt es sich um ein verbreitetes und validiertes Messinstrument. (75) Das HHD misst die Aufbringung von Muskelkraft mittels eines Handgerätes mit einer integrierten Kraftmesszelle, um die maximale Muskelkraft aufzunehmen. (76) Bilaterale Muskelgruppen wurden getestet: Griffkraft, Beinbeuger und –strecker, Hüftbeuger und –strecker sowie Abduktor. Die Kraft wurde in Pfund sowie in erreichten Prozentwerten in Abhängigkeit publizierter Normwerte ausgewiesen. Das HDD wurde ausgewählt, da es erhebliche Vorteile gegenüber anderen Instrumenten zur Messung der Muskelkraft bietet, weil es einen hohen Bedienkomfort aufweist und sich leicht an die klinischen Gegebenheiten anpassen lässt.

-
1. Europäische HPP-Patientenumfrage (diese enthält ebenfalls ein Feedback der Betreuer)
 2. HPP-Experten Feedback und
 3. Analog-Forschung (Krankheits- und Symptom-Analogien)

Eine ausführliche Beschreibung des Projektes inkl. der gesamten Methodik wird diesem Dossier beigelegt.

Wie oben beschrieben, weisen viele HPP-Patienten Einschränkungen in ihren motorischen Fähigkeiten auf. Diese wurden in den Studien ENB-006-09 / ENB-008-10 und ENB-009-10 mittels des **Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten (Bruininks-Oseretsky-Test of Motor Proficiency (BOTMP))** evaluiert. Der ursprüngliche BOTMP ist seit 1978 ein weit verbreiteter Test, um die motorischen Fähigkeiten zu messen. Sowohl der BOTMP als auch der BOT-2 wurden in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt und waren Grundlage für zahlreiche andere Tests, welche die motorischen Fähigkeiten messen. (77) Der BOT-2 weist eine gute Konstruktvalidität auf und berücksichtigt Beeinträchtigungen der Körperstruktur sowie Mobilitätseinschränkungen, die bei HPP-Erkrankungen wichtig sind. (78) 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 engagierende, zielorientierte Aktivitäten, um eine ganze Bandbreite an motorischen Fähigkeiten bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 4 bis 21 Jahren zu messen. U.a. wird die Kraft im Rumpf sowie in den unteren und oberen Extremitäten gemessen sowie die Laufgeschwindigkeit und Agilität. Die Normwerte liefert eine Stichprobe von 1.520 Individuen aus 38 Staaten. Bei dem BOT-2 geben altersentsprechende Scores an, in welchem Alter gesunde Kinder typischer Weise den vom Patienten erzielten Rohwert auf einer definierten Skala erreichen, während die skalierte Bewertung die Leistung des Patienten im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Peers angibt. Der normale Median (SD) für BOT-2 skalierte Werte beträgt 15 (5). (78)

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 und ENB-009-10 wurde der **6-Minuten-Gehtest (6-Minute-Walk-Test (6MWT))** eingesetzt, um den Effekt von AA auf die Mobilität, insbesondere den Bedarf an Gehhilfen, zu evaluieren. Der 6MWT ist einfach in der Anwendung, liefert reproduzierbare Ergebnisse in 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 Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (DMD). Das spricht für den Einsatz des 6MWT in anderen Erkrankungen im Kindesalter, die durch muskuloskelettale Symptome gekennzeichnet sind. (47,48,79,80) McDonald (2010) hat den 6MWT eingesetzt, um krankheitsbedingte Limitationen in der Mobilität bei Jungen mit DMD zu dokumentieren und hat den Minimal Clinically Important Difference (MCID) – Wert auf 28,5 bis 31,7 Meter festgelegt. (80)

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. (81–84) 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 abnormal ausgeprägt sind. 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

Laut klinischer Experten sind die physischen und funktionalen Behinderungen die Symptome, welche die an HPP erkrankten Kinder am meisten belasten. (85) Diese Einschränkungen sind teilweise Folge chronischer Schmerzen, die stark genug sind, um die HPP-Patienten von ihren täglichen Aktivitäten abzuhalten. (15,33,34) Gleiches gilt für erwachsene Patienten: Knochenschmerz ist auch hier sehr präsent und bedeutet eine erhebliche Belastung. (15,34) Eine publizierte Studie über HPP berichtet, dass starker, chronischer Knochenschmerz die täglichen Aktivitäten der Patienten stark einschränkt. (34) Eine weitere Studie unter Kindern mit HPP kommt zu dem Ergebnis, dass mehr als die Hälfte der Kinder, die an der Studie teilnahmen, von Schmerzen betroffen waren (Gelenk-, Knochen- und Muskelschmerz), die den Patienten ein erhebliches Unbehagen bereiteten. (32) In Summe haben Schmerzen und daraus resultierende Behinderungen enorme Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und führen somit zu einer erheblichen Einschränkung der QoL. Daher ist die Reduktion von Schmerzen und Behinderung ein patientenrelevanter Endpunkt.

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

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

Der **PODCI-Fragebogen** wurde von der American Academy of Orthopaedic Surgeons® entwickelt, um die allgemeine Gesundheit, Schmerzen und die Fähigkeit an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen, zu evaluieren. Es handelt sich hierbei um ein validiertes Instrument zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen. Der PODCI-Fragebogen misst u.a. wahrgenommene Schwierigkeiten bei der Ausführung alltäglicher Bewegungen und misst nicht nur Schmerz, sondern überträgt ihn auf Faktoren, die die Partizipation an Spiel und Sport in der Freizeit einschränken. Die PODCI-Skalen umfassen die Bewertung der oberen Extremitäten und der physischen Funktion, Transfer- und Mobilitätsaufgaben, Sport / physikalische 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. Aufgrund der häufig bei HPP zu beobachtenden physikalischen Einschränkungen, umfassen die relevantesten Komponenten der PODCI die „Transfer und Mobilitätsskala“ (bewertet Aufgaben wie aus dem Bett aufstehen oder baden) und die „Sport / Physikalische Funktion-Skala“ (bewertet die Teilnahme bzw. Ausführung von Aktivitäten wie Radfahren, klettern, Freizeitsport und – Spiele mit anderen). Der PODCI-Fragebogen ist in vielen orthopädischen Kindererkrankungen validiert und wurde ausgewählt, weil MCID-Werte für pädiatrische Patienten veröffentlicht sind. (86,87) Das Instrument kam in der Studie ENB-006-09 / ENB-008-10 zum Einsatz.

Der **Child Health Assessment-Fragebogen (CHAQ)** misst, wie der PODCI auch, die Veränderungen der funktionalen Fähigkeiten und der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Komponenten: Behinderung und 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. (88,89) Zudem hat der CHAQ eine definierte MCID für pädiatrische Erkrankungen und erlaubt eine effektive Messung der Reaktion auf die Intervention. (54) Die Behinderung bzw. Einschränkung wird mittels 30 Fragen in acht Bereichen gemessen, die 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 Themenbereich umfasst mindestens eine entwicklungsgemäß passende Frage für Kinder in Abhängigkeit ihres Alters. Die Scores für Behinderung / Einschränkung reichen von 0 bis 3, wobei ein höherer Wert eine größere Einschränkung bedeutet. Der Index für die Behinderung errechnet sich als der Mittelwert aus den acht Bereichen. Die Skala zur Messung des Unbehagens misst das Vorliegen von Schmerzen mittels einer 100 mm visuellen Analogskala, welche von „kein Schmerz“ bis „sehr starke Schmerzen“ reicht. Der CHAQ wurde ebenfalls in der Studie ENB-006-09 / ENB-008-10 eingesetzt.

Bei der **Lower Extremity Functional-Skala (LEFS)** handelt es sich um ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den unteren Extremitäten. Die LEFS wurde in zahlreichen orthopädischen Erkrankungen validiert und eine MCID von ≥ 9 wurde vorab definiert. (90) 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. Die totalen Werte reichen von 0 bis 80, wobei höhere Werte eine bessere Funktionalität der unteren Extremitäten bedeuten. Die LEFS wurde in der Studie ENB-009-10 eingesetzt.

Bei dem **Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)**-Fragebogen 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. (91) Der BPI-SF besteht aus elf Items, die sich einer numerischen Ratingskala 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. Ein niedrigerer Wert wird mit weniger Schmerz assoziiert. Der BPI-SF wurde in der Studie ENB-009-10 eingesetzt.

Verbesserung des Wachstums

Ein verzögertes Wachstum und Gedeihstörungen sind charakteristisch für HPP-Patienten. (15,32) 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. Die **Größe (cm) und das Gewicht (kg)** wurden für Kleinkinder und Kinder (≤ 18 Jahre) zur Baseline sowie zu ausgewählten Studienvisiten in allen Studien aufgenommen und für die beobachteten Werte wurden Z-Scores bestimmt. Die Größe wurde mittels eines Stadiometers gemessen. Die Z-Scores wurden in den Studien auf Basis von Centers for Disease Control (CDC) - Wachstumscharts und –Methoden berechnet. (92)

Zusammenfassung

Aufgrund der breiten Spannweite an eingeschriebenen Patienten in den Studien, wurden altersgerechte Instrumente zur Messung des Effektes von AA auf Kraft, Mobilität und körperliche Funktion eingesetzt.

Jedes der eingesetzten Instrumente verfügt über eine Diskriminationsfähigkeit, die einen funktionalen Vergleich zu einem normativen Sample von Peers erlaubt sowie die Messung der Veränderung, die auf die Intervention zurückzuführen ist. Zudem enthält jedes Instrument Items, die funktionsrelevant und für Kinder mit HPP angemessen sind. Eine Korrelationsanalyse für den 6MWT und den BOT-2 mit der RSS zeigten, dass beide Messinstrumente gut mit der knochenspezifischen RSS-Messung korrelierten. Der Pearson Korrelationskoeffizient für den 6MWT mit der RSS lag bei -0,794, -0,596 und -0,728 für infantile und juvenile HPP bzw. für alle Patienten ($p < 0,0001$ für alle 3 Gruppen). Der Pearson Korrelationskoeffizient für den BOT-2 mit der RSS betrug 0,764, 0,738 und 0,764 für infantile und juvenile HPP bzw. für alle Patienten ($p < 0,0001$ für alle 3 Gruppen). (93)

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 Effekten⁵ 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 verwendet⁶ 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 Heterogenität⁷ 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.

Alexion hat keine Meta-Analysen durchgeführt. Diese Entscheidung basiert auf den folgenden Überlegungen, die von den Aussagen in der Literatur, wann eine Meta-Analyse als relevant und zuverlässig eingestuft wird, unterstützt werden: (94)

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

1. Es gibt keinen relevanten Komparator und daher auch keine alternativen Enzyersatztherapien, mit denen Strensiq® in einer Meta-Analyse verglichen werden kann.
2. Die jeweiligen Studien in Alexions klinischem Entwicklungsprogramm waren so gestaltet, dass sie Patienten in vorab definierten Altersgruppen, die wiederum auch Unterschiede in den Baseline – Charakteristiken widerspiegeln, rekrutiert haben. Es wäre methodisch unmöglich gewesen, diese Patienten in einer Meta-Analyse zusammenzuführen, da die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, Studiendesigns und –durchführungen zu heterogen sind.

Schließlich hat auch die systematische Literaturrecherche keine kontrollierten HPP-Studien offenbart, die eine Meta-Analyse ermöglicht hätten.

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 Untersuchungen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa basieren zu einem großen Teil auf nicht randomisierten, einarmigen, Open-Label Studien. Als Kontrollgruppen wurden historische Vergleiche herangezogen. Bei diesem Vorgehen ist prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen, weil davon auszugehen ist, dass die in den Vergleichen gegenübergestellten Patientenpopulationen sich in wesentlichen Merkmalen unterscheiden können.

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

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, operationalisiert mit den PPI und PLP Substratleveln, der Studie

ENB-009-10 verfahren. Um den Einfluss der fehlenden Daten auf die Ergebnisse der Studien zu testen, wurde neben den Methoden der deskriptiven Statistik eine Mixed-Model Repeated Measure (MMRM) Analyse basierend auf der Restricted Maximum Likelihood (REML) Methode durchgeführt. Zudem wurden die ersten deskriptiven Analysen der erhobenen RCI-G Daten ohne Imputation wiederholt. Die Ergebnisse der Analyse bestätigen die Robustheit der Daten.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) eines Studienpools der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gegenüber der historischen Studie ENB-011-10 mit einer jeweils ähnlichen Altersstruktur und Patientencharakteristik zur Baseline vorgenommen. In der historischen Kontrollgruppe ENB-011-10 hatte der Diagnosezeitpunkt einen erheblichen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Hier überlebten Patienten, bei denen die Erkrankung früher diagnostiziert wurde, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit einem späteren Diagnosezeitpunkt. Aus diesem Grund wurde der Effekt des Diagnosezeitpunkts auf das Überleben bei AA-Patienten näher untersucht. Weitere Auffälligkeiten wurden beim Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses der mit AA behandelten Patienten und beim Überlebensalter der Patienten der Kontrollgruppe beobachtet. Das mittlere Einschlussalter der mit AA behandelten Patienten in den Studien betrug 38 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren von den in der historischen Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten schon mehr als 30% verstorben. Das Sterberisiko war in der Kontrollgruppe in den ersten zwei Wochen nach der Geburt am höchsten und reduzierte sich erheblich bei Patienten, die 72 und mehr Wochen überlebten. Um diesen Beobachtungen als mögliche Bias Ursache Rechnung zu tragen, wurden Sensitivitätsanalysen das Studieneinschlussalter AA behandelter Patienten und das Überlebensalter der Kontrollpatienten betreffend durchgeführt. Die Verbesserungen bei den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) der AA-Behandlungsgruppe konnten bei einem Vergleich der altersadjustierten und nach Diagnosezeitpunkt stratifizierten Ergebnisse beider Gruppen (Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe) mit dem Log-Rang-Test bestätigt werden. Die Auswertungen der Sensitivitätsanalysen der Log-Rang-Tests und mit dem Cox-Modell werden zusammenfassend in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1.1 und in (93) beschrieben.

Um den Einfluss des Gangbildes bei Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn der HPP zum Zeitpunkt Baseline auf die Veränderung des Gangbildes im Laufe der Zeit beurteilen zu können, wurde ebenso eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierzu wurden die Ergebnisse der 8 mit AA behandelten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe ALX-HPP-502s (6 Patienten) herangezogen. Für die Analysen wurde die allgemeine lineare Kovarianzanalyse (ANCOVA) und die Rang-ANCOVA verwendet.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gegenüber der historischen Studie ENB-011-10 zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1.1

dargestellt. Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Verbesserung des Gangbildes der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe ALX-HPP-502s werden im Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1.5 aufgeführt.

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.

Subgruppenanalysen bezüglich der Identifizierung von Effektmodifikatoren

Gemäß den Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens 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.

1. ENB-009-10: Subgruppenanalyse erwachsener und adoleszenter Patienten (95)
 - Alter bei Studieneinschluss (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
2. ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 vs. ENB-011-10 (Datenschnitt: 22.11.2013) (12,39,71,72): Subgruppenanalyse des Einflusses auf die Mortalität (OS und IVFS) bei gepoolten Patienten mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn
 - geographische Region
 - Alter bei Studieneinschluss
 - Prognostische Faktoren (Unterstützung der Atmung, Vitamin B₆ abhängige Krampfanfälle, rachitische Thoraxdeformität)
 - Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose
3. ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: 16.11.2012), ENB-006-09/ENB-008-10 (22.01.2013), ENB-009-10 (29.01.2013), ENB-010-10 (22.11.2013): Subgruppenanalyse des Patientenpools mit infantilem und juvenilem HPP-Krankheitsbeginn (71)
 - Geschlecht
 - Alter
 - Dosierung
 - Dosierungshäufigkeit
 - Antikörperstatus
4. ENB-006-09/ENB-008-10: Vergleich der Ergebnisse des primären Endpunkts (RGI-C und RSS) von Patienten mit ersten HPP Symptomen im infantilen und juvenilen Alter (53,96)
 - Alter erster HPP Symptome (infantile vs. juvenile Patienten)
5. ENB-006-09/ENB-008-10: Subgruppenanalyse der ersten Behandlungsphase (53,96)
 - 2 unterschiedliche Dosierungen

6. ENB-006-09/ENB-008-10 vs. ALX-HPP-502/ALX-HPP-502s (Datenschnitt ENB-006-9/ENB-008-10: 22.01.2013): Subgruppenanalyse des Effekts der AA Behandlung auf Skelettstruktur, Wachstum und Gang
 - Patienten mit ausschließlich juvenilem Krankheitsbeginn
7. ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10: Subgruppenanalyse von 52 gepoolten Patienten (93)
 - Krankheitsbeginn im Kindesalter (infantile und juvenile Patienten)
8. ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10: Subgruppenanalyse von 52 gepoolten Patienten (93,97)
 - Alter bei Krankheitsbeginn (infantile vs. juvenile Patienten)

Eine strikte Stratifizierung nach Alter wurde nicht durchgeführt, da das Studienprogramm in die unterschiedlichen Studien jeweils nur Patienten einer Altersgruppe einschloss, was eine spätere Stratifizierung der Ergebnisse nach Alter nicht mehr erforderlich macht. Die einzige Ausnahme war Studie ENB-009-10, welche Patienten mit einem Alter von 13 bis 66 einschloss. Als Teil der Subgruppenanalyse wurde diese Studie daher nach Alter (<18; ≥18) stratifiziert. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 als Teil der Ergebnisse des RCT Teils der Studie ENB-009-10 dargestellt.

Zwei Aspekte, die im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zusammenhang mit der Interpretation der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen genannt sind, sind hier zu beachten:

1. Aufgrund des Orphan-Drug Status und der damit im Zusammenhang stehenden geringen Anzahl der Studienteilnehmer in den Studien besteht das Problem einer „geringen Power“. Hierdurch können möglicherweise tatsächlich vorliegende Effekte nicht mit signifikanten Ergebnissen belegt werden.
2. Zudem sind die post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen insofern problematisch, da sie „nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden“ können.

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 möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

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 untersuchen¹³.

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.*
- *Genaue 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.*

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ 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.

- *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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ENB-009-10	ja	ja	abgeschlossen ^a	24 Wochen ^a	<i>Gruppe 1:</i> tägliche s.c.-Injektionen von 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/Woche) <i>Gruppe 2:</i> tägliche s.c.-Injektionen von 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) <i>Gruppe 3:</i> keine Behandlung
a: Die Angabe bezieht sich auf die randomisiert kontrollierte Phase der Studie, die bereits abgeschlossen ist. Die sich anschließende offene Extensionsphase ist laufend. Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase der Studie werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Der Studienstatus wurde am 27. Juli 2015, basierend auf dem bei der EMA eingereichten CSR mit Datenschnitt vom 22. November 2013, erhoben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

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.

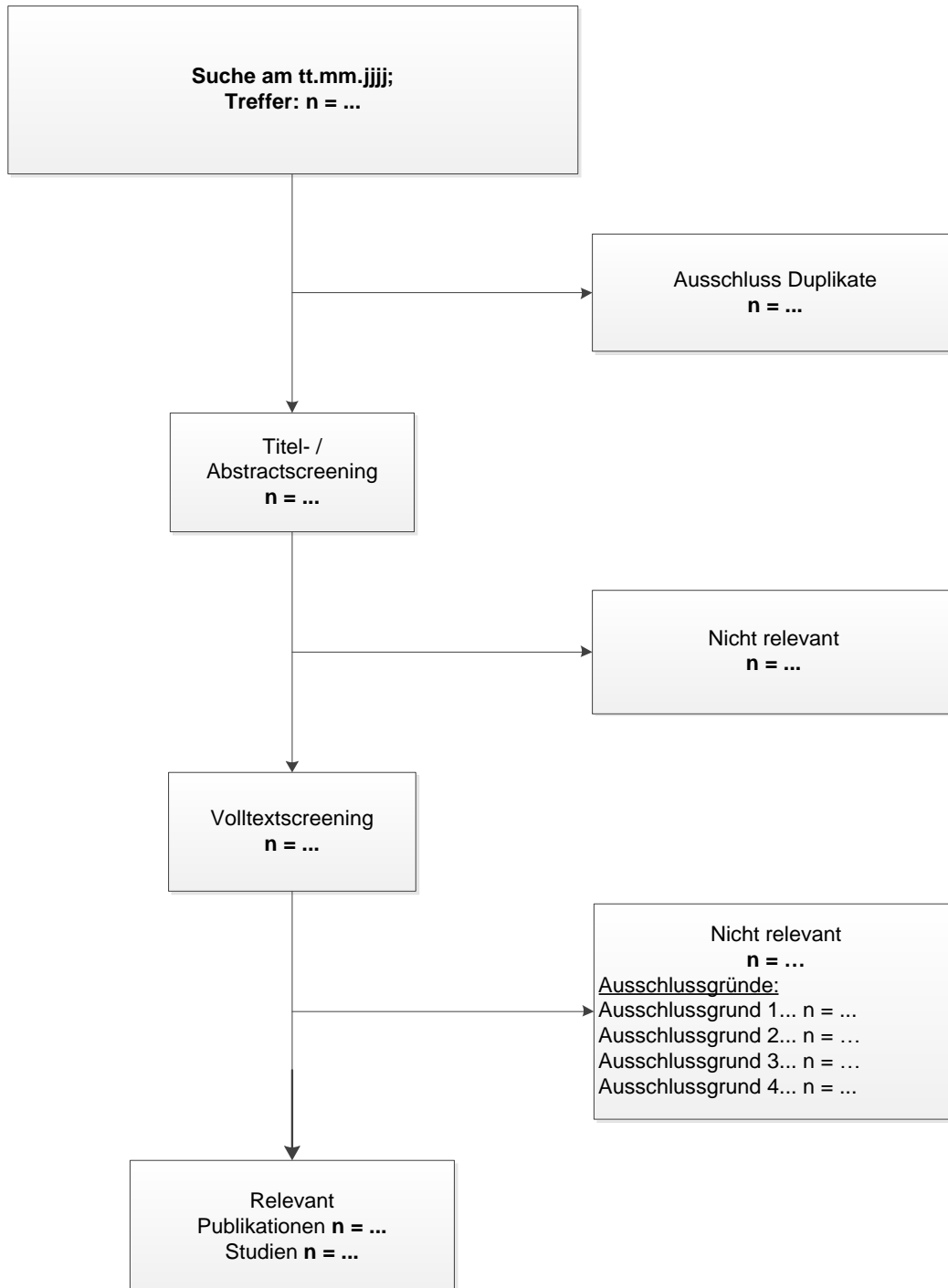
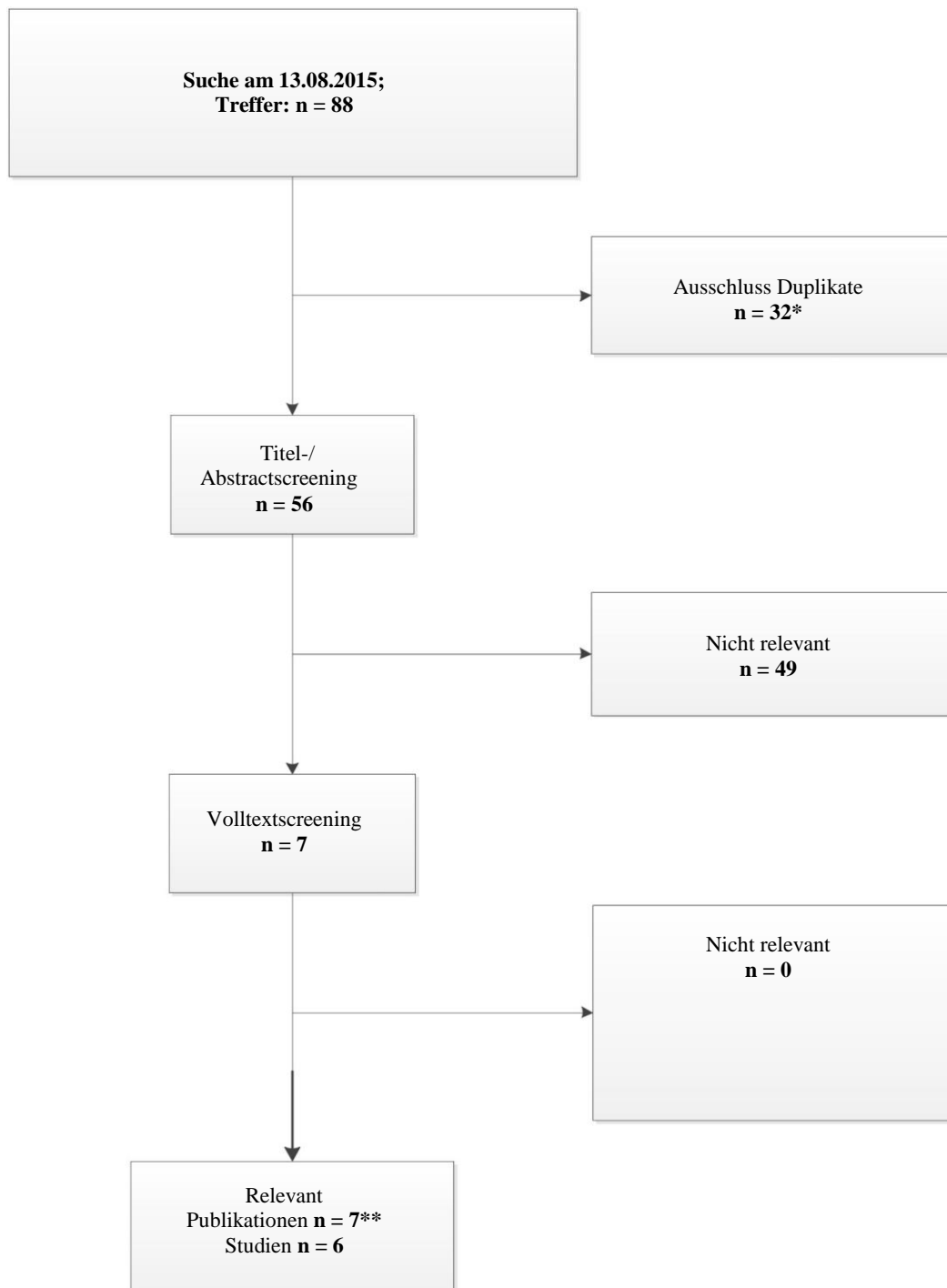


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel



* Duplikate umfassen 12 "encore Duplikate" oder Duplikate, wie sie im aktualisierten SLR Bericht definiert sind, sowie 20 Duplikate innerhalb der bibliographischen Suchanfragen in Medline und Embase

** 1 Publikation und 6 Konferenzabstracts

Das Flussdiagramm (Abbildung 4-2) basiert auf der letzten aktualisierten Literaturrecherche vom 13.08.2015 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4A-1 dargestellten Suchstrategien. Da die Literaturrecherche nicht zwischen der Suche nach RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel unterschied und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, können die Treffer im Flussdiagramm nicht differenziert nach RCT dargestellt werden.

Die Literaturrecherche in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane ergab 88 Treffer, von denen 32 eindeutig als Duplikat identifiziert werden konnten. Von den verbliebenen Treffern wurden Titel und Abstract mit dem Ergebnis gescreent, dass weitere 47 Treffer als nicht relevant ausschieden. Alle 7 verbliebenen im Volltext gesichteten Treffer, eine Veröffentlichung und 6 Konferenz Abstracts, wurden letztendlich als relevant identifiziert, da sie eine Studie des AA Studienprogramms thematisieren.

Die ersten 24 Wochen der Studie ENB-009-10 wurden als randomisiert kontrollierte Studie durchgeführt. Von den relevanten Treffern wird die Studie ENB-009-10 nur im Paper von Kishnani et al. (2012) untersucht. (65,66)

Tabelle 4-14: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Relevante Referenz	AA Studie	Datenbank	Treffer/ Referenznummer
1	KISHNANI, P.S., ROCKMAN-GREENBERG, C., WHYTE, M., WEBER, T., MHANNI, A., MADSON, K., REEVES, A., MACK, K., PLOTKIN, H., KREHER, N. and LANDY, H., 2012. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy (ENB-0040) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 105(3), pp. 328-329	ENB-009-10	Embase & Embase Alert Suche 15	30 von 62

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 4-12) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	clinicaltrials.gov Clinicaltrials.gov Identifikationsnr.: NCT01163149	ja	ja	abgeschlossen ^b

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die Angabe bezieht sich auf die doppelblinde Phase der Studie, die bereits abgeschlossen ist. Die sich daran anschließende offene Extensionsphase ist laufend. Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase der Studie werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 Suche in den Studienregistern wurde am 13. August 2015 letztmalig durchgeführt.

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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Nicht behandelte Kontrollgruppe						
ENB-009-10	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (95)	ja (98)	ja (11,99)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<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>						

4.3.1.2 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 randomisierte, offene (open-label), multizentrische, multinationale, kontrollierte Simultan-Studie, bei der verschiedene Dosierungen getestet wurden. Untersucht wurden die Sicherheit, Effizienz und Pharmakokinetik von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP.

Allgemeines Studiendesign

Die Studie ENB-009-10 rekrutierte jugendliche und erwachsene Patienten von 13 bis 65 Jahren zu Studienbeginn mit infantiler, juveniler oder adulter HPP. 19 Patienten wurden für den Erstbehandlungszeitraum von 24 Wochen (Primary Treatment Period (PTP) – relevant für

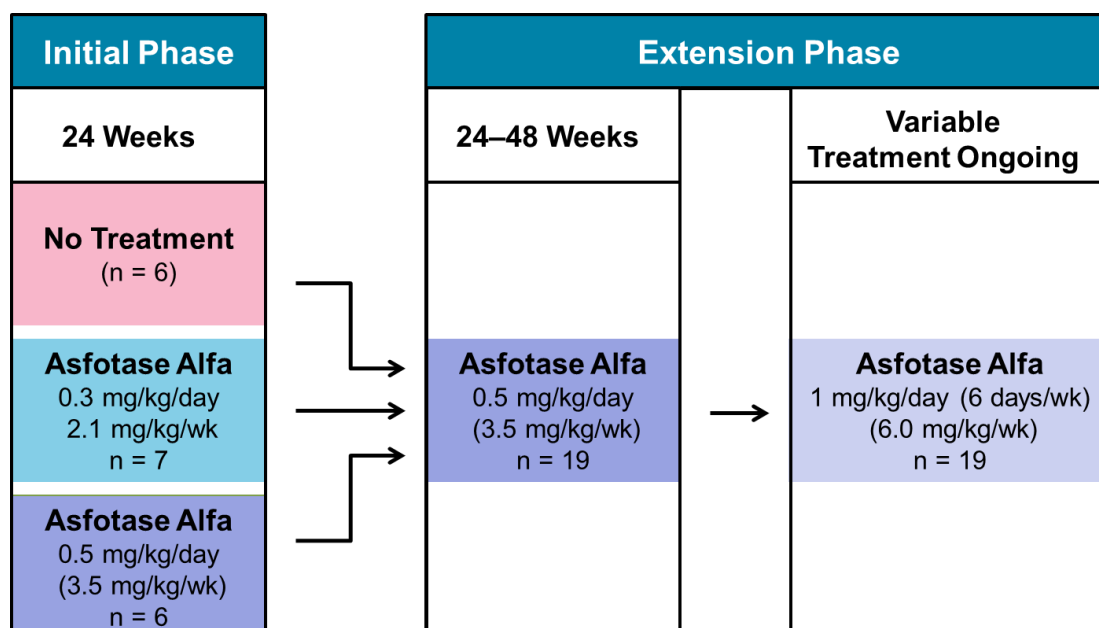
den RCT-Anteil der Studie) randomisiert und in eine der drei Behandlungsgruppen eingeschlossen:

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

Es wurden keine Ausschlüsse vorgenommen hinsichtlich des Ausmaßes der Behinderung bei Studienbeginn, Frakturen, des vorangegangenen Einsatzes von Metallteilen (z. B. Schrauben, Stangen, Platten oder künstlichen Gelenken) oder des Grades der Gelenkdysfunktion (nicht existente vs. schwere Arthritis, Beugekontrakturen oder versteifte Gelenke).

Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten zur Weiterbehandlung in der open-label Extension Treatment Period (ETP) geeignet. In der ETP erhielten alle Patienten 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (3,5 mg/kg/Woche) für etwa 24 weitere Wochen. Anschließend wurde die Dosis auf 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6mg/kg/Woche) für weitere 48 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments erhöht. Eine vollständige Beschreibung der ETP ist in Abschnitt 4.3.2 zu finden. Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die Möglichkeit der Teilung der Studie ENB-009-10 als eine grundsätzlich geeignete Herangehensweise erachtet. (70)

Abbildung 4-3: Studiendesign ENB-009-10



Quelle: Alexion Abbildung

Der primäre Endpunkt dieser Studie war:

- Den Effekt von AA auf die Reduktion von Plasma-PPi und Plasma-PLP zu evaluieren,
- Die Verträglichkeit der täglichen s.c.-Injektionen von AA zu beurteilen.

Weitere Details zu Studiendesign, Studienendpunkten, Ein- und Ausschlusskriterien werden in Anhang 4-E dargelegt.

Statistische Methode

Die Analysedatensätze beinhalten:

- **Full analysis (FA)** – schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden; die 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 schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen, die den Behandlungseffekt potentiell beeinflusst hätten.
- **Safety Set** – schließt alle Patienten ein, die mit AA behandelt wurden, unabhängig davon, ob sie der Nachbeobachtung entzogen waren (lost to follow-up) oder aus der Studie ausgeschieden sind. Sicherheitsanalysen haben keine Imputation vorgenommen. Die Patienten wurden anhand der Behandlung analysiert, die sie erhalten haben.

Tabelle 4-17: 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 Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ENB-009-10	RCT, offen, parallel mit verschiedenen Dosierungen	Adoleszente und Erwachsene	AA 2,1 mg / kg / Woche (n = 7) AA 3,5 mg / kg / Woche (n = 6) Keine Behandlung (n = 6)	24 Wochen Behandlungsdauer ^a	Kanada (6/2010 - 1/2013) USA (6/2010 - 1/2013)	<u>Primäre Endpunkte:</u> - Verringerung des Plasma-PPI- und – PLP-Levels; - Verträglichkeit der täglichen s.c.- Injektionen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Veränderung von BMC und BMD (DEXA) - Veränderung der Gehfähigkeit (6MWT) - Veränderungen der HPP-bedingten Osteomalazie (transiliakale Beckenkamm- biopsie) <u>Explorative Endpunkte:</u> - Veränderungen der HPP-bedingten skelettalen Abnormalitäten (Auswertung radiographischer

	<ul style="list-style-type: none"> Aufnahmen) - Veränderungen der Muskelkraft (HHD) - Veränderungen der grobmotorischen Funktion (BOT-2) - Veränderungen der funktionalen Behinderungen (Selbstreport – LEFS) - Veränderungen des Schmerzes (Selbstreport - BPI-SF) - Veränderungen der Lungenfunktion (FVC) (Lungenfunktionstest) - Anzahl der Zähne - Wachstum (Größe, Gewicht, Spannweite der Arme) – nur bei Adoleszenten - Krankheitslast (HIPS) - Auswirkungen der Dosisunterschiede auf Sicherheit, Wirksamkeit, PK- und PD-Ergebnisse
--	--

Abkürzungen: PPi: Inorganisches Pyrophosphat; PLP: Pyridoxal 5'-Phosphat; 6MWT: Six-Minute-Walk-Test; BOT-2: Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, 2. Edition; HHD: Hand held dynamometry; BPI-SF: Brief pain inventory-short form; PTP: Primary treatment period; ETP : Extension treatment

period; RCT: Randomized Controlled Trial; HIPS: Hypophosphatasia Patient Impact Survey

a: Für die initialen 24 Wochen (PTP) war diese Studie ein RCT. Nach Beendigung der 24 initialen Wochen wurde die Studie zur nicht-randomisierten nicht-kontrollierten Studie (EPT). Die Studie läuft gegenwärtig weiter.

Quelle: (95)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Asfotase alfa	Asfotase alfa	Keine Behandlung
ENB-009-10 ^a	Tägliche s.c.-Injektionen von AA 2,1 mg / kg / Woche	Tägliche s.c.-Injektionen von AA 3,5 mg / kg / Woche	Unbehandelte Kontrollgruppe
Abkürzungen: AA: Asfotase alfa; PTP: Primary treatment period. a: Interventionen während der ersten 24 Wochen (PTP). Quelle: (95)			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ENB-009-10					
Gruppe	Statistik	Kontrollgruppe (keine Behandlung)	AA 2,1 mg / kg / Woche	AA 3,5 mg / kg / Woche	Kombinierte AA- Behandlungs- gruppe ^b	Alle Patienten
		N=6	N=7	N=6	N=13	N=19
Allgemeine Charakteristika						
Alter bei Aufnahme in die Studie	n	6	7	6	13	19
	MW (SD)	30,2 (20,58)	43,7 (21,36)	48,5 (16,47)	45,9 (18,63)	40,9 (20,14)
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	6	6	12	18
	MW (SD)	1,7 (1,63)	11,5 (16,78)	1,7 (1,37)	6,6 (12,46)	4,9 (10,34)
HPP Phänotyp nach Alter bei Symptombeginn, 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)	3 (42,9)	4 (66,7)	7 (53,8)	12 (63,2)
	Adult (≥ 18 Jahre)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (10,5)
	Unbekannt	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (5,3)
Geschlecht; w/m, n (%)		2/4 (33/67)	6/1 (86/14)	4/2 (67/33)	10/3 (77/23)	12/7 (63/37)

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

Ethnizität nicht hispanisch oder lateinamerikanisch ; 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	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)
	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	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 AP (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 (uM) ^{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)
Baseline Gehstrecke % Vorhergesagt – Abgeleitet, 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)

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

Fähig, bei Baseline 6 Minuten zu gehen (ja, n)	3	7	6	13	16
<p>MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung</p> <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 Asfotase alfa Gruppen.</p> <p>b: Alle mit AA behandelte Patienten (kombiniert beide AA-Gruppen).</p> <p>c: Referenzwerte AP nach Alter und Geschlecht: männlich 10-<15 Jahre (95-385 U/L), 15-<18 Jahre (50-250 U/L), 18 <50 Jahre (31-129 UL), 50-<60 Jahre (35-131 U/L), and 60-<70 Jahre (35-125 U/L); weiblich 10-<15 Jahre (51- 300 U/L), 15-<18 Jahre (31-110 U/L), 18 <50 Jahre (31-106 U/L), und 50-<70 Jahre (35-123 U/L).</p> <p>d: Referenzwerte PPI nach Alterskategorie: 13-18 Jahre (<0,75 – 4,78 µM) und >18 Jahre (1,00 – 5,82 µM)</p> <p>e: Referenzwerte PLP nach Alterskategorie: 5-18 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>					

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.

Einteilung und Demografie:

Neunzehn Patienten wurden an drei Standorten rekrutiert und in die Full Analysis (FA) und Safety Sets eingeschlossen; siebzehn wurden in das Per Protocol Set eingeschlossen. Die Patienten mussten den Ein-/Ausschlusskriterien zufolge eine zuvor gestellte klinische Diagnose von HPP und eine durch Knochenbiopsie nachgewiesene Osteomalazie aufweisen sowie bereit sein, die Studienverfahren und den Besuchszeitplan einzuhalten. Das Alter bei Einschluss in die Studie war zwischen Kontrollgruppe und behandelten Patienten unausgeglichen; dabei war die Kontrollgruppe über 30 Jahre jünger. Die Mehrheit der Patienten waren weiße (94,7%), weibliche (63,2%) Erwachsene ≥ 18 Jahre (68,4%). Der Einschluss in die Studie wurde hinsichtlich des Alters bei erstem Auftreten von Symptomen nicht beschränkt (HPP Phänotyp). Das Alter bei Auftreten von Symptomen variierte somit von 0 bis 36 Jahren mit einem Durchschnitt von 4,9 Jahren. Die Mehrheit der Patienten (16/19) hatte eine im Kindesalter aufgetretene HPP (12 juvenile HPP, 4 infantile HPP); zwei hatten eine adulte HPP; 1 war unbekannt, da das Alter bei Auftreten von Symptomen nicht bestätigt werden konnte. Achtzehn (94,7%) Patienten litten an schweren Knochenschmerzen, die sie in ihrer Aktivität einschränkten, und hatten bereits Frakturen erlitten, 16 (84,2%) benötigten wegen der schweren Knochenschmerzen eine Schmerzmedikation. Die häufigsten Knochenanomalien, die bei $>40\%$ der Patienten auftraten, waren Störungen des Gangbilds (beim Gehen / Rennen; 78,9%), Pseudofrakturen (52,6%), Valgusstellung (47,4%) und Varusstellung und abnormal geformte Schädel (je 42,1%). Die Mehrheit der Patienten benötigte bei Studieneintritt eine Frakturfixation durch Stahl- oder Titanstäbe (57,9%) und / oder Platten und Schrauben (31,6%).

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, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Die Patienten wurden alle in Gesundheitssystemen behandelt, die 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 4-20: 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	ja	ja	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENB-009-10 war eine offene Behandlungsstudie, die die Morbidität von HPP untersucht hat. Die Patienten wurden durch ein Forschungsinstitut randomisiert und einem von drei Armen zugeordnet (zwei Behandlungsarme und ein simultaner Kontrollarm), um näherungsweise gleiche Patientenzahlen in jeder Kohorte zu gewährleisten. Obwohl eine ausbalancierte Randomisierung angewandt wurde und ein Kontrollarm Teil des Studiendesigns war, um die Verzerrung zu minimieren, ist die finale Bewertung der Bias aus folgenden Gründen als „hoch“ einzustufen: die limitierte Zahl von Zentren mit potentiellen Studienteilnehmern und damit die geringe ethnische/ regionale Bandbreite, die Heterogenität der Studienpopulation in Alter und Morbidität, die Änderung des primären Endpunkts während der Studie, nachdem 18 von 19 Patienten die Kontrolle in Woche 24 wahrgenommen hatten (z. B. primäre Evaluationsvisite), die Erhöhung der Dosis während der nicht randomisierten Extension Treatment Period der Studie. Siehe Anhang 4-F für zusätzliche Details.

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.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ENB-00910 präsentiert, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Veränderung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen	Verringerung von Schmerzen und Behinderung (LEFS, BPI-SF)	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (6MWT, HHD, BOT-2)	Wachstumsverbesserung (Größe-, Gewicht-, BMI – Z-Scores)	Verbesserung Knochenmineralisierung (RGI-C, RSS, DEXA, Knochenbiopsie)
ENB-009-10	nein	ja	ja	ja	ja ^a	ja
a: Wurde nur bei adoleszenten Patienten erhoben. Quelle: (95)						

Unerwünschte Ereignisse in der Studie ENB-009-10 werden in Abschnitt 4.3.2.3 diskutiert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen - 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
- 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 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	Ein primärer Endpunkt der Studie ENB-009-10 war die Reduzierung der Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen. <u>PPi & PLP</u> Den Patienten wurden Nüchternblutproben zur Baseline sowie zu den geforderten post-Baseline Zeitpunkten entnommen. Die post-Baseline Proben wurden den Patienten, die AA bei jedem Besuch injiziert bekamen, vor der Verabreichung von AA abgenommen. Die Proben wurden in einem zentralen Labor analysiert.
PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; PPi: anorganisches Phosphat	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verringerung der Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen 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	Hoch	Unklar	Ja	Ja	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um einen objektiven Endpunkt mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können. Die Wirksamkeit des Medikaments auf die Substrate ist relativ schnell erkennbar, somit ist ein Vergleich zwischen den Kontrollgruppen und Behandlungsarmen möglich.

Obwohl die Konzentrationen der PPI- und PLP-Substratlevel als Surrogatparameter zu betrachten sind, werden sie hier dennoch aufgeführt, da sie zu den wesentlichen primären Endpunkten der Studie ENB-009-10 zählen und in unmittelbarem Zusammenhang mit der Enzymaktivität stehen. Sie werden zur weiteren Bewertung des Zusatznutzens von AA nicht herangezogen.

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

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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt „Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	Gruppe 1: AA 2,1 mg / kg / Woche; n=7	Gruppe 2: AA 3,5 mg / kg / Woche; n= 6	Gruppe 3: keine Behandlung; n=6	Mit AA behandelte Patienten kombiniert, n=13
Veränderung von Baseline bis Woche 24 für die Plasma PPi-Level (μM) ^a				
n	7	6	6	13
Mittelwert (SD)	-2,027 (1,4381)	-2,185 (1,3304)	-1,052 (2,9248)	-2,100 (1,3335)
Median	-1,450	-2,685	-0,180	-2,190
Min, Max	-4,40; -0,68	-3,18; 0,32	-6,84; 1,07	-4,40; 0,32
P-Wert ^b	0,1014	0,1797	nicht zutreffend	0,0715
Schätzer ^c	-1,530	-2,210	nicht zutreffend	-1,825
95% CI ^c	(-3,530; 2,440)	(-3,720; 3,660)	nicht zutreffend	(-3,210; 0,230)
Veränderung von Baseline bis Woche 24 für die Plasma PLP-Level (ng/mL) ^a				
n	7	6	6	13
Mittelwert (SD)	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	3,13 (242,721)	-397,72 (455,249)
Median	-161,20	-288,70	11,00	-254,50
Min, Max	-486,4; -18,8	-1.467,0; -17,2	-374,0; 346,0	-1.467,0; -17,2
P-Wert ^b	0,0513	0,0931	nicht zutreffend	0,0285
Schätzer ^c	-253,65	-364,05	nicht zutreffend	-302,05
95% CI ^c	(-528,40; 1,20)	(-1376,20; 27,40)	nicht zutreffend	(-626,40; -59,20)
<p>Abkürzungen: Min: Minimum, Max: Maximum; SD: Standardabweichung; LEFS: Lower extremity functional scale; BPI-SF: Brief pain inventory-short form</p> <p>Anmerkung: 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>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 LOCF-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 sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.</p> <p>Quelle: (95)</p>				

Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in dem 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 Wirksamkeitsstudien zu den Co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set ausschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte (Gruppe 3: n=5), durchgeführt.

Veränderung des Plasma Anorganischen Pyrophosphat (PPI)-Levels von Baseline bis Woche 24

Von Baseline bis Woche 24 gingen die durchschnittlichen Plasma PPI-Level in der Kontrollgruppe um $-1,052 \mu\text{M}$ zurück, während die Werte in den jeweiligen Behandlungsgruppen sowie der kombinierten Behandlungsgruppe um $> -2,0 \mu\text{M}$ zurückgingen. Die mit AA behandelten Patienten zeigten eine größere durchschnittliche Reduktion der PPI-Level von Baseline bis Woche 24 im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Die Unterschiede im FA-Set waren weder für die jeweiligen Behandlungsgruppen noch für die kombinierte Behandlungsgruppe statistisch signifikant. Grund hierfür ist wahrscheinlich ein einzelner Patient (im Folgenden Patient A) aus der Kontrollgruppe, der 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline-PPI-Werte eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) eingenommen hatte. Das Baseline PPI-Level in der Kontrollgruppe lag bei $6,895 \mu\text{M}$ (2,7868) in dem FA-Set im Vergleich zu $5,845 \mu\text{M}$ (1,2571) bei Ausschluss des Patienten A. Die Baseline-Werte in den beiden AA-Behandlungsgruppen sowie der kombinierten Behandlungsgruppe waren den Werten des FA-Sets ähnlicher, wenn Patient A ausgeschlossen wurde (Spanne: $4,975$ bis $5,516 \mu\text{M}$). Eine statistisch signifikante Verringerung der PPI-Level zwischen der Kontrollgruppe und jeder der Behandlungsgruppen konnte zum Zeitpunkt Woche 24 für das FA-Set exklusive Patient A beobachtet werden.

Veränderung des Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP)-Levels von Baseline bis Woche 24

Der durchschnittliche Rückgang des PLP-Levels wurde in allen AA-Behandlungsgruppen bereits sechs Wochen nach Behandlungsbeginn festgestellt und dieses reduzierte PLP-Niveau blieb von Woche 6 bis Woche 24 bei mit AA behandelten Patienten konstant. Hingegen blieb das PLP-Level bei den unbehandelten Patienten bis zur Woche 24 erhöht. In der Primäranalyse (LOCF in dem FA-Set) wiesen die Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe eine durchschnittliche Reduktion (SD) des PLP-Levels in Woche 24 von $-397,72 \text{ ng/mL}$ (455,249) im Vergleich zu einem mittleren Anstieg von $3,13 \text{ ng/mL}$ (242,721) in der Kontrollgruppe. Wenn Patient A aus dem FA-Set entfernt wurde, konnte kein Unterschied in der Kontrollgruppe (Mittelwert (SD): $-4,64 \text{ ng/mL}$ (270,534)) beobachtet werden. Die Differenz zwischen der kombinierten Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Obwohl weder die $2,1 \text{ mg / kg / Woche}$, noch die $3,5 \text{ mg / kg / Woche}$ – Behandlungsgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe im FA-Set mit LOCF-Analyse aufwiesen, zeigten beide Behandlungsgruppen und die kombinierte Behandlungsgruppe in der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mit den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe (MOCG) ersetzt wurden ($p < 0,05$), eine signifikante Reduktion des PLP in Woche 24 verglichen mit der

Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen der LOCF- und MOCG-Analyse basiert auf dem importierten Wert für einen Patienten der Kontrollgruppe, der keinen PLP-Messwert für Woche 24 aufwies (LOCF = 83,8 ng/mL vs. MOCG = 336,00 ng/mL). (95)

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.2 Verringerung von Schmerzen und Behinderung - 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
- 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 4-25: Operationalisierung von Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Der Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung wurde mit Hilfe der LEFS und dem BPI-SF operationalisiert.</p> <p><u>LEFS</u> Die LEFS wurde zu Studienbeginn und zu den erforderlichen Post-Baseline-Zeitpunkten durchgeführt. Die Ergebnisse der Bewertungen wurden zentral berechnet.</p> <p><u>BPI-SF</u> Der BPI-SF wurde zu Studienbeginn und zu den erforderlichen Post-Baseline-Zeitpunkten ausgefüllt. Die Ergebnisse der Bewertungen wurden ebenso zentral berechnet.</p>
LEFS: Lower Extremity Functional Scale; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form	

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 4-26: 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						
LEFS	Hoch	Unklar	Ja	Ja	Nein	Hoch
BPI-SF	Hoch	Unklar	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei beiden zur Operationalisierung dieses Endpunktes eingesetzten Instrumenten handelt es sich um Tools zur Selbsteinschätzung durch den Patienten. Durch diese Selbsteinschätzung ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt erhöht.

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

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.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Verringerung von Schmerzen und Behinderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	Gruppe 1: AA 2,1 mg / kg / Woche; n=7	Gruppe 2: AA 3,5 mg / kg / Woche; n= 6	Gruppe 3: keine Behandlung; n=6	Mit AA behandelte Patienten kombiniert, n=13
Veränderung von Baseline bis Woche 24 nach auf eigenen Angaben beruhenden Werten zur funktionalen Behinderung unter Verwendung des LEFS ^b				
n	7	6	4	13
Mittelwert (SD)	12,3 (17,13)	3,2 (13,09)	5,5 (13,70)	8,1 (15,51)
Median	5,0	5,5	2,0	5,0
Min, Max	-2; 40	-15; 23	-7; 25	-15; 40
p-Wert ^a	--	--	--	0,7248
Veränderung der Schmerz-Werte nach der BPI-SF ^c – Analyse von Baseline bis Woche 24				
n	7	6	4	13
Mittelwert (SD)	-4,3 (7,04)	-2,7 (6,38)	-4,0 (6,00)	-3,5 (6,51)
Median	-3,0	-0,5	-3,0	-2,0
Min, Max	-17; 3	-11; 4	-11; 1	-17; 4
p-Wert ^a	--	--	--	0,7315
Abkürzungen: Min: Minimum, Max: Maximum; SD: Standardabweichung; LEFS: Lower extremity functional scale; BPI-SF: Brief pain inventory-short form				
<i>Anmerkung:</i> 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.				
^a Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.				
^b LEFS-Werte sind von 0 bis 80 skaliert, höhere Werte sprechen für eine Verbesserung der Funktion in den unteren Extremitäten.				
^c BSI-SF-Werte setzen sich aus 11 Schmerzbewertungen zusammen; niedrigere Werte sprechen für eine Reduzierung des Schmerzes.				
Quelle: (95)				

Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in dem 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 Wirksamkeitsstudien zu den Co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set ausschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte (Gruppe 3: n=5), durchgeführt.

Selbsteinschätzung der funktionalen Behinderung mittels LEFS

Es gibt eine moderate Verbesserung in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe des FA-Sets. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (Verbesserung ≥ 9 Punkte) von Baseline bis Woche 24 konnte bei einem von fünf Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet werden (20,0 %), wohingegen vier von 18 Patienten (30,8 %) in der AA-Gruppe eine klinisch bedeutsame Verbesserung aufwiesen. (95)

BPI-SF Analyse

Die AA-Behandlungsgruppen und die Kontrollgruppen wiesen ähnliche Veränderungen in den Mittel- und Medianwerten von Baseline bis Woche 24 in den BPI-SF-Scores auf. (95)

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität - 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
- 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.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Der Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität wurde mit Hilfe des 6MWT, HHD und BOT-2 operationalisiert.</p> <p><u>6MWT</u> Die Patienten absolvierten den 6MWT beim Screening, zur Baseline sowie zu geforderten post-Baseline Zeitpunkten. Die Ergebnisse des 6MWT wurden zentral berechnet.</p> <p><u>HHD</u> Der HHD-Test wurde beim Screening, zur Baseline sowie zu geforderten post-Baseline Zeitpunkten durch einen Physiotherapeuten (oder dessen lokalem Äquivalent) durchgeführt. Die Ergebnisse der Auswertung wurden zentral berechnet.</p> <p><u>BOT-2</u> Die Patienten absolvierten den BOT-2 beim Screening, zur Baseline sowie zu den geforderten post-Baseline Zeitpunkten. Die Ergebnisse der Auswertung wurden zentral berechnet.</p>
6MWT: 6-Minutes walking test; HHD: Hand held dynamometry; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition	

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 4-29: 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						
6 MWT	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
HHD	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Gering
BOT-2	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

6MWT

Die vielfältige Population bei Studienbeginn, ohne MCID-Bestimmung pro Patient, schließt die Interpretation der Daten und Gruppenunterschiede aus.

HHD

Obwohl die Begleiterkrankung die Beurteilung der Muskelkraft beeinflussen könnte, ist der Einfluss geringer als beispielsweise bei einem Funktionstest wie Rennen, Springen usw. Alexion hält die Verzerrungen deshalb für gering.

BOT-2

Der Gruppenvergleich wird durch mangelnde Validierung bei Patienten über 21 Jahren erschwert, es fehlen also normative Daten. Die Veränderungen eines Patienten gegenüber seinem Ausgangswert werden andererseits häufig durch andere Begleiterkrankungen beeinflusst, so dass Untertestbewertungen fehlen oder stark beeinträchtigt sind.

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.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	Gruppe 1: AA 2,1 mg / kg / Woche; n=7	Gruppe 2: AA 3,5 mg / kg / Woche; n= 6	Gruppe 3: keine Behandlung; n=6	Mit AA behandelte Patienten kombiniert, n=13
Veränderung der 6MWT-Ergebnisse von Baseline bis Woche 24, zurückgelegte Gehstrecke (m)				
n	7	6	4	13
Mittelwert (SD)	64,7 (73,04)	43,5 (43,18)	13,5 (69,77)	54,9 (59,71)
Median	35,0	31,5	-6,5	35,0
Min, Max	1; 182	-2; 121	-46; 113	-2; 182
p-Wert ^a	--	--	--	0,1303
Schätzer ^b	--	--	--	44,0
95% CI ^b	--	--	--	(-73,0; 114,0)
Veränderung von Baseline bis Woche 24 in der 6MWT – Gehstrecke in Prozent vorhergesagt – erreicht ^c				
n	6	6	3	12
Mittelwert (SD)	8,78 (11,566)	8,77 (8,944)	1,40 (13,399)	8,78 (9,857)
Median	4,50	5,85	-3,70	4,70
Min, Max	0,9; 32,0	0,0; 25,0	-8,7; 16,6	0,0; 32,0
p-Wert ^a	--	--	--	0,2945
Schätzer ^b	--	--	--	8,90
95% CI ^b	--	--	--	(-12,80; 20,80)
Veränderung von Baseline in der BOT-2 zusammengefassten Standard Score zum Subtest „Kraft“				
n	6	5	1	11
Mittelwert (SD)	2,5 (1,76)	2,4 (1,82)	0,0	2,5 (1,69)
p-Wert ^a	-	-	-	0,4167
Abkürzungen: Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; 6MWT: 6-Minuten Gehstest; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; SD: Standardabweichung				
Anmerkung: Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.				
^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.				
^c Prognostizierte Prozent wurden nur berechnet, wenn der Patient den Test über die vollen 6 Minuten absolviert hat.				
Quelle: (95)				

Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in dem 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 Wirksamkeitsstudien zu den Co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set ausschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte (Gruppe 3: n=5), durchgeführt.

Bewertung der Gehfähigkeit – 6MWT

Bei Baseline haben fünf auswertbare Patienten (zwei in der Kontrollgruppe, zwei in der 2,1 mg / kg / Woche- und einer in der 3,5 mg / kg / Woche - Gruppe) aufgrund von implantierten Materialien zur Frakturfixierung oder Klammerung der Wachstumsfugen Gehhilfen benutzt (Rollstuhl, Rollator, Krücken oder Gehstock). Davon war ein Patient in der Lage, vom Rollstuhl auf Krücken umzusteigen, 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 die Verbesserung nach dem Beginn der Therapie mit AA eingetreten.

Nach 24 Wochen Behandlung zeigten die Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe eine durchschnittliche Verbesserung von 35,0 Metern (Spanne: -2; 182) im Vergleich zu einer durchschnittlichen Verschlechterung von -6,5 Metern (Spanne: -46; 111) in der Kontrollgruppe. Sowohl die 2,1 mg / kg / Woche- als auch die 3,5 mg / kg / Woche-Behandlungsgruppe zeigten ähnliche Verbesserungen wie die kombinierte AA-Gruppe (durchschnittliche Veränderung: 35,0 Meter [1; 182] und 31,5 Meter [-2, 121]). Durchschnitts- und Medianwerte für die zurückgelegte Gehstrecke als vorhergesagter Prozentwert waren in allen Behandlungsgruppen unter dem Normalwert bei Baseline (< 85%). In der 3,5 mg / kg / Woche – Behandlungsgruppe sowie der kombinierten AA-Behandlungsgruppe konnte eine Verbesserung hin zu Normalwerten in Woche 24 erreicht werden.(95)

Hand Dynamometer

Obwohl die Veränderungen in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe sich nicht statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, schien es eine Verbesserung der proximalen Kraft der Hüftmuskulatur zu geben. Die mittlere Veränderung (Spanne) des vorausgesagten Prozentwertes (dominante Seite) von Baseline bis Woche 24 betrug 11,10 (-25,7; 20,4) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zu 6,70 (-7,1; 12,0) in der Kontrollgruppe für die Hüftabduktion und lag bei 7,95 (-12,6; 19,5) in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zu -1,90 (-15,0; 11,2) in der Kontrollgruppe für die Hüftextension. (95)

BOT-2

Aufgrund des Alters der Patienten in dieser Studie (Bandbreite: 13 bis 66 Jahre; durchschnittliches Alter bei Einschreibung: 53,0 Jahre) sowie des Umstands, dass der BOT-2

nur für Patienten bis 21 Jahre standardisiert ist, werden hier ausschließlich beobachtete durchschnittliche Veränderungen von Baseline sowie absolute Werte für den aus den Subtests für Schnelligkeit und Agilität sowie Kraft bestehenden, standardisierten Wert wiedergegeben. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen keine Verbesserung auf, wohingegen die BOT-2-Werte für diese beiden Subtests bei den behandelten Patienten in Woche 24 verbessert waren. Zudem wiesen die Patienten der Kontrollgruppe keine Verbesserung beim Ausfallschritt, Hüpfen auf einem Bein oder beim 1- bzw. 2-beinigen seitlichen Sprung auf, wohingegen die mit AA behandelten Patienten sowohl in Woche 12 als auch in Woche 24 der PTP eine Verbesserung aufwiesen. Dies reflektiert eine verbesserte Leistungsfähigkeit auf allen Skalen. (95)

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Verbesserung des Wachstums - 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
- 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 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<u>Wachstum</u> Für Adoleszente (< 18 Jahre) wurden Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) analysiert, indem jedem Wert ein Z-Score zugewiesen wurde. Deskriptive Statistik wurde für jeden Parameter pro Behandlungsgruppe und für die zusammengefasste Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt ausgewiesen.
BMI: Body Mass Index	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbesserung des Wachstums 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	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die im Wachstum befindliche Population in der Studie ist sehr begrenzt, was eine statistisch fundierte Interpretation ausschließt. Die Wachstumsrate vor Behandlungsbeginn müsste bekannt sein, um eine Beurteilung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Patient zu ermöglichen.

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.

Tabelle 4-33: Ergebnisse Endpunkt Verbesserung des Wachstums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
ENB-009-10	Nicht verfügbar.

Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in dem 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 Wirksamkeitsstudien zu den Co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set ausschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPI- und PLP-Werte eingenommen hatte (Gruppe 3: n=5), durchgeführt.

Wachstum

Das Wachstum wurde im Zeitverlauf während der primären sowie der Extensionsphase bei adoleszenten Patienten in dem FA-Set gemessen. Die adoleszenten Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (n=3) zeigten im Zeitverlauf eine Verbesserung der Körpergröße, Gewicht und des BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=3) nach 24 Wochen Behandlung. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und des relativ kurzen Zeitraums

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

für eine Feststellung von Wachstumsunterschieden, muss die klinische Bedeutung dieser Daten mit Vorsicht interpretiert werden (siehe auch die folgende Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2).(95)

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Verbesserung der Knochenmineralisierung - 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
- 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 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung

Studie	Operationalisierung
ENB-009-10	<p>Der Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung wurde mit RGI-C, RSS, DEXA sowie einer Beckenkammbiopsie operationalisiert.</p> <p><u>RGI-C^a</u> Bei Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt < 18 Jahre alt waren, wurden radiographische Aufnahmen des Skeletts nach den Protokollanforderungen angefertigt und 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 unbehandelte Kontrollgruppe existierte. Die Auswerter wussten, welche der radiographischen Aufnahmen des Bildpaares die Baseline-Aufnahme war, allerdings waren sie hinsichtlich der nachfolgenden Zeitpunkte verblindet. Außerdem kannten sie die Bewertungen der anderen Radiologen nicht.</p> <p><u>RSS^a</u> Bei Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt < 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.</p> <p><u>DEXA</u> DEXA wurde zur Baseline sowie zu den geforderten Baseline-Zeitpunkten durchgeführt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde vorab ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dezentral gemeldet.</p> <p><u>Transiliakale Beckenkammbiopsie^a</u> Tetracyclin-markierte transiliakale Beckenkammbiopsie-Proben wurden bei Patienten, die in der Kontrollgruppe randomisiert waren, beim Screening sowie in Woche 24 entnommen. Für Patienten, die bereits während der primären Behandlungsphase in der aktiven Behandlungsgruppe waren, wurde in Woche 48 eine Beckenkammbiopsie durchgeführt. Patienten, die sich bereits einer Knochenbiopsie in der Studie ENB-001-08 unterzogen hatten, konnten diese Proben für den Screening-Test verwenden. Die Biopsien wurden nach einem Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter) und nach erfolgter Funktionsprüfung sowie vor der IP-Administration entnommen. Die Proben wurden von einem zentralen Labor ausgewertet.</p>
<p>DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; AA: Asfotase alfa a: Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 diskutiert.</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 4-35: 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	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Vorhersage des Frakturrisikos basierend auf der mittels DEXA gemessenen BMD wurde nur für osteoporotische menopausale Patienten festgelegt. Der Zusammenschluss von Daten aus verschiedenen Altersgruppen, Jugendlichen und Erwachsenen, könnte fehlerhaft sein, die Subanalysen werden jedoch durch die unter der Beschreibung der Osteoid-Indizen genannten Faktoren behindert. Des Weiteren macht die Verwendung verschiedener DEXA-Scanner mit verschiedenen normativen Datenbanken zur Generierung von Z- oder T-Scores den Vergleich zwischen den Gruppen anfällig für einen Fehler von ca. 10 %.

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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Statistik	Gruppe 1: AA 2,1 mg / kg / Woche; n=7	Gruppe 2: AA 3,5 mg / kg / Woche; n= 6	Gruppe 3: keine Behandlung; n=6	Mit AA behandelte Patienten kombiniert, n=13
DEXA-Veränderung von Baseline bis Woche 24 in Gesamter BMD (g/cm ²) ^d				
n	7	5	5	12
Mittelwert (SD)	-0,0003 (0,01788)	-0,0122 (0,01055)	0,0206 (0,03173)	-0,0052 (0,01589)
Median	0,0070	-0,0110	0,0340	-0,0030
Min, Max	-0,025; 0,020	-0,027; 0,001	-0,016; 0,050	-0,027; 0,020
p-Wert ^b	--	--	--	0,1222
Schätzer ^c	--	--	--	-0,0315
95% CI ^c	--	--	--	-0,0590; 0,0120
<p>Abkürzungen: Min: Minimum, Max: Maximum; PPi: anorganisches Pyrophosphat; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; SD: Standardabweichung; 6MWT: PTP: Primary Treatment Period; DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; BMD: Knochenmineraldichte</p> <p>Anmerkungen: Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.</p> <p>^a Patienten, bei denen sowohl Baseline- als auch Screening-Ergebnisse fehlen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Missing Values zum Zeitpunkt der Woche 24 wurden mit der LOCF Methode ergänzt.</p> <p>^b P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>^c Schätzer und Konfidenzintervall sind mit dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe</p> <p>^d DEXA-Ergebnisse, die während der Erstbehandlungsphase (Primary Treatment Period (PTP)) gemessen wurden – Korrektur zweier abweichender Werte: (1) BMD der Lendenwirbelsäule und (1) für die BMD des gesamten Körpers</p> <p>Quelle: (95)</p>				

Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in dem 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 Wirksamkeitsstudien zu den Co-primären Endpunkten wurden mit dem FA-Set ausschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Vit. D (25.000 IU) 23 Tage vor der Aufnahme der Baseline PPi- und PLP-Werte eingenommen hatte (Gruppe 3: n=5), durchgeführt.

DEXA – Knochenmineraldichte (BMD) des gesamten Skeletts

Der Knochenmineralgehalt und die –dichte des Oberschenkelhalses, der Lendenwirbelsäule und des gesamten Skeletts wurden ausgewertet. Nachdem die Datenbank für diesen Interim Report geschlossen wurde, wurden zwei Fehler in den DEXA-Baseline-Ergebnissen identifiziert. Bei einem Patienten wurde ein fehlerhafter Baseline BMD-Wert der Lendenwirbelsäule identifiziert und bei einem weiteren Patienten wurde ein fehlerhafter Baseline BMD-Wert für den gesamten Körper aufgedeckt. Die Daten wurden erneut analysiert, um die beiden Fehler zu korrigieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Es konnten im Zeitverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten hinsichtlich der BMD des gesamten Skeletts festgestellt werden.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 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.

Umfang der durchgeführten Subgruppenanalyse

Dieser Abschnitt beinhaltet die Subgruppenanalyse für die randomisierte, kontrollierte, Open-Label Studie ENB-009-10. In Anbetracht der geringen Studienteilnehmerzahl der Studie ENB-009-10, welche sich innerhalb der Subgruppenkategorie noch weiter reduziert, sollte die Aussagekraft der statistischen Analysen insgesamt kritisch beurteilt werden. Insbesondere die Größe der Subgruppe der Patienten <18 Jahre und die beobachtete Variabilität innerhalb und zwischen den beiden Subgruppen zur Baseline und über die Zeit machen eine Interpretation der Ergebnisse schwierig.

Die Ergebnisse der Studie ENB-009-10 wurden hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators Alter (<18; ≥18) untersucht, um den Effekt der Behandlung mit AA auf erwachsene und adoleszente HPP Patienten unabhängig voneinander bewerten zu können. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für Alter gewählt.

Aufgrund der jeweils geringen Anzahl adoleszenter Patienten in Behandlungs- und Kontrollgruppe werden die Ergebnisse nur für die Kontrollgruppe (n=3) und die kombinierte AA-Behandlungsgruppe (n=3) aufgeführt.

Weitere Analysen des *Full Analyses Sets* (FAS) der Patientengruppe der Adolszenten, wie die der Auswertungen zum Schmerzempfinden, des FVC und der zahnärztlichen Beurteilungen, ließen keine weiteren aussagekräftigen Schlüsse zu; daher wird auf eine weitere Auswertung dieser Größen bei den adoleszenten Patienten im Folgenden verzichtet. Es ist jedoch hervorzuheben, dass ein Großteil der Patienten einen normalen FVC zum Zeitpunkt Baseline aufwies. (95)

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

Tabelle 4-37 Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PPI und PLP – RCT

Subgruppe	2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA Behandlung (Gesamt)		Unbehandelte Kontrollgruppe	
	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten <18	Patienten ≥18	Patienten <18
Veränderung des Plasma PPI Levels (uM) von Baseline bis zur Woche 24 ^c						
n	5	5	10	3	3	3
Mittelwert (SD)	-2,522 (1,4229)	-2,258 (1,4739)	-2,390 (1,3729)	-1,133 (0,6048)	-0,060 (1,0193)	-2,043 (4,1709)
Median	-2,190	-2,990	-2,685	-0,900	-0,340	-0,020
Min, Max	-4,40; -1,02	-3,18; 0,32	-4,40; 0,32	-1,82; -0,68	-0,91; 1,07	-6,84; 0,73
p-Wert ^a	0,0357	0,1429	0,0280	0,7000	--	--
Schätzer ^b	-2,520	-2,270	-2,395	-0,880	--	--
95% KI ^b	-5,470; -0,110	-4,250; 1,230	-4,130; -0,540	nicht zutreffend	--	--
Veränderung des Plasma PLP Levels (ng/ml) von Baseline bis zur Woche 24 ^c						
n	5	5	10	3	3	3
Mittelwert (SD)	-244,80 (205,043)	-383,72 (492,195)	-314,26 (362,927)	-675,90 (707,023)	123,60 (231,057)	-117,33 (224,431)
Median	-161,20	-254,50	-207,85	-455,00	140,00	-20,00
Min, Max	-486,4; -18,8	-1236,2; -17,2	-1236,2; -17,2	-1467,0; -105,7	-11,2; 346,0	-374,0; 42,0
p-Wert ^a	0,0714	0,1429	0,0490	0,2000	--	--
Schätzer ^b	-364,80	-394,50	-368,00	-435,00	--	--
95% KI ^b	(-832,40; 96,40)	-1582,20; 98,00	-832,40; -6,40	nicht zutreffend	--	--
PPI: Anorganisches Pyrophosphat; PLP: Pyridoxal-5 ³ -Phosphat; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; NZ: nicht zutreffend Anmerkung: Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation in der AA-Gruppe. ^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. ^c Patienten, bei denen sowohl Baseline- als auch Screening-Ergebnisse fehlen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Missing Values zum Zeitpunkt der Woche 24 wurden mit der SI-Methode LOCF Methode ergänzt. Quelle: (95)						

Subgruppenanalyse für die Veränderung der PPI- und PLP- Level

Obwohl die PPI -Niveaus der Erwachsenen gruppenübergreifend und innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Baseline variabel waren, zeigten die erwachsenen Patienten, behandelt mit 0,3 mg/kg/Tag AA, und die erwachsenen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe einen deutlich signifikanteren Rückgang der mittleren PPI Level im Zeitraum Baseline bis Woche 24 verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe, welche zur Woche 24 kaum Abweichungen der PPI Level gegenüber Baseline zeigte. Die Abnahme der PPI Niveaus gegenüber Baseline in der AA-Behandlungsgruppe erwachsener Patienten hielt über 48 und 96 Wochen der Exposition an; in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe betrug die Reduktion im Median gegenüber Baseline $-2,150 \mu\text{M}$ ($-4,00$; $1,42$) bis zur Woche 48 (alle Patienten, $n=13$) und $2,520 \mu\text{M}$ ($-6,88$; $4,05$) bis zur Woche 96 der Exposition (randomisierte AA-Patienten, $n=10$).

Die PLP Level der erwachsenen Patienten waren, ähnlich wie die PPI Ergebnisse, gruppenübergreifend und innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Baseline variabel. Die erwachsenen Patienten in der kombinierten AA-Gruppe zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Abnahme der mittleren PLP Level zur Woche 24 gegenüber Baseline. Die PLP Level der Kontrollgruppe stiegen im gleichen Zeitraum, wie Tabelle 4-37 zeigt. Die Sensitivitätsanalyse zeigt sowohl für die beiden AA-Gruppen mit den unterschiedlichen Dosierungen als auch für die kombinierte Behandlungsgruppe eine statistisch signifikante Reduktion der PLP Level zu Woche 24 verglichen mit der Kontrollgruppe.(95) Bei allen Patienten mit fehlenden Werten zur Woche 24 wurde für die Imputation der Durchschnittswert der Woche 24 der Kontrollgruppe herangezogen. Wie auch bei den PPI Niveaus konnten die Senkungen der PLP Niveaus der mit AA behandelten erwachsenen Patienten über einen Zeitraum von 48 und 96 Wochen der Behandlung aufrechterhalten werden; in der kombinierten Behandlungsgruppe mit AA sank das PLP Niveau im Median bis zur Woche 48 der Exposition gegenüber Baseline (alle Patienten, $n=11$) um $-210,00 \text{ ng/ml}$ ($-1.047,0$; $-12,9$). Bis zur Woche 96 reduzierte sich der Wert in der Gruppe der randomisierten AA-Patienten ($n=10$) um $-208,57 \text{ ng/ml}$ ($-1.238,9$; $-24,3$)

Auch in der Gruppe der adoleszenten Patienten waren die Level beider Substrate (PPI und PLP) gruppenübergreifend und innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Baseline variabel. Wie jedoch Tabelle 4-37 zu entnehmen ist, zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied bei den Veränderungen der kombinierten Gruppe, der mit AA behandelten Patienten, verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe bis zur Woche 24 gegenüber Baseline. Allerdings war die Population in beiden Gruppen der adoleszenten Patienten mit $n=3$ auch nur sehr klein.

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

Tabelle 4-38 Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Beckenkambibiopsie (Endpunkt Knochenmineralisation) – RCT

	2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA Behandlung (Gesamt)		Unbehandelte Kontrollgruppe	
Subgruppe	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten <18	Patienten ≥18	Patienten <18
Veränderungen ^c des Osteoidvolumens/Knochenvolumens (%) zum Zeitpunkt Woche 24 (Kontrollgruppe) oder Woche 48 (AA-Behandlungsgruppe) gegenüber Baseline						
n	5	5	10	2	3	3
Mittelwert (SD)	0,055 (1,7692)	-3,372 (2,2305)	-1,659 (2,6201)	3.399 (5.0998)	0,206 (3,1809)	0.195 (6.8348)
Median	-0,241	-2,317	-1,266	3.399	-0,923	-2.276
Min, Max	-1,54; 3,02	-6,20; -0,95	-6,20; 3,02	-0.21, 7.01	-2,26; 3,80	-5.06, 7.92
Veränderungen ^c der Stärke des Osteoids (µm) zum Zeitpunkt Woche 24 (Kontrollgruppe) oder Woche 48 (AA-Behandlungsgruppe) gegenüber Baseline						
n	5	5	10	2	3	3
Mittelwert (SD)	-1,369 (1,6489)	-2,030 (2,2254)	-1,699 (1,8791)	3.910 (4.0369)	-2,152 (2,0104)	-0.112 (9.2471)
Median	-1,318	-2,664	-1,377	3.910	-1,273	-4.919
Min, Max	-4,03; 0,29	-4,91; 0,84	-4,91; 0,84	1.06, 6.76	-4,45; -0,73	-5.97, 10.55
Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung; NZ: nicht zutreffend						
Anmerkung: Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.						
^a Veränderungen von Baseline bis zur Woche 24 für die Kontrollgruppe und bis zur Woche 48 für die AA-Gruppe.						
Quelle: (95)						

Subgruppenanalyse der Beckenkammbiopsie des Endpunkts Knochenmineralisation

Wie Tabelle 4-38 zeigt, scheint die größte prozentuale Abnahme des Osteoidvolumens/Knochenvolumens in der Gruppe der Erwachsenen, die mit 0,5 mg/kg/Tag AA behandelt wurde, aufgetreten zu sein (Median [Spannweite]: -2,317 [-6,20 bis -0,95]); allerdings erschwert die Variabilität innerhalb der Gruppen und gruppenübergreifend die Interpretation der Ergebnisse. Die Stärke des Osteoids betreffend wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen Kontroll- und AA-Behandlungsgruppe offenbar (siehe Tabelle 4-38). Allerdings lagen die Mittelwerte der Osteoid Stärke zum Zeitpunkt Baseline für die Subgruppe der Erwachsenen im Normbereich, weshalb diese Beobachtungen nicht überraschen.

Tabelle 4-38 zeigt den Effekt der Behandlung mit Asfotase alfa auf das Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%) und auf die Osteoid Stärke bei adolozenten Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der kleine Stichprobenumfang in beiden Gruppen in Kombination mit der ausgeprägten Variabilität beider Werte zum Zeitpunkt Baseline innerhalb der Gruppen und gruppenübergreifend schließt eine Interpretation der Daten aus.

Subgruppenanalyse der Dualen-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) des Endpunkts Knochenmineralisation

Der Knochenmineralgehalt (BMC) und die Dichte (BMD) des Oberschenkelhalses (oder des Hüftknochens), der Lendenwirbelsäule und des Gesamtskeletts wurde bei allen erwachsenen Patienten mit Hilfe der Dualen-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) zum Zeitpunkt Baseline und den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten (Woche 24, 48, 72 und 96) bewertet. Die Knochenmineraldichte des Gesamtskeletts wird wegen der großen Anzahl an Patienten mit Osteosynthesen (bspw. Platten, Schrauben, Marknägel und Drähte) nicht dargestellt, da diese die Erhebung der Daten signifikant beeinträchtigen können. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der breiten Variabilität der einzelnen DEXA Werte unter den Patienten werden die statistischen Analysen dieser Daten an dieser Stelle nicht weiter dargestellt.

Eine erneute Analyse der Gesamtdaten der Messungen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule und des Gesamtskeletts der Patienten ≥ 18 Jahren nach der Korrektur zweier Fehler in den DEXA Daten zum Zeitpunkt Baseline ist in Tabelle 14.2.2.6.3.1 b im CSR dargestellt. (95) Zum Zeitpunkt Woche 24 konnten die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule betreffend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Dennoch zeigten Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe geringe, aber statistisch signifikante (das 95% KI der Veränderung schließt die Null nicht ein) Steigerungen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Zeitraum Baseline bis zur Woche 24 der Exposition (mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline = 0,0265 [0,02166]). Bei den Messungen der Knochenmineraldichte des Gesamtskeletts konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe beobachtet werden, auch gab es hier keine signifikanten Verbesserungen bei den mit AA behandelten erwachsenen Patienten über die Zeit. (95)

Wegen des kleinen Stichprobenumfangs und der ausgeprägten Variabilität der einzelnen DEXA Werte unter den einzelnen Patienten wurden keine weiteren statistischen Analysen dieser Daten der adoleszenten Patienten durchgeführt. Im Laufe der Studie konnte keine eindeutige Wirkung der Behandlung mit AA auf die einzelnen Ergebnisse der DEXA Messungen beobachtet werden.(95)

Subgruppenanalyse der RSS und RGI-C Scores des Endpunkts Knochenmineralisation

Drei adoleszente Patienten, alle Teil der Kontrollgruppe, wurden mit dem RSS erhoben. 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. Da ein Patient der AA-Behandlungsgruppe mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag nur eine einzige Beurteilung zum Zeitpunkt Baseline abschloss, wurde dieser von der weiteren Bewertung ausgeschlossen. Ein anderer Patient schien eine geringfügige Verbesserung der RSS Scores unter der nachfolgenden Behandlung mit AA (nach Einleitung der AA Behandlung nach den ersten 24 Wochen in der Kontrollgruppe) zu zeigen. (95)

Die RGI-C Scores wurden für alle sechs adoleszenten Patienten erhoben. Da sich die adoleszenten Patienten noch im Wachstum befinden und sich damit im Zuge dessen die Wachstumsfugen gerade schließen, sind die RGI-C, wie auch die RSS Scores, nur bedingt interpretierbar. Zusammen mit dem nur geringen Stichprobenumfang schließt dies eine Interpretation der Daten aus. Zudem sind keine offensichtlichen Trends zu beobachten. (95)

Tabelle 4-39 Ergebnisse der Subgruppenanalyse des 6MWT (Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität) – RCT

	2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA Behandlung (Gesamt)		Unbehandelte Kontrollgruppe	
Subgruppe	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten <18	Patienten ≥18	Patienten <18
Veränderung der gegangenen Distanz (m) beim 6MWT von Baseline bis zur Woche 24						
n	5	5	10		3	
Mittelwert (SD)	83,4 (79,56)	47,2 (47,20)	65,3 (64,55)		-19,7 (26,50)	
Median	40,0	38,0	39,0		-20,0	
Min; Max	18; 182	-2; 121	-2; 182		-46; 7	
p-Wert ^a	--	--	0,0140		--	
Schätzer ^b	--	--	64,5		--	
95% KI ^b	--	--	13,0; 177,0		--	
Veränderung der gegangenen Distanz beim 6MWT als prozentualer Anteil des prognostizierten Wertes von Baseline bis Woche 24 ^c						
n	4	5	9		2	
Mittelwert (SD)	11,60 (13,705)	9,76 (9,623)	10,58 (10,848)		-6,20 (3,536)	
Median	5,40	7,70	7,20		-6;20	
Min; Max	3,6; 32,0	0,0; 25,0	0,0; 32,0		-8,7; -3,7	
p-Wert ^a	--	--	0,0364		--	
Schätzer ^b	--	--	12,50		--	
95% KI ^b	--	--	3,70; 40,70		--	
Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; 6MWT: 6-minute walking test; SD: Standardabweichung						
Anm.: Baseline ist definiert als letzter aufgenommener Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe.						
^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.						
^c Prognostizierte Prozent wurden nur berechnet, wenn der Patient den Test über die vollen 6 Minuten absolviert hat.						
Quelle: (95)						

Subgruppenanalyse des 6MWT des Endpunkts Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Veränderungen der gegangenen Distanz (in Metern) und des prozentualen Anteils der prognostizierten Wegstrecke waren in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (n=10) im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe (n=3) zur Woche 24 gegenüber Baseline signifikant größer. Zu beachten ist, dass ein Patient der Kontrollgruppe nicht in der Lage war, den 6MWT zum Zeitpunkt Baseline oder der Woche 24 zu absolvieren.

Die adoleszenten Patienten in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (n=3) hatten im Median eine Steigerung von 25 Metern (Spannbreite: 1,35 m) der zurückgelegten Distanz beim 6MWT in der Woche 24. Zwei der drei Patienten der Kontrollgruppe waren nicht in der Lage, den 6MWT zum Zeitpunkt Baseline zu komplettieren. Diese Patienten hatten dementsprechend auch keine Daten zum Zeitpunkt der Woche 24. Der verbliebene Patient der unbehandelten Kontrollgruppe verbesserte sich um 113 Meter (von 410 m auf 523 m); zum Zeitpunkt des Screenings hat dieser Patient aber bereits 520 Meter beim 6MWT zurückgelegt. (95) Dieser Patient wird als Ausreißer berücksichtigt, dessen hohe Variabilität in der Baseline wahrscheinlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt. Der sehr kleine Stichprobenumfang in jeder der Gruppen in Kombination mit der deutlichen Variabilität innerhalb beider Gruppen schließt eine Interpretation der Daten aus. Mit Ausnahme dieses einen Patienten der Kontrollgruppe sind die Daten der AA-Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe dennoch grundsätzlich konsistent und weisen auf eine Verbesserung unter einer AA Therapie hin.

Subgruppenanalyse der Dynamometrie (HDD) des Endpunkts Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Ähnlich der Ergebnisse aller Patienten scheint sich auch bei den erwachsenen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe die Muskulatur des Hüftstreckers und der Abduktoren besser aufzubauen als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Im Median (Spannweite) betrug die Veränderung von Baseline bis Woche 24 in Prozent des prognostizierten Werts 10,4 % (5,9; 19,5) in der kombinierten mit AA behandelten Gruppe verglichen mit -1,9 % (-15,0; 11,2) in der Kontrollgruppe für die Muskulatur des Hüftstreckers und 12,2 % (-9,9; 20,4) gegenüber 6,7 % (-7,1; 12,0) für die Hüftmuskulatur der Abduktoren. Auffällig ist, dass sich die Verbesserungen in Prozent der prognostizierten Werte der Muskulatur der Hüftstrecke und -abduktoren bis Woche 96 weiter steigerte oder stabilisierte; Veränderungen von Baseline bis Woche 96 im Median (Spannweite) 14,70 (-24,1; 31,2) für die Muskulatur der Hüftstrecke und 20,40 (-2,3; 28,1) der Abduktoren. (95)

Von den 6 in der Studie eingeschlossenen adoleszenten Patienten sind nur Daten zu Veränderungen zum Zeitpunkt Baseline bis Woche 24 beim Test mit dem Hydraulischen Hand-Dynamometers (HDD) bei 2 von 3 randomisierten mit AA behandelten Patienten (alle HDD Parameter) und bei 1 von 3 Patienten der Kontrollgruppe (Griffkraft) verfügbar.

Nur bei drei der Patienten standen noch Daten nach 96 Wochen der Exposition zur Verfügung. Obwohl die begrenzte Anzahl adoleszenter Patienten mit vorliegenden Daten eine Interpretierbarkeit ausschließt, ist es erwähnenswert, dass sich der Median in Prozent der

prognostizierten Werte im Zeitraum Baseline bis zur Woche 96 bei 5 von 6 Parametern verbesserte, einschließlich der Abduktion und Hüftstreckung.(95)

Subgruppenanalyse des Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstests sowie des Krafttests des BOT-2 für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

In der Subgruppe der adoleszenten Patienten liegen nur für 2 Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe Ergebnisse des BOT-2 Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstests sowie des BOT-2 Krafttests vor (für die Kontrollgruppe sind keine Daten verfügbar). Angesichts des Fehlens von Daten in der Kontrollgruppe und der nur geringen Anzahl von Patienten in der mit AA behandelten Gruppe können aus diesen Ergebnissen keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden. (95)

Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe der Subgruppe der Erwachsenen zeigten eine deutliche Verbesserung gegenüber Baseline beim Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstest im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem waren die Patienten in der Lage, diese Verbesserungen im Laufe der Zeit aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz dazu wurden beim Krafttest des BOT-2 in der Kontrollgruppe etwas größere Verbesserungen beobachtet (siehe auch Tabelle 4-40). (95)

Tabelle 4-40: Mittelwerte (SD) der Veränderungen des Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstests sowie des Krafttests der erwachsenen Patienten im Rahmen des BOT-2 im Zeitverlauf gegenüber Baseline – Full Analysis Set

Erhebungszeitpunkt ^a	AA Behandlung (Gesamt) ^b Patienten ≥ 18 Jahre, (n=10/13)	Unbehandelte Kontrollgruppe Patienten ≥ 18 Jahre, (n=3)
Test der Laufgeschwindigkeit und Agilität (Gesamtscores)		
Woche 12 ^c	2,9 (5,06)	0,0 (0,00)
Woche 24 (PTP) ^c	4,0 (3,94)	-0,5 (0,71)
Woche 24 (PTP/ETP) ^{a, d}	3,7 (3,58)	--
Woche 48 ^d	4,0 (5,26)	--
Woche 96 ^d	4,3 (5,72)	--
Krafttest (Gesamtscores)		
Woche 12 ^c	3 (2,39)	0,3 (1,53)
Woche 24 (PTP) ^c	3,1 (2,85)	4,0 (4,24)
Woche 24 (PTP/ETP) ^{a, d}	2,4 (3,00)	--
Woche 48 ^d	1,1 (3,48)	--
Woche 96 ^d	2,7 (3,20)	--

^a Die Erhebungszeitpunkte sind in Relation zum Beginn der Exposition mit Asfoatse alfa berechnet. Für die Patienten der Kontrollgruppe beginnt die Exposition mit Asfotase alfa mit Beginn der Extensionsphase (zum Zeitpunkt Woche 24). Für das mit Asfotase alfa behandelte Patientenkollektiv beginnt die Exposition mit

Beginn der ersten Behandlungsphase. Patienten der Kontrollgruppe waren innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie unbehandelt.

^b $n=x/y$ für die kombinierte Gruppe der mit Asfotase alfa behandelten Patienten; x ist die Anzahl der Patienten in der ersten Behandlungsphase und y ist die Anzahl der Patienten in der Extensionsphase.

^c RCT Studie

^d Non-RCT Studie

Quelle: (106)

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des LEFS (Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung) – RCT

Subgruppe	2,1 mg/kg/Woche AA	3,5 mg/kg/Woche AA	AA Behandlung (Gesamt)		Unbehandelte Kontrollgruppe	
	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten ≥18	Patienten <18	Patienten ≥18	Patienten <18
Change from Baseline to Week 24 in LEFS ^b						
n	5	5	10		3	
Mittelwert (SD)	15,2 (19,77)	2,4 (14,48)	8,8 (17,67)		-1,0 (5,29)	
Median	5,0	4,0	4,5		1,0	
Min; Max	-2; 40	-15; 23	-15; 40		-7; 3	
p-Wert ^a	--	--	0,3881		--	
Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; SD: Standardabweichung Anmerkung: Baseline ist definiert als der letzte aufgenommene Wert der Kontrollgruppe zu oder vor Studienbeginn oder als das Datum der ersten Studienmedikation der AA-Gruppe. ^a P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe. ^b LEFS Scores sind von 0 bis 80 skaliert; höhere Scores weisen auf eine bessere Funktionalität der unteren Extremitäten hin. Quelle: (95)						

Subgruppenanalyse des LEFS des Endpunkts Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Wie Tabelle 4-41 zeigt, haben sich bei den Erwachsenen sowohl in den AA-Behandlungsgruppen mit den beiden Dosierungen 0,3 mg/kg und 0,5 mg/kg als auch in der kombinierten Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe größere Veränderungen bezüglich der LEFS Scores zur Woche 24 gegenüber Baseline ergeben. Allerdings sind diese Unterschiede nicht statistisch signifikant.

In der Gruppe der Adoleszenten waren Mittelwert und Median des LEFS Scores zu Baseline in der Kontrollgruppe sehr viel kleiner als in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe. In Kombination mit der geringen Patientenzahl in jeder der Gruppen schließt dies eine Interpretation der Daten aus. (95)

Subgruppenanalyse der Wachstums-Z-Scores des Endpunkts Wachstumsverbesserung

Tabelle 4-42 stellt die mittlere (SD) Veränderung der Z-Scores von Körpergröße und -gewicht von 6 adolescenten Patienten (3 in der Kontrollgruppe und 3 in der mit AA behandelten Gruppe) nach einer 24 -wöchigen Behandlung mit Asfotase alfa dar. Über die Zeit zeigt die kombinierte mit AA behandelte Patientengruppe verglichen mit den unbehandelten Patienten Verbesserungen bei Größe und Gewicht. Dennoch ist die klinische Bedeutung dieser Befunde aufgrund der begrenzten Patientenanzahl und der wenigen Messungen im Verlauf der Studie ungewiss. (95) Da es sich bei den Z-Scores um Parameter handelt, die allein das Wachstum der Patienten betreffen, wurden diese Daten auch nur bei den Patienten ≤ 18 Jahre erhoben.

Tabelle 4-42: Wachstums-Z-Scores von Körpergröße und -gewicht der adolescenten Patienten – Full Analysis Set

	AA Behandlung (Gesamt) (n=3)	Kontrollgruppe (n=3)
Veränderung der Wachstums-Z-Scores vom Zeitpunkt Baseline bis Woche 24^c		
Körpergröße		
n	3	1
Mittelwert (SD)	0,05 (0,055)	-0,01 (NZ)
Median	0,06	-0,01
Min; Max	-0,01; 0,09	-0,01; -0,01
p-Wert ^a	1,0000	--
Körpergewicht		
n	3	1
Mittelwert (SD)	-0,01 (0,384)	-0,55 (NZ)
Median	-0,01	-0,55
Min; Max	-0,39; 0,38	-0,55; -0,55
p-Wert ^a	0,5000	--
^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. ^c Die Z-scores für Körpergröße und -gewicht basieren auf den CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2000 Wachstumscharts. Quelle: (106)		

4.3.1.3.3 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.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine 24-wöchige Behandlung mit Strensiq® 2 wichtige Substrate der TNSALP, PPI und PLP, im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe deutlich verringert hat. Auch wenn die Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten nicht formal in einer Studie nachgewiesen werden konnten beziehungsweise keine Signifikanz gezeigt werden konnte, so wurden bei der Knochenmineralisierung und Gehfähigkeit, Muskelkraft und Behinderung dennoch positive Effekte beobachtet. PPI ist ein bekannter Inhibitor der Knochenmineralisierung.(15,100) Somit ist die Normalisierung des PPI-Levels mit einer Verbesserung der Knochenmineralisierung und der Skelettstruktur (RGI-C und RSS) in allen klinischen Studien (ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-006-09 / ENB-008-10 und ENB-010-10) in Verbindung gebracht worden, was darüberhinaus zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Aktivität und Reduzierung der Behinderung (siehe Ergebnisse der Atmung und des 6MWT) bei den Patienten geführt hat.

Tendenzen zu stärkeren klinischen Verbesserungen bei behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden hauptsächlich bei den sekundären und exploratorischen Endpunkten Behinderung und Mechanik der Funktion beobachtet. Die mit AA behandelten Patienten verbesserten sich beim 6MWT im Median um 35,0 Meter zum Zeitpunkt der Woche 24. Im Vergleich verschlechterten sich die Patienten der Kontrollgruppe im Median um 6,5 Meter. Ebenso zeigten die mit AA behandelten Patienten eine leichte Verbesserung auf der LEFS als Maß der Behinderung im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Bei der Auswertung des *Full Analysis Set* (FAS) zum Zeitpunkt der Woche 24 lässt sich eine geringfügige Verbesserung der mit AA behandelten Patientengruppe im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe beobachten. Eine bedeutsame klinische Verbesserung (≥ 9 Punkte) im Zeitraum Baseline bis zur Woche 24 zeigte sich bei 1 von 5 Patienten (20,0 %) der unbehandelten Kontrollgruppe verglichen mit 4 von 13 (30,8 %) Patienten, die mit AA behandelt wurden.(90) Trotz dieser Verbesserungen gab es im Gegensatz dazu keine deutlichen Unterschiede zwischen den Patientengruppen beim Test der motorischen Fähigkeiten (BOT-2) beziehungsweise des BPI-SF zur Schmerzbeurteilung zum Zeitpunkt der Woche 24.

Obgleich schwer zu interpretieren, da die meisten Patienten Erwachsene waren, konnte eine bereits im Vorhinein geplante statistische Analyse des Effekts von AA auf erwachsene (n=13) und adoleszente (n=6) Patienten zeigen, dass die Ergebnisse in der Subgruppe der Erwachsenen im Allgemeinen konsistent mit den Gesamtergebnissen waren. Bei den Erwachsenen wurde in der kombinierten Interventionsgruppe, verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe, eine statistisch signifikante Reduktion der beiden Substrate PPI und PLP zum Zeitpunkt der Woche 24 beobachtet. Zudem waren die Veränderungen beim 6MWT, gemessen vom Ausgangswert zu Studienbeginn bis hin zur Woche 24, in der kombinierten Interventionsgruppe größer als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Die erwachsenen Patienten der kombinierten Interventionsgruppe zeigten ebenfalls eine Tendenz zu einer stärkeren Verbesserung beim Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstest des BOT-2, bei der Kraft der proximalen Muskulatur der Hüfte (gemessen durch HHD) und bei der Funktionalität der unteren Extremitäten (gemessen mit LEFS) im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten.

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. Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Strensiq® durchgeführt.

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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-44: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-46: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-47: 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)
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 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 4-48: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-51: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ENB-001-08 ^a	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat	Asfotase alfa
ENB-002-08 ^b / ENB-003-08 ^c	ja	ja	abgeschlossen / laufend	6 Monate / maximal 84 Monate oder bis das Produkt zugelassen ist ^d	Asfotase alfa
ENB-010-10 ^b	ja	ja	laufend ^e	72 Monate oder bis zur Zulassung im jew. Land, jenachdem was zuerst eintritt & der Patient bekommt AA nicht weniger als 6 Monate in der Studie	Asfotase alfa
ENB-006-09 ^b / ENB-008-10 ^f	ja	ja	abgeschlossen / laufend	6 Monate / Mindestens 72 Monate oder bis zur Zulassung im jew. Land	Asfotase alfa
ENB-009-10 ^b	ja	ja	abgeschlossen ⁱ / laufend ^k	Mindestens 72 Monate oder bis zur Zulassung im jew. Land	Asfotase alfa
ENB-011-10	ja	ja	abgeschlossen	nicht zutreffend ^g	Historischer Verlauf / Observation
ALX-HPP-502	nein	ja	abgeschlossen	nicht zutreffend ^g	Historischer Verlauf / Observation
ALX-HPP-502 ^s ^h	nein	ja	abgeschlossen	nicht zutreffend ^g	Historischer Verlauf / Observation
Integrierte gepoolte Überlebensanalyse ⁱ (Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 + ENB-010-10 vs. ENB-011-10)	nein	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend (Datenvergleichsstudie über drei Studien (Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 + ENB-010-10 vs. ENB-011-10))	Datenvergleichsstudie über drei Studien (Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 + ENB-010-10 vs. ENB-011-10)
a: Phase I-Studie					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
b: Phase II-Studie c: Verlängerung der Studie ENB-002-08 d: Inklusiv der 6 Monate der Studie ENB-002-08 e: Laufend, Patienten werden nachwievor eingeschrieben f: Verlängerung der Studie ENB-006-09 g: Es wird kein zu untersuchendes Medikament in dieser nichtinterventionellen Studie verabreicht. h: Nicht-interventionale Substudie von ALX-HPP-502 i: Die integrierte gepoolte Überlebensanalyse ist eine zusammenfassende Analyse der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 + ENB-010-10 vs. ENB-011-10. j: Die Angabe bezieht sich auf die randomisiert kontrollierte Phase der Studie, die bereits abgeschlossen ist. k: Die sich anschließende offene Extensionsphase ist laufend. Quelle: (38–40,53,95,96,101,102)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-51 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde am 27. Juli 2015 letztmalig erhoben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-51 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ENB-001-08 ^a	Phase-I, multizentrische, open-label, kurzzeitige (1 Monat) Dosisfindungsstudie mit einmaliger und wiederholter Verabreichung, in die 6 erwachsene Patienten mit HPP eingeschrieben waren. Primärziel war die Bewertung von PK und Sicherheit und nicht die Wirksamkeit von AA bei HPP-Patienten.
Abkürzungen: PK: Pharmakodynamik, AA: Afotase alfa, HPP: Hypophosphatasie a: 4 von 6 Patienten aus der ENB-001-08 waren ebenfalls in der ENB-009-10 eingeschrieben. Quelle: (107)	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

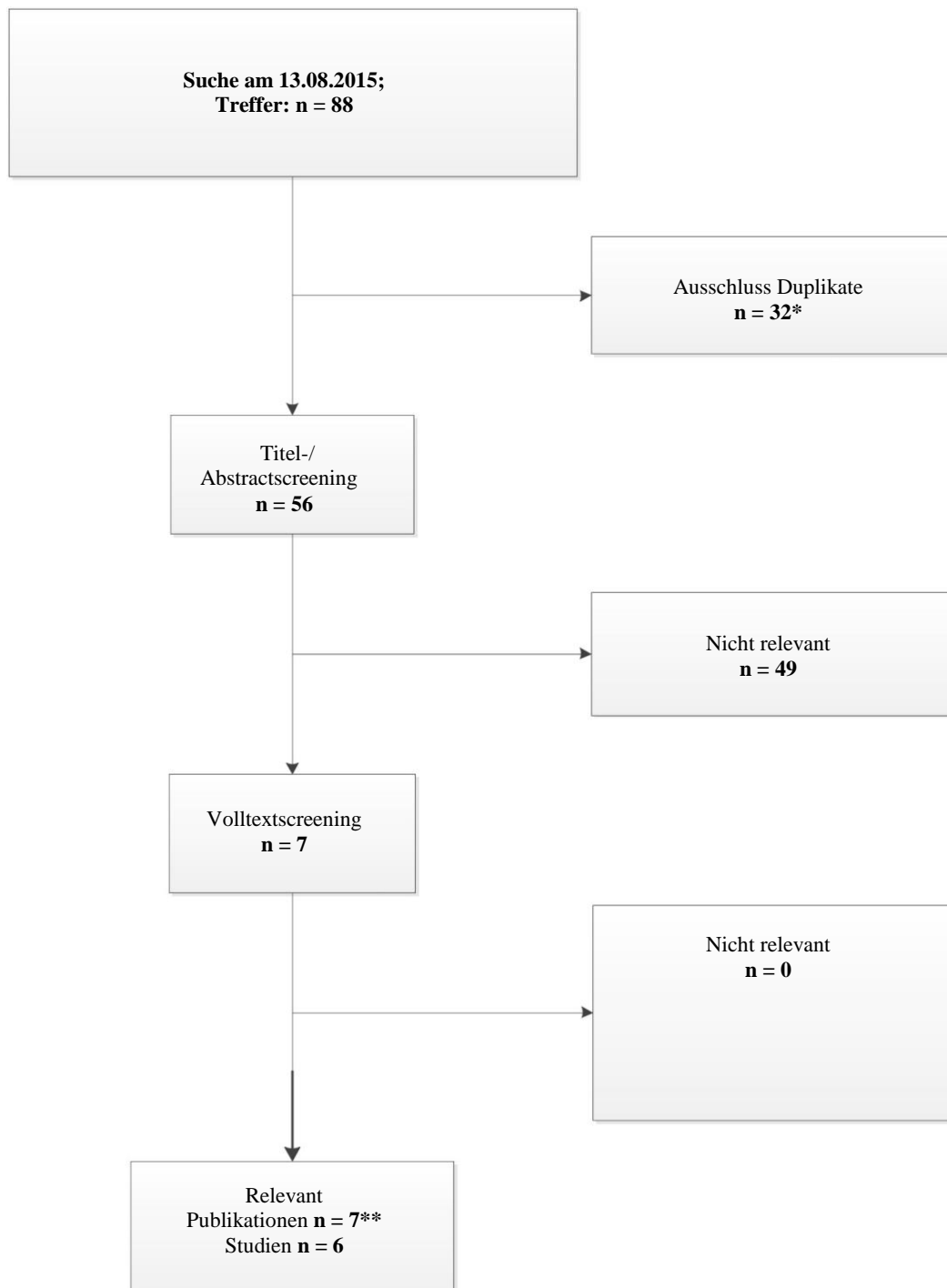
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel



* Duplikate umfassen 12 "encore Duplikate" oder Duplikate, wie sie im aktualisierten SLR Bericht definiert sind, sowie 20 Duplikate innerhalb der bibliographischen Suchanfragen in Medline und Embase

** 1 Publikation und 6 Konferenzabstracts

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben, basiert das Flussdiagramm (Abbildung 4-9) auf der letzten aktualisierten Literaturrecherche vom 13.08.2015 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4A-1 dargestellten Suchstrategien. Da die Literaturrecherche nicht zwischen der Suche nach RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel unterschied und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, können die Treffer im Flussdiagramm nicht differenziert nach weiteren Untersuchungen mit AA dargestellt werden.

Die Literaturrecherche in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane ergab 88 Treffer, von denen 32 eindeutig als Duplikat identifiziert werden konnten. Von den verbliebenen Treffern wurden Titel und Abstract mit dem Ergebnis gescreent, dass weitere 47 Treffer als nicht relevant ausschieden. Alle 7 verbliebenen im Volltext gesichteten Treffer, eine Veröffentlichung und 6 Konferenzabstracts, wurden letztendlich als relevant identifiziert, da sie eine Studie des AA Studienprogramms thematisieren.

Da nur die ersten 24 Wochen der Studie ENB-009-10 als randomisiert kontrollierte Studie durchgeführt wurden, wird das Paper von Kishnani et al. (2012) erneut als Ergebnis präsentiert. (65,66)

Tabelle 4-53: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Relevante Referenz	AA Studie	Datenbank	Treffer/ Referenznummer
1	MADSON, K., ROCKMAN-GREENBERG, C., MELIAN, A., MOSELEY, S., ODRILJIN, T., REEVES, A. and WHYTE, M., 2014. Asfotase alfa: Sustained improved growth and function with extended treatment in children with hypophosphatasia. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 82, pp. 28-29	ENB-008-10	Embase & Embase Alert Suche 15	6 von 62
2	BISHOP, N., SIMMONS, J., LUTZ, R., ODRILJIN, T., MOSELEY, S., MELIAN, A., PHILLIPS, D. and WHYTE, M., 2014. Hypophosphatasia: Gross motor function and height improvement in infants and young children treated with asfotase alfa for up to 3 years. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 82, pp. 29	ENB-003-08	Embase & Embase Alert Suche 15	7 von 62
3	HOFMANN, C., ROCKMAN-GREENBERG, C., VOCKLEY, J., HARMATZ, P., VALLÉE, M., BEDROSIAN, C.L. and LIESE, J., 2014. Infants and children with hypophosphatasia have improved skeletal mineralization and respiratory function following treatment with asfotase alfa. <i>Osteologie</i> , 23, pp. S32	ENB-010-10	Embase & Embase Alert Suche 15	11 von 62
4	GREENBERG, C.R., VOCKLEY, J., HARMATZ, P., VALLÉE, M., BEDROSIAN, C.L. and LIESE, J.G., 2013. Asfotase alfa improves skeletal mineralization and respiratory function in infants and young children with hypophosphatasia: Results from up to 12 months' treatment. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 80,	ENB-010-10	Embase & Embase Alert Suche 15	15 von 62

	pp. 70			
5	WHYTE, M.P., GREENBERG, C.R., SALMAN, N.J., BOBER, M.B., MCALISTER, W.H., WENKERT, D., VAN SICKLE, B.J., SIMMONS, J.H., EDGAR, T.S., BAUER, M.L., HAMDAN, M.A., BISHOP, N., LUTZ, R.E., MCGINN, M., CRAIG, S., MOORE, J.N., TAYLOR, J.W., CLEVELAND, R.H., CRANLEY, W.R., LIM, R., THACHER, T.D., MAYHEW, J.E., DOWNS, M., MILLÁN, J.L., SKRINAR, A.M., CRINE, P. and LANDY, H., 2012. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. New England Journal of Medicine, 366(10), pp. 904-913	ENB-002-08	Embase & Embase Alert Suche 15	29 von 62
6	KISHNANI, P.S., ROCKMAN-GREENBERG, C., WHYTE, M., WEBER, T., MHANNI, A., MADSON, K., REEVES, A., MACK, K., PLOTKIN, H., KREHER, N. and LANDY, H., 2012. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy (ENB-0040) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. Molecular genetics and metabolism, 105(3), pp. 328-329	ENB-009-10	Embase & Embase Alert Suche 15	30 of 62
7	WHYTE, M.P., MADSON, K.L., GREENBERG, C.R., MCALISTER, W.H., WENKERT, D., REEVES, A.L., MACK, K.E., BOURRIER, L., THACHER, T.D., ZHANG, F., HULETT, R.L., HERMAN, T.E., KHANNA, G., SKRINAR, A.M. and LANDY, H., 2011. Bone and Mineral Metabolism Treatment of children with hypophosphatasia (HPP) with ENB-0040: Radiographic and DXA outcomes after 6 months of therapy. Hormone Research in Paediatrics, 76, pp. 26	ENB-006-09	Embase & Embase Alert Suche 15	33 von 62

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 4-54) 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 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	clinicaltrials.gov; (103)	ja	ja	abgeschlossen
ENB-003-08	clinicaltrials.gov; (104)	ja	ja	laufend
ENB-006-09	clinicaltrials.gov; (105)	ja	ja	abgeschlossen
ENB-008-10	clinicaltrials.gov; (106)	ja	ja	laufend
ENB-009-10	clinicaltrials.gov; (98)	ja	ja	laufend
ENB-010-10	clinicaltrials.gov; (107)	ja	ja	laufend

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 4-54 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 Suche in den Studienregistern wurde am 28. Juli 2015 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-55: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Unkontrolliert						
ENB-002-08 / ENB-003-08 ^d	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (101)	ja (103,104)	ja (3,10,12,108–110)
ENB-006-09 / ENB-008-10 ^d	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (53)	ja (105,106)	ja (7–9,111)
ENB-010-10 ^d	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (102)	ja (107)	ja (4,12,112)
ENB-009-10 ^d	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (95)	ja (98)	ja (11,99)
Natürliche Verlaufsstudien / keine Intervention						
ENB-011-10	ja	ja	nein	ja (38)	ja (113)	ja (12,21,114)
ALX-HPP-502s	ja	ja	nein	ja (40)	ja (115)	ja (6,116)
ALX-HPP-502	ja	ja	nein	ja (39)	ja (117)	ja (32)
<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> <p>d: Die Studie läuft derzeit noch, allerdings sind Zwischenergebnisse verfügbar, auf die sich im Folgenden bezogen wird.</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 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.2.1.1 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.

Tabelle 4-56: 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, multicenter, multinational, open- label, einarmig, Sicherheit & Wirksamkeit, PK, mit Verlängerung	Kinder (0,5 bis 35 Monate)	11/10	Behandlung: 6 Monate Behandlung: max. 84 Monate oder bis das Produkt zugelassen ist ^{b,1}	Kanada, UAE, UK, USA 10/2008 ^h – 5/2010 ⁱ / Kanada, UAE, UK, USA 4/2009 ^h – 11/2012 ^j	RGI-C, RSS; Überleben, Wachstum, respiratorischer Status, BSID-III, BOT-2, PPi, PLP
ENB-010-10	Phase II, multicenter, multinational, open- label, Sicherheit & Wirksamkeit, PK	Kinder (0 bis 72 Monate)	28 ^c	Behandlung: 72 Monate oder bis zur Zulassung im jew. Land & nicht weniger als 12 Monate ¹	Kanada, Deutschland, Japan, Taiwan, Türkei, USA 7/2010 ^h – 11/2013 ^j	RGI-C, RSS; Überleben, Wachstum, respiratorischer Status, BSID-III, BOT-2, PPi, PLP
ENB-006-09/ ENB-008-10 ^d	Phase II multicenter, 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 Historische Kontrolle: 16	Behandlung: 6 Monate Behandlung: 72 Monate oder bis zur Zulassung im jeweiligen Land	Kanada, USA 09/2009 ^h – 7/2010 ⁱ / Kanada, USA 4/2010 ^h – 1/2013 ^j	RGI-C, RSS; Wachstum, Knochenbiopsie, 6MWT, BOT-2, HHD, CHAQ, PPi, PLP, DEXA
ENB-009-10	Phase II randomisiert, multicenter, multinational, open-	Adoleszente und Erwachsene (13 bis 66 Jahre)	19	Behandlung: 72 Monate oder bis zur Zulassung im jew. Land ¹	Kanada, USA 6/2010 ^h - 1/2013 ^j	PPi, PLP; Knochenbiopsie, 6MWT, BOT-2, HHD, LEFS, BPI-

	label, Dosisfindungsstudie, laufende Kontrolle, Sicherheit & Wirksamkeit, PK ^k					SF, DEXA
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 ^o	Deutschland, USA, Kanada, Spanien, Australien, Schweiz, Taiwan; 7/2012 ^m – April/2013 ⁿ	nicht-interventionelle natürliche Verlaufsstudie
ALX-HPP-502	Retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der HPP bei juvenilem Beginn	Juvenil (5 bis 15 Jahre ^p)	32	nicht zutreffend ^o	Kanada, USA, Australien, Niederlande, Türkei, UK; 6/2014 ^m -9/2014 ⁿ	nicht-interventionelle natürliche Verlaufsstudie
ALX-HPP-502s	Monozentrische, nicht-interventionelle, Substudie der ALX-HPP-502 zur Asuwertung 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 ^f)	6	nicht zutreffend ^o	USA; 6/2014 ^m -9/2014 ⁿ	nicht-interventionelle Substudie der ALX-HPP-502

Integrierte gepoolte Überlebensanalyse	Vergleich des Überlebens der behandelten Patienten der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 und ENB-010-10 mit den Patienten der natürlichen Verlaufsstudie ENB-011-10	Perinatal, infantil	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>Abkürzungen:; PPI: anorganisches Pyrophosphat; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; 6MWT: 6-minutes walking test; BOT-2: Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, second edition; HHD: Handy Dynamometer; BPI-SF: Brief pain inventory-short form; PK: Pharmakokinetik; HPP: Hypophosphatasie</p> <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-010-10 rekrutiert nachwievor Patienten. Im Folgenden wird sich auf die Ergebnisse des Interimsberichts bezogen.</p> <p>^d 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>^g In der nicht-interventionellen Studie wurde kein Prüfpräparat verabreicht.</p> <p>^h Erster Patient aufgenommen.</p> <p>ⁱ Letzter Patient hat die Studie abgeschlossen.</p> <p>^j Datum des Datenschnitts für die folgende Analyse, die Studie läuft noch.</p> <p>^k In den ersten 24 Wochen handelte es um eine RCT-Studie. Nach Abschluss der 24 Wochen wurde diese Studie eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie. Die Studie läuft derzeit noch.</p> <p>^l Die Studie läuft derzeit noch, siehe auch Abschnitt 4.3.1 dieses Dossiers.</p> <p>^m Daten des ersten Patienten abstrahiert.</p> <p>ⁿ Daten des letzten Patienten abstrahiert.</p> <p>^o Nicht-interventionell, Datenextraktion sstudie.</p> <p>^p 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>^r 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> <p>Quelle: (38–40,53,95,96,101,102)</p>						

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

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

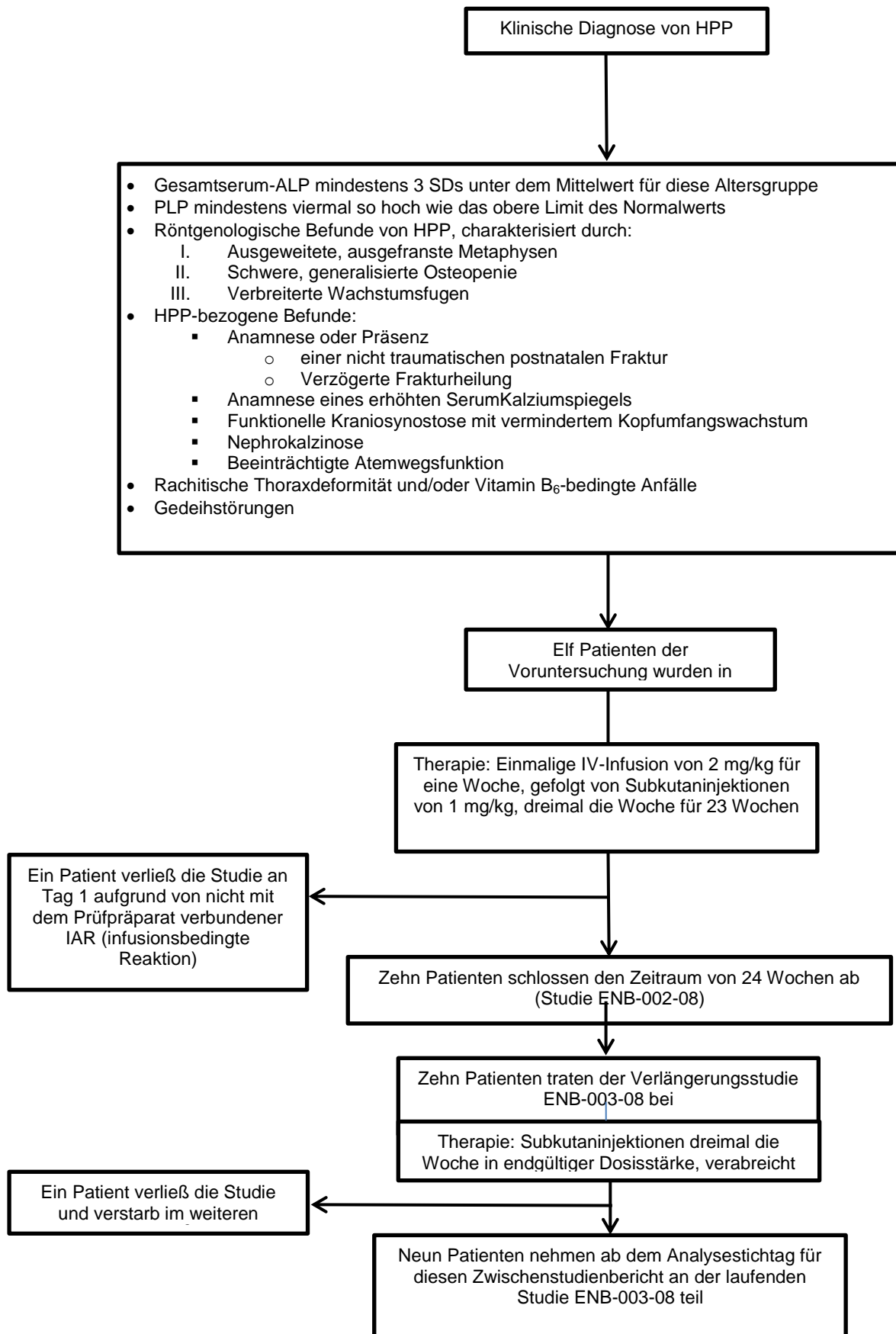
Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<i>ENB-002-08/ENB-003-08</i>			
ENB-002-08 (PTP)	2 mg/kg/Woche i.v. Injektion (einmalig) <i>Änderung zu:</i> 3 mg/kg/Woche s.c. Infusion	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ENB-003-08 (ETP)	s.c. Injektionen 3 Mal die Woche 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>Änderung zu:</i> 6 mg/kg/Woche s.c. Injektionen	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>ENB-009-10</i>			
ENB-009-10 ^a	2,1mg/kg/Woche ^b s.c. Injektionen	3,5 mg/kg/Woche ^b s.c. Injektionen	keine Behandlung ^b
Alle Patienten haben anschließend s.c.3,5 mg/kg/Woche für 24 Wochen erhalten.			
Danach haben alle Patienten s.c. 6mg/kg/Woche erhalten.			
ENB-011-10	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-502	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
ALX-HPP-502s	Nicht-interventionelle Studie – natürliche Verlaufsstudie		
Abkürzungen: IV: intravenös; SC: subkutan; AA: asfotase alfa; wk: week; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.			
a Studie ENB-009-10 war während der ersten 24 Wochen ein RCT (siehe Abschnitt 4.3.1 dieses Dokuments).			
b Nur während der ersten 24 Wochen der Studie.			
Quelle: (38–40,53,95,96,101,102)			

Studie ENB-002-08 und Verlängerung ENB-003-08

Studienpatienten

Abbildung 4-10 fasst Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung von Patienten im Rahmen der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zusammen.

Abbildung 4-10: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-002-08/ENB-003-08



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

Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; IAR: infusionsbedingte Reaktion; PLP: Pyridoxal-5-Phosphat; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie. Quelle: Klinischer Studienbericht ENB-002-08/ENB-003-08.

^a Patient verstarb an septischem Schock – steht nicht im Zusammenhang mit Studienpräparat.

Quelle: (101)

Tabelle 4-58 fasst das Studiendesign zusammen und stellt die Einschluss-/Ausschlusskriterien dieser Studie dar.

Tabelle 4-58: Studiendesign ENB-002-08/ENB-003-08

Studie	ENB-002-08	ENB-003-08
Titel	Eine multizentrische, offene Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie von AA mit bis zu zehn schwerkranken Patienten mit infantiler HPP	Verlängerungsstudie ENB-002-08 mit schwerkranken Säuglingen und Kleinkindern mit HPP
Studiendesign	Eine multizentrische, 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	6 Monate	60 Monate (verlängert auf 84 Monate oder bis zur Zulassung des Prüfpräparats)
Anzahl der Patienten	Aufgenommen: elf Patienten; Abgeschlossen (6 Monate) ^a : zehn Patienten	Aufgenommen: zehn Patienten; Abgeschlossen (30 Monate) ^a : neun Patienten
Dosierungsplan ^b	AA wurde als einmalige IV-Dosis von 2 mg/kg verabreicht, gefolgt von 1 mg/kg SC dreimal pro Woche, mit Dosiseinstellungen gemäß Prüfplan	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesetzliche/r Vertreter muss folgendes vorgelegt haben: Einverständniserklärung vor Durchführung von Studienverfahren • Dokumentierte Diagnose von HPP: <ul style="list-style-type: none"> a. Gesamtserum-ALP mindestens 3 SDs unter dem Mittelwert für diese Altersgruppe b. PLP mindestens viermal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts c. Röntgenologische Befunde von HPP, charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgeweitete, ausgefranste 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient schloss Studie ENB-002-08 ab • Vor Durchführung von Studienverfahren legte ein Elternteil oder sonstiger gesetzlicher Vertreter des Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung vor • Vor Durchführung von Studienverfahren des Patienten war fähig und willens, die Studienanforderungen zu erfüllen

	<p>Metaphysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere, generalisierte Osteopenie ▪ Verbreiterte Wachstumsfugen <p>d. HPP-bezogene Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese oder Präsenz <ul style="list-style-type: none"> ○ einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur ○ Verzögerte Frakturheilung ▪ Anamnese eines erhöhten SerumKalziumspiegels ▪ Funktionelle Kraniosynostose mit vermindertem Kopfumfangwachstum ▪ Nephrokalzinose ▪ Beeinträchtigte Atemwegsfunktion <p>e. Rachitische Thoraxdeformität und/oder Vitamin B₆-bedingte Anfälle</p> <p>f. Gedeihstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten klinischer Zeichen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat • Alter ≤ 36 Monate • Patient war ansonsten medizinisch stabil (Patient hat evtl. Atmungsunterstützung in Anspruch genommen) • Gesetzliche/r Vertreter war/waren willens, die Vorschriften der Studie einzuhalten 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte der Sensibilität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats • Bestehende oder frühere, klinisch signifikante kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, infektiöse, urologische, pulmonare, neurologische, dermatologische, renale Erkrankung und/oder eine sonstige schwere Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Prüfungsteilnahme ausschloss • Behandlung mit einem Prüfpräparat 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte eine Vorgeschichte der Sensibilität gegenüber AA-Bestandteilen • Der Patient hatte eine klinisch signifikante Krankheit, die eine Teilnahme an der Studie nach Ansicht des Prüfarztes ausschloss • Der Patient war in einer Studie im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation) registriert

	<p>innerhalb eines Monats vor Beginn der Verabreichung des Studienpräparats</p> <ul style="list-style-type: none"> • Derzeitige Teilnahme an sonstigen Studien, einschließlich Prüfpräparate, Geräte und Behandlungen für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation) • Serumkalzium-, Phosphat- oder 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (Serum-25-Hydroxy) niedrig • Aktuelle Evidenz einer behandelbaren Form von Rachitis • Frühere Behandlung mit Bisphosphonat 	
Zielsetzung	Die umfassenden Studienziele bestanden in der Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von ≤ 36 Monaten.	
Primäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von AA bei der Behandlung der Skelettmanifestationen von HPP-Patienten mit infantiler Verlaufsform • Sicherheit und Verträglichkeit von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen verabreicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitverträglichkeit von SC-AA • Langzeitverträglichkeit von AA bei der Behandlung von Rachitis bei Säuglingen und Kindern mit infantiler HPP
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • PK von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen verabreicht • Bioverfügbarkeit von SC-AA 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Langzeit-PD von-AA • Bewertung des Effekts von SC-AA auf Sterblichkeit, Wachstum und Entwicklung und sonstige klinische Anzeichen und Symptome von HPP bei Säuglingen und Kleinkindern
Explorative Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • PD von AA, IV und SC verabreicht • Effekt von AA auf Sterblichkeit und sonstige klinische Anzeichen und Symptome infantiler HPP 	Keine explorativen Ziele
Statistische Methoden	<p>Die Enddaten aus 24 Wochen (6 Monaten) der abgeschlossenen Studie ENB-002-08 werden präsentiert und ggf. mit den Zwischendaten der laufenden Studie ENB-003-08 zusammengefasst, um eine integrierte Analyse der Studien ENB-002-08/ENB-003-08, d. h., eine umfassende Nachbeobachtung von 36 Monaten, bereitzustellen.</p> <p>Die Populationen für die Analyse umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtgruppe (FA) – umfasst alle Patienten, die in irgendeiner Form mit AA behandelt wurden. • Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) – umfasst alle Patienten, denen 	

	<p>Asfotase alfa verabreicht wurde und bei denen es zu keinen wesentlichen Abweichungen vom Prüfplan kam, die den Therapieeffekt potenziell hätten beeinflussen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitspopulation – umfasst alle Patienten, die in irgendeiner Form mit AA behandelt wurden.
<p>Abkürzungen: AA: Asfotase alfa; SC: subkutan; IV: intravenös; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPi: Anorganisches Pyrophosphat; PTH: Parathormon; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; IND: Antrag auf Arzneimittelzulassung bei der FDA (Investigational New Drug Application); CSR: klinischer Studienbericht; FA: Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP: pro Patient; HIV: Humaner Immunodefizienzvirus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; LFP: Lungenfunktionsprüfung; RGI-C: Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; BOT-2: Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI: Körpermasseindex; FVK: forcierte Vitalkapazität; HHD: tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA: Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Verlängerungsphase;</p> <p>^a Zum Zeitpunkt des Analysestichtages betrug der Zeitraum der Nachbeobachtung 36 Monate.</p> <p>^b 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.</p> <p>Quelle: (101)</p>	

Baseline Demographien und sonstige Baseline Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Erstverabreichung des Studienpräparats waren die Patienten (N = 11) in Studien ENB-002-08/ENB-003-08 im Durchschnitt 59 Wochen alt (Bereich: 2,9 bis 158,1 Wochen). Alle Patienten verfügten über 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 maschinelle Beatmung, einer erforderte CPAP-Beatmung und einem Patienten wurde über eine Nasenkanüle Sauerstoff zugeführt. Der gemittelte 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-Score-Ausgangswerte auf: die gemittelten Z-Scores betrugen - 4,14 (0,00 Perzentile) bzw. - 3,40 (0,03 Perzentile). Diese niedrigen Parameter stimmen überein mit einem schweren HPP-Phänotyp mit schwerer Rachitis und Gedeihstörung.

Ausgehend vom angewandten individuellen Referenzbereich hatten 8 von 11 Patienten (72,7 %) zu Studienbeginn (Studie ENB-002-08) einen niedrigen ALP-Spiegel. Ein Patient wurde bis nach Verabreichung der ersten AA-Dosis nicht auf ALP hin untersucht; aus diesem Grund lag sein erstes Testergebnis über dem Normalwert und er wurde aus der PP-Gruppe (Population gemäß Prüfplanvorgaben) ausgeschlossen. Das Untersuchungsergebnis eines anderen Patienten erscheint normal, das Referenzbereichminimum war jedoch auf 0 eingestellt; im Vergleich mit anderen Laborreferenzbereichen lag sein Serum-ALP-Wert von 8 U/L klar unter den normalen Grenzwerten. Das ALP-Untersuchungsergebnis eines dritten Patienten wurde nicht in der klinischen Datenbank erfasst. Laborberichte im Prüfzentrum bestätigten jedoch einen für die Teilnahme zulässigen Bereich. (101) Bei manchen Patienten waren die Höchstwerte für PPi erhöht, die Werte für PLP waren – in Übereinstimmung mit

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

dem Einschlusskriterium – bei allen Patienten erhöht. Der Ausgangswert für Kalzium war entweder unauffällig (WNL) oder befand sich leicht über dem hohen Referenzbereich. Zu Studienbeginn wurde der Phosphatspiegel bei allen bis auf einen Patienten mit hoch oder normal angegeben. 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.

Tabelle 4-59. Demografische Informationen und Ausgangscharakteristika – ENB-002-08/ENB-003-08 – Gesamtgruppe (FA)

Charakteristische Variable und Statistik	Asfotase alfa (N = 11)
Alter (Wochen)^a	
gemittelter Wert (SD)	58,79 (59,227)
medianer Wert (min., max.)	29,57 (2,9; 158,1)
Geschlecht	
männlich – n (%)	4 (36,4)
Genetische Mutationen – n (%)	11 ^g (100)
Baseline-Status Atmung/Atmungsunterstützung	
Keine Unterstützung – n (%)	6 (54,5)
Unterstützende Sauerstoffversorgung – n (%) (ohne maschinelle Beatmung)	0 (0,0)
CPAP-Beatmung – n (%)	1 (9,1)
Maschinelle Beatmung (invasiv) – n (%)	3 (27,3)
BiPAP – n (%)	0 (0,0)
Sonstige – n (%) ^b	1 (9,1)
Baseline-RSS-Score (n = 10)^k	
gemittelter Wert (SD)	8,25 (1,736)
medianer Wert (min., max.)	8,25 (5,5; 10,0)
Baseline-Z-Scores (Länge) (n = 11)^c	
gemittelter Wert (SD)	-4,14 (2,220)
medianer Wert (min., max.)	-3,72 (-9,2; -0,7)

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

Baseline-Z-Scores (Gewicht) (n = 11)^c	
gemittelter Wert (SD)	-3,40 (1,542)
medianer Wert (min., max.)	-3,84 (-5,4; -0,5)
Baseline-ALP (U/L) (n = 9)^h	
gemittelter Wert (SD)	26,8 (12,47)
medianer Wert (min., max.)	21 (9,46)
Baseline-PPi (μM) (n = 8)^{d,i}	
gemittelter Wert (SD)	5,590 (2,2648)
medianer Wert (min., max.)	5,170 (2,91; 10,48)
Baseline-PLP (ng/ml) (n = 9)^{e,j}	
gemittelter Wert (SD)	380,0 (256,65)
medianer Wert (min., max.)	421,0 (100; 880)
Baseline-Kalzium (mmol/l) (n = 11)^f	
gemittelter Wert (SD)	2,571 (0,2514)
medianer Wert (min., max.)	2,550 (2,20; 3,10)
<p>Abkürzungen: Zweiphasische positive Atem-Druckunterstützung (BiPAP); kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP); Maximum (Max.); Minimum (Min.); Sauerstoff (O₂); anorganisches Pyrophosphat (PPi); Pyridoxal-5-Phosphat (PLP); Rachitis-Schwere-Skala (RSS); Standardabweichung (SD); alkalische Phosphatase (ALP).</p> <p>Hinweis: 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> <p>Quelle: (101)</p>	

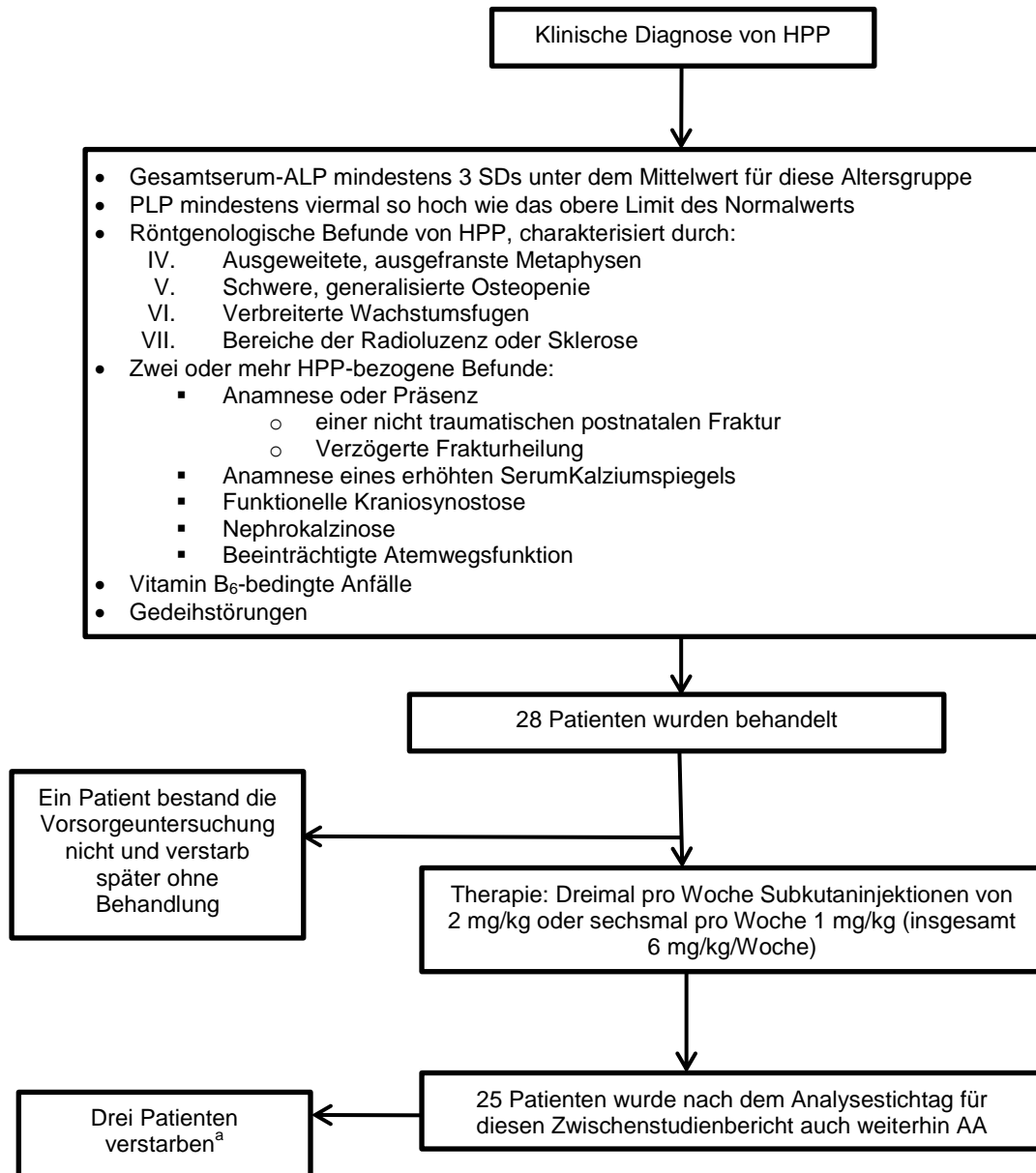
Bei 10 von 11 Patienten (91 %) waren Skelettanomalien auffällig, einschließlich verkürzte, verkrümmte Gliedmaßen, Osteopenie, Knochendemineralisation, metaphysäre und sonstige Befunde. Sechs Patienten (54,5 %) wiesen Deformitäten/rachitische Thoraxdeformitäten auf, sechs Patienten (54,5 %) hatten eine 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 Komplikationen von HPP übereinstimmt. Kraniosynostosen wurden bei drei Patienten beobachtet. Übereinstimmend mit den Vorgeschichten der Skelettanomalien wurden bei 8 Patienten (72,7 %) Muskelschwächen und schwere Entwicklungsverzögerungen (normalerweise grobmotorisch und/oder feinmotorisch) beobachtet. (101)

Ärztliche Untersuchungen zu Studienbeginn bestätigten bei diesen Patienten den Schweregrad der Krankheit und stimmten generell mit den Anamnesen überein. 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. Zu Studienbeginn waren auch Schädelanomalien häufig: neun Patienten (81,8 %) wiesen neue oder laufende Anomalien auf. Weitere wesentliche Befunde erstrecken sich auf acht Patienten, die abnormale rachitische Thoraxdeformitäten aufwiesen (vier Patienten mit neurologischen Befunden, einer mit Frakturen). (101)

Studie ENB-010-10Studienpatienten

Abbildung 4-11 fasst Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten in Studie ENB-010.10 zusammen.

Abbildung 4-11: Voruntersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-010-10



Abkürzungen: CSR: klinischer Studienbericht; IAR: infusionsbedingte Reaktion; PLP: Pyridoxal-5-Phosphat; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; AA: Asfotase alfa.

^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 Patient starb an Herzstillstand.

Quelle: (102)

Tabelle 4-60: Studiendesign ENB-010-10

Studie	ENB-010-10
Titel	Eine offene, multizentrische, multinationale Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von AA bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger
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 (definiert als erstmaliges Auftreten der HPP-Anzeichen/-Symptome vor dem 6. Lebensmonat und danach „infantile HPP“ genannt).
Therapiedauer	Die Patienten haben die Möglichkeit, ihre Teilnahme an der Studie fortzusetzen und AA bis zu seiner Zulassung und Verfügbarkeit zur Therapie von Patienten mit HPP-Diagnose verabreicht zu bekommen (in Übereinstimmung mit den landesspezifischen Bestimmungen), ansonsten beträgt die maximale Fortsetzungsdauer 72 Monate (je nachdem, was zuerst eintritt). Im Vereinigten Königreich (UK) beträgt die Höchstdauer der fortgesetzten Patiententeilnahme 48 Monate.
Anzahl der Patienten	Die Studie ging von der Aufnahme von ca. 60 Patienten mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger aus. Für diese Zwischenanalyse wurden 28 Patienten, die in 10 Prüfzentren registriert wurden, in die Gesamtgruppe und die Sicherheitspopulation aufgenommen; 24 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben aufgenommen.
Dosierungsplan	Patienten wurden per Subkutaninjektion insgesamt 6 mg/kg/Woche AA verabreicht, 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.
Einschlusskriterien	Zur Aufnahme in diese Studie mussten die Patienten alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Vor Durchführung der Studienverfahren müssen die Eltern oder der/die gesetzliche/n Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorlegen und willens sein, alle studienbezogenen Verfahren einzuhalten. • Dokumentierte Diagnose von HPP, indiziert durch: • Gesamtserum-ALP unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs für diese Altersgruppe • Plasma-PLP über oberem Grenzwert des Normalbereichs (es sei denn, Patient wird gegen Anfälle Pyridoxin verabreicht) • Röntgenologische Befunde von HPP, charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Ausgeweitete, ausgefrante Metaphysen • Schwere, generalisierte Osteopenie • Verbreiterte Wachstumsfugen • Bereiche der Radioluzenz oder Sklerose • Zwei oder mehr HPP-bezogene Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese der Präsenz von: <ul style="list-style-type: none"> • einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur • Verzögerte Frakturheilung • Nephrokalzinose oder Vorgeschichte eines erhöhten Serumkalziumspiegels • Funktionelle Kraniosynostose • Beeinträchtigte Atemwegsfunktion oder rachitische Thoraxdeformität • Vitamin B₆-responsive Anfälle • Gedeihstörungen

	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten klinischer Zeichen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat • Chronologisches Alter (oder angepasstes Alter bei Frühgeburten in oder nach der 37. Schwangerschaftswoche) von fünf Jahren oder jünger • Ansonsten medizinisch stabil, nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors
Ausschlusskriterien	<p>Sofern Patienten einem oder mehreren der folgenden Ausschlusskriterien entsprachen, wurde ihnen die Aufnahme in diese Studie verwehrt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Krankheit, die die Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors ausschließt • Serumkalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau • Serum-25-OH-Vitamin-D (Serum-25-Hydroxy) unter 20 ng/ml • Aktuelle Evidenz einer behandelbaren Form von Rachitis • Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten • Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der AA-Therapie • Derzeitige Registrierung in sonstigen Studien im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation) • Der Prüfplan des deutschen Prüfzentrums sieht vor, dass das erste der vorstehenden Kriterien („klinisch signifikante Krankheit“) auch Krankheiten „wie etwa HCV/HIV/HBV, die die Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors ausschließen,“ beinhaltet. • Der Prüfplan des deutschen Prüfzentrums umfasst auch drei zusätzliche Ausschlusskriterien wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> • Unverträglichkeit gegenüber dem Studienpräparat oder seinen Trägerstoffen • Frühere Teilnahme an derselben Studie • Enge Verbindung zum Prüfarzt <p>Hinweis: Für die Bestimmung der Patienteneignung sind evtl. historische PLP-Werte verwendet worden. Nach der Korrektur der Werte mit Vitamin-D-Zufuhr wurden Patienten mit niedrigem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel zur Studienteilnahme zugelassen.</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	Bestimmung der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Effekt der AA-Therapie auf Skelettmanifestation von HPP, gemessen mithilfe von Röntgenbildern, unter Heranziehung einer qualitativen RGI-C-Skala für alle behandelten Patienten • Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Subkutaninjektionen von AA im Hinblick auf alle behandelten Patienten
Sekundäre Studienziele	Evaluierung der folgenden Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der lebenden und nicht künstlich beatmeten Patienten nach Verabreichung von AA, verglichen mit einer Verlaufskontrollgruppe der Altersgenossen (bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie nicht maschinell beatmet werden) • Effekt der AA-Therapie auf Atemfunktion, gemessen mithilfe von Parametern wie Beatmungsgerätstatus, Zeitdauer mit Atmungsunterstützung (einschließlich Zeitdauer am Beatmungsgerät und unterstützender Sauerstoffversorgung), Beatmungsfrequenz und Sauerstoffvolumen, Beatmungsgerätedruck und Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs (FiO_2) bei allen behandelten Patienten • Effekt der AA-Behandlung auf Zahnverlust bei allen behandelten Patienten

	<ul style="list-style-type: none"> • PK-Eigenschaften von AA • Effekt von AA auf PPi und Plasma-PLP • Effekt von AA auf Serum-PTH
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
<p>Abkürzungen: AA: Asfotase alfa; SC: subkutan; IV: intravenös; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPi: Anorganisches Pyrophosphat; PTH: Parathormon; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; IND: Antrag auf Arzneimittelzulassung bei der FDA (Investigational New Drug Application); CSR: klinischer Studienbericht; FA: Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP: pro Patient; HIV: Humaner Immunodefizienzvirus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; LFP: Lungenfunktionsprüfung; RGI-C: Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI: Körpermasseindex; FVK: forcierte Vitalkapazität; HHD: tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA: Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Verlängerungsphase; BSID-III: Bayley scales of infant and toddler development [Bayley-Test zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Säuglingen und Kleinkindern], 3. Auflage; PDMS-2: Peabody developmental motor scales [Peabody-Test zur Untersuchung motorischer Entwicklungsniveaus], 2. Auflage (PDMS-2).</p> <p>Quelle: (102)</p>	

Baseline Demographien und sonstige Baseline Charakteristika

Die Patienten dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 118,24 Wochen alt (von 0,1 bis 309,9 Wochen).

Zwölf (12) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Baseline supportive Beatmung. Von diesen waren 10 zum Zeitpunkt der Baseline auf mechanische Beatmung angewiesen (9 Patienten (32,1%) im Rahmen einer invasiven mechanischen Beatmung und 1 Patient (3,6%) im Rahmen eines nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (CPAP)). Zwei Patienten (7,1%) erhielten zusätzlichen Sauerstoff. Der durchschnittliche RSS-Wert lag zum Zeitpunkt der Baseline bei 5,33, was auf eine mittelschwere Rachitis schließen ließ und sich mit einer zugrundeliegenden HPP-Diagnose vereinbaren lässt. Die Patienten wiesen auch eine

unterdurchschnittliche Körpergröße und unterdurchschnittliches Gewicht auf. Dieser Umstand ist auf eine Gedeihstörung zurückzuführen, die ebenfalls ein gängiges Symptom bei HPP darstellt. Die mittleren Z-Werte für Körpergröße und Gewicht lagen zum Zeitpunkt der Baseline bei -3.28 und -3.84, wodurch die Patienten bzgl. dieser Parameter dem P₅- resp. dem P₁-Perzentil zuzuordnen sind. Die PPI- und PLP-Spiegel, die beide ein TNSALP (tissue non-specific alkaline phosphatase (gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase))-Substrat darstellen, waren erhöht. Auch dies ist mit einer HPP-Diagnose vereinbar. Die mittleren PPI-Spiegel lagen zum Zeitpunkt der Baseline bei 6,821 µM, während die Normwerte zwischen 1,33 und 5,71 µM liegen, und die mittleren PLP-Spiegel lagen zum Zeitpunkt der Baseline bei 5083,3 ng/mL, während die Normwerte zwischen 11,76 und 68,37 ng/mL liegen. Tabelle 37 fasst die demographischen Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Patienten dieser Studie zusammen.

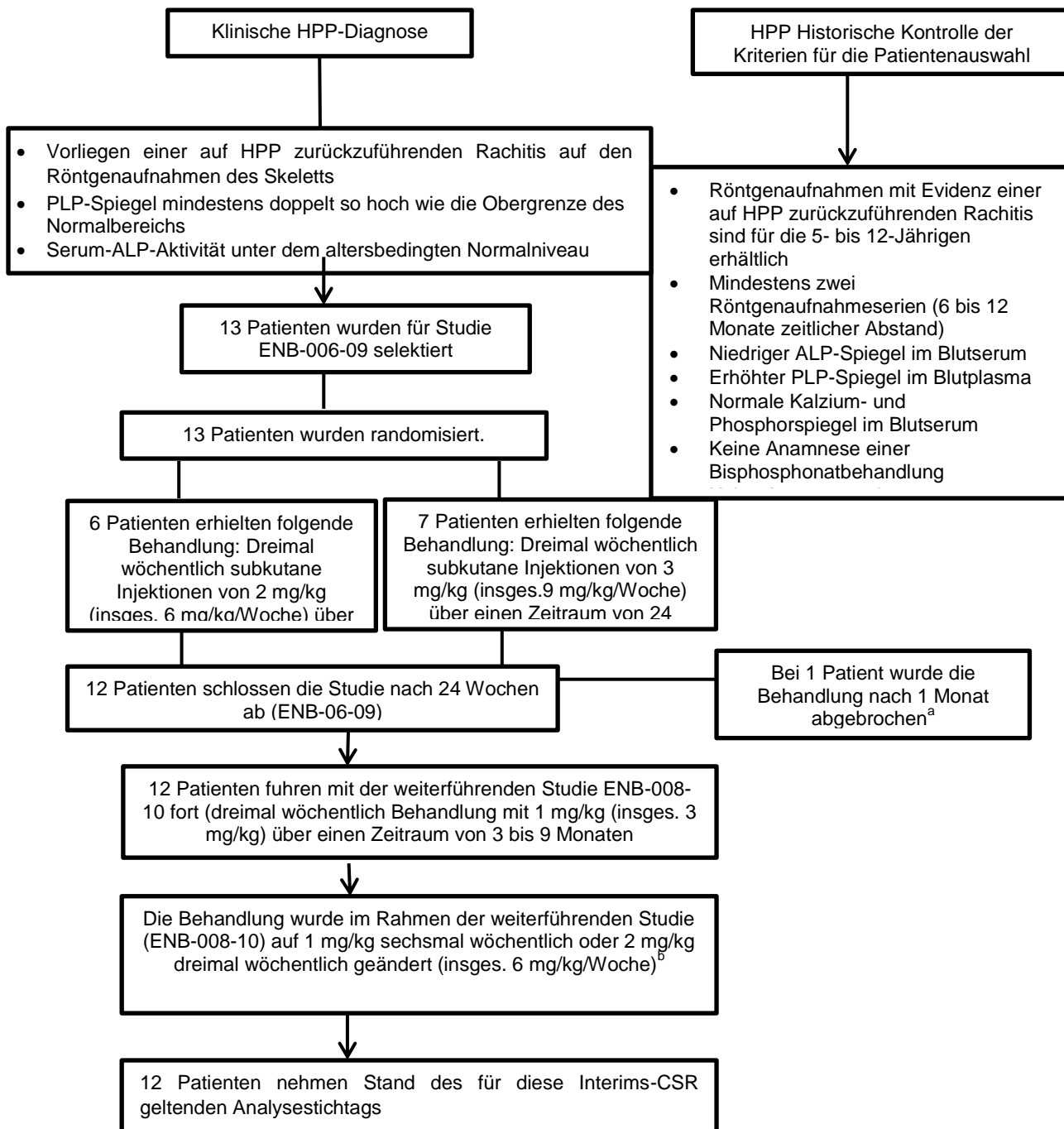
Tabelle 4-61: Demographischen Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Studie ENB-010-10

Eigenschaft Variable und Statistik	Asfotase alfa (N=28)
Alter (in Wochen)	
Durchschnitt (Standardabweichung (SD))	118,24 (113,466)
Median (min., max.)	66,86 (0,1, 309,9)
Geschlecht	
männlich – n (%)	12 (42,9)
Genetische Mutationen – n(%)	27 (96,4)
Beatmungsstatus zum Zeitpunkt der Baseline	
Unterstützende Beatmung erhielten – n (%)	16 (57,1)
Zusätzliches O ₂ erhielten – n (%)	2 (7,1)
Mechanische Beatmung erhielten – n (%)	9 (31,2)
Sonstige – n (%) ^a	1 (9,1)
Z-Wert der Körpergröße zum Zeitpunkt der Baseline (n=27)	
Durchschnitt (SD)	-3,28 (2,406)
Median (min., max.)	-2,92 (-10,1, 0,2)
Z-Wert zum Zeitpunkt der Baseline (Gewicht) (n=28)	
Durchschnitt (SD)	-3,84 (4,653)
Median (min., max.)	-2,41 (-23,8, -0,0)
RSS-Wert zum Zeitpunkt der Baseline (n=27)	
Median (SD)	5,33 (3,402)
Median (min., max.)	4,50 (0,0, 10,0)
PPi zum Zeitpunkt der Baseline (in µM) (n=8)^b	
Durchschnitt (SD)	6,821 (2,1484)
Median (min., max.)	6,415 (3,55, 12,38)
PLP zum Zeitpunkt der Baseline (in ng/ml) (n=9)^{c,d}	
Durchschnitt (SD)	5083,3 (7130,63)
Median (min., max.)	798,5 (48, 24600)
Abkürzungen: Maximum (Max.); Minimum (Min.); Anorganische Pyrophosphate (PPi); Pyridoxal-5-Phosphate (PLP); Rickets Schweregrad-Index (RSS); Standardabweichung (SD).	
Quelle: CSR ENB-010-10.	
^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 5,71 ng/mL	
^d Die PLP-Resultate der Patienten 010-01-04 und 010-01-06 lagen zum Zeitpunkt der Baseline nicht vor, dafür wurde ihre Aufnahme in die Studie durch die historischen Daten gestützt (auf Anfrage erhältlich). Die Patienten 010-19-01 und 010-24-01 erhielten Pyridoxin/ Vitamin B6-Supplementierung und wurden daher nicht auf PLP getestet.	
Quelle: (102)	

Das mittlere Alter bei Auftreten der Anzeichen/Symptome lag bei 1,31 Monaten. 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 (89,3%), eine abnormale Brustform (78,6%) und Atembeschwerden (71,4%) auf. Bei über einem Drittel der Patienten kamen auch Krampfanfälle in der Anamnese vor (39,3%), bei über einem Viertel Frakturen (bei 8 Patienten bzw. 28,6%). Dabei lag der Altersdurchschnitt bei der ersten Fraktur bei 16,5 Monaten. Erhöhte Kalziumspiegel und Nephrokalzinose traten ebenfalls häufig in 78,6% resp. 60,7% der Fälle auf. (102)

Studie ENB-006-09 und weiterführende Studie ENB-008-10Studienpatienten

Abbildung 4-12: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-006-09/ENB-008-10



Abkürzungen: PLP: Pyridoxal-5'-Phosphate; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; SC: Subkutan.

a Aufgrund einer vorab geplanten wahlweisen Skolioseoperation.

b Die Dosierung wurde in der Protokolländerung 4 vom 01. Februar 2011 revidiert.

Quelle: (53)

Tabelle 4-62 fasst die Konzeption der Studie zusammen und stellt die Einschluss-/ Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie dar.

Tabelle 4-62: Studiendesign Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Studie	ENB-006-09	ENB-008-10
Titel	Eine randomisierte, offene, multizentrische, internationale, variabel dosierte historische Kontrollstudie bzgl. der Sicherheit, Effizienz, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Asfotase alfa (AA) bei Kindern mit HPP.	Weiterführende Studie von Protokoll ENB-006-09 zur Bestimmung der langfristigen Sicherheit und Effizienz von AA bei Kindern mit HPP.
Versuchsdesign	ENB-006-09 war eine 24-wöchige, randomisierte, internationale, multizentrische, offene Phase II-Studie mit variabler Dosierung.	ENB-008-10 ist eine fortdauernde, offene, weiterführende Studie der AA-Behandlung bei 12 Patienten, die im Rahmen der klinischen Studie ENB-006-09 eine AA-Behandlung erhielten und die Studie abschlossen.
Dauer der Behandlung	24 Wochen	30-monatige AA-Behandlung
	Stand des für diese Bewertung geltenden Analysetichtags haben alle mit AA behandelten Patienten eine mindestens 3-jährige (36-monatige) Behandlung mit AA abgeschlossen.	
Patientenanzahl	13 Patienten	12 Patienten schlossen ENB-006-09 ab
	Sechzehn (16) historische Kontrollpatienten, die einer natürlichen historischen Datenbank von Patienten mit HPP entnommen wurden, welche im Shriner's Kinderkrankenhaus in St. Louis, Missouri, aufbewahrt wurde, wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen und waren Teil der Gesamtgruppe für die Beurteilung von Skeletten anhand von Röntgenaufnahmen. Alle 13 mit Asfotase Alfa behandelten Patienten (100,0 %) wurden in die Gesamtgruppe und die Sicherheitspopulation aufgenommen; 10 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben 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 hatten die Eltern oder ihre gesetzlich befugte Vertreter eine Einverständniserklärung vorzulegen • Patienten im Alter von ≥ 5 und ≤ 12 Jahren, die zum Zeitpunkt der Einschreibung offene Wachstumsfugen aufwiesen. • Tanner-Stadium von ≤ 2, das die Vorpubertät anzeigt • Anhand folgender Anzeichen dokumentierte HPP-Anamnese: • Vorliegen einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis auf den Röntgenaufnahmen des Skeletts. • Serum-ALP-Aktivität unter dem altersbedingten Normalniveau • 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 (eines Elternteils) oder seines(r) gesetzlichen Vertrete(s), dem Studienplan zu entsprechen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient muss Studie ENB-006-09 in übereinstimmender und befriedigender Form 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 gewillt, den Studienanforderungen gerecht zu werden.
---------------------	---	--

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte der Sensibilität gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats • Eine Erkrankung, schwere interkurrente Erkrankungen oder ein sonstiger berücksichtigungswürdiger Umstand, der die Studienkomplianz laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört haben könnte, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Nachbetreuungsaktivitäten • 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. • Der Kalzium- oder Phosphatspiegel im Serum liegen unter dem für diese Altersgruppe üblichen Normalniveau • Nachweisbares 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 Fähigkeiten der Patienten beeinträchtigen könnten, die Prüfpläne der Studie zu erfüllen. • 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 signifikanten Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Ausschlusskriterium für seine Teilnahme an der Studie darstellte. • Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel außer Asfotase alfa • Frühere Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltet.
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 Effizienz von Asfotase alfa bei der Behandlung einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis (die anhand von Röntgenaufnahmen der Gelenke und Knie des Skeletts festgestellt wurde) im Vergleich zu früheren Kontrollen, die im Rahmen eines RGI-C erfolgten. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von dreimal wöchentlich subkutan verabreichter Asfotase alfa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der langfristigen Verträglichkeit von subkutan verabreichter Asfotase alfa • Bestimmung des Anteils der mit Asfotase alfa behandelten Patienten, deren Röntgenbilder eine Veränderung des Rachitis-Schweregrads (die anhand von Röntgenaufnahmen der Hände/Gelenke und Knie des Skeletts festgestellt wurde) bei Vergleich der Baseline von ENB-006-09 mit dem Ende des Studienaufenthalts im Rahmen von ENB-008-10 zeigten. Dabei wurde eine RGI-C-Ordinalskala verwendet.
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 Pharmakodynamik von Asfotase alfa • Bestimmung der Änderung der Biomarker, die die Aktivität von Asfotase alfa messen, gemessen anhand von PPI und PLP • Vergleich von Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von 2 Dosen Asfotase alfa 	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der langfristigen Pharmakokinetik von subkutan verabreichter Asfotase alfa • Evaluierung der Wirkung von subkutan verabreichter Asfotase alfa auf den Rückgang von PPI und PLP • Bestimmung der Wirkung von subkutan verabreichter Asfotase alfa auf: <ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße (z-Werte) • Gehfähigkeit, gemessen anhand der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests • Motorische Gesamtfunktion gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2 • Muskelstärke, gemessen anhand des HDD • BMI und Armspannweite (z-Werte) • Mineraleichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand des DEXA • Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand von POSNA, PODCI und CHAQ

Explorative Ziele	Bewertung bzw. Bestimmung der Wirkung von Asfotase alfa auf: <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht und Kopfumfang (z-Werte) • Mineraldichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand des DEXA • Osteopenie des Kiefers (Panorex-Aufnahme) • Gehfähigkeit und kardiovaskuläre Ausdauer gemäß der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests mit Energieverbrauchsindex (EEI) • Muskelschwäche, gemessen anhand der Ergebnisse des HDD • Motorische Gesamtfunktion, gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2 • PFT, gemessen anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC) • Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand der Ergebnisse von POSNA PODCI und CHAQ • Unterschiede zwischen den 2 AA-Dosen auf alle Parameter der Effizienz 	Keine explorativen Ziele
Statistische Methoden	Die Populationen für die Analyse umfassten: <ol style="list-style-type: none"> 1. Die FA-Gruppe war eine behandlungswillige Population, zu der alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Behandlung mit Asfotase alfa erhielten, und geeignete historische Kontrollen gehörten, selbst wenn diese abgebrochen oder während der Durchführung klinischer Versuche nicht mehr weiter nachverfolgt wurden. 2. Zur PP-Gruppe gehörten alle Patienten, die eine beliebige Behandlung mit Asfotase alfa erhielten und bei denen es zu keinen größeren Protokollabweichungen kam, bei denen man davon ausging, dass sie den Behandlungseffekt evtl. beeinflussen konnten, und alle Patienten der historischen Kontrollgruppe (falls diese für eine Analyse unabhängig von der Identifikation geeignet waren). 3. Zur Sicherheits-Gruppe gehörten alle Patienten, die eine beliebige Behandlung mit Asfotase alfa erhielten 	
<p>Abkürzungen: AA: Asfotase alfa; SC: subkutan; IV: intravenös; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPi: Anorganisches Pyrophosphat; PTH: Parathormon; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; IND: Antrag auf Arzneimittelzulassung bei der FDA (Investigational New Drug Application); CSR: klinischer Studienbericht; FA: Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP: pro Patient; HIV: Humaner Immunodefizienzvirus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; LFP: Lungenfunktionsprüfung; RGI-C: Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI: Body-Mass-Index; DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HDD: tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA: Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Dauer der erweiterten Behandlung; LEFS: Funktionsskala der unteren Extremitäten; HIPS: Untersuchung des Einflusses auf HPP beim Patienten (HPP patient impact survey); HOST: Telefonische HPP-Ergebnisstudie; BSID-III: Bayley-Entwicklungsskala im frühkindlichen und kindlichen Alter III (Bayley scales of infant and toddler development III); PDMS-2: Peabody developmental motor scales II; CHAQ: Fragebogen zur Bestimmung der Gesundheit von Kindern.</p> <p>Quelle: (53)</p>		

Demographie der Baseline und andere Charakteristika

Mit Asfotase alfa behandelte Patienten

Die 11 männlichen und 2 weiblichen (n=13) Studienteilnehmer von ENB-006-09 waren zu Behandlungsbeginn 6 bis 12 (Mittelwert=8.8) Jahre alt (Tabelle 43). Das mittlere Alter bei Auftreten der HPP-Symptome lag bei 12 Monaten (von 1 bis 22 Monaten). Fünf Patienten hatten eine im frühkindlichen Alter aufgetretene HPP (dabei treten die Anzeichen/Symptome per definitionem im Alter von <6 Monaten auf), und 8 hatten eine juvenile (im Kindheitsalter aufgetretene) HPP (Auftritt der HPP-Anzeichen/Symptome im Alter von ≥ 6 Monaten und <18 Jahren).

Zum Zeitpunkt der Baseline hatte die Mehrzahl der Patienten eine Anamnese eines ungewöhnlichen Gangbilds (100%), von vorzeitigem Zahnverlust (100%), einer verzögerten Entwicklung im Gang (84,6%), Genua valga (76,9%) und Muskelschwäche (61,5%) sowie einem hohen Phosphorspiegel (53,8%). Zusätzlich wiesen knapp die Hälfte der Patienten (46,2%) eine Anamnese auf, in der eine abnormale Brustform, Knochenschmerzen (schwer genug, um bestimmte Tätigkeiten einzuschränken), Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme/beim Schlucken und Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Hypermobilität (extrem bewegliche Gelenke), Gelenk- und Muskelschmerzen vorkamen. (53)

Historische Kontrolle

Sieben Patienten hatte eine im frühkindlichen Alter aufgetretene HPP und 9 hatten eine in der Kindheit aufgetretene HPP. Die Patienten der historischen Kontrollgruppe waren bei der ersten Auswertung etwas jünger (Mittelwert von 6 Jahren) als die Patienten in Behandlung (8,8 Jahre) und wiesen höhere PLP- und niedrigere ALP-Spiegel als die Patienten in Behandlung auf.

Tabelle 4-63: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Gesamtgruppe - Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Variable	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
	Durchschnitt (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 der Aufnahme	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 (%)	Hispano- oder lateinamerikanisch	NA	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
	Nicht hispano- oder lateinamerikanisch		5 (83,3)	7 (100,0)	12 (92,3)
Rasse, n (%)	Weiß		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)
Alter (in Monaten) bei Auftreten der HPP-Symptome	n	16	6	7	13
	Durchschnitt (SD)	7,4 (9,49)	10,8 (8,66)	10,3 (5,99)	10,5 (7,02)
	Median	6,0	8,5	12,0	12,0
	Min., Max.	0, 40	1, 22	1, 17	1, 22

Tabelle 4-63: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Gesamtgruppe - Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Variable	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)
Tanner-Stadium, n (%)	1	NA	5 (83,3)	4 (57,1)	9 (69,2)
	2		1 (16,7)	2 (28,6)	3 (23,1)
	Unbekannt		0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Baseline-RSS	n	--	6	7	13
	Durchschnitt (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
	Durchschnitt (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
	Durchschnitt (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
	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
	Durchschnitt (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	n	16	6	7	13
	Durchschnitt (SD)	2,495 (0,0997)	2,513 (0,1025)	2,479 (0,0921)	2,495 (0,0946)

Tabelle 4-63: Demographische und andere Baseline-Charakteristika – Gesamtgruppe - Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Variable	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)
Baseline: 2.1-2.57 mmol/L	Median	2,513	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
	Durchschnitt (SD)	2,020 (0,1655)	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 Prognose, 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)
<p>Abkürzungen: HPP = Hypophosphatasie; max = Maximum; µM = Mikromol; L = Milliliter; min = Minimum; mmol/L = Millimol pro Liter; NA = nicht verfügbar; ng/mL = Nanogramm pro Milliliter; PPi = Anorganische Pyrophosphate; PLP = Pyridoxale 5' Phosphate; RSS = Rickets Schweregrad-Index; SD = Standardabweichung; U/L = Einheiten pro Liter; DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; BMC: Knochenmineralgehalt; NA: Nicht anwendbar; Std: Standard; Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe (BOT-2); Fragebogen zur Bestimmung der Gesundheit bei Kindern (CHAQ).</p> <p>Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppen-Spalte.</p> <p>Die Z-Werte für Körpergröße und Gewicht basieren auf den CDC 2000-Wachstumstabellen.</p> <p>Quelle: (53)</p>					

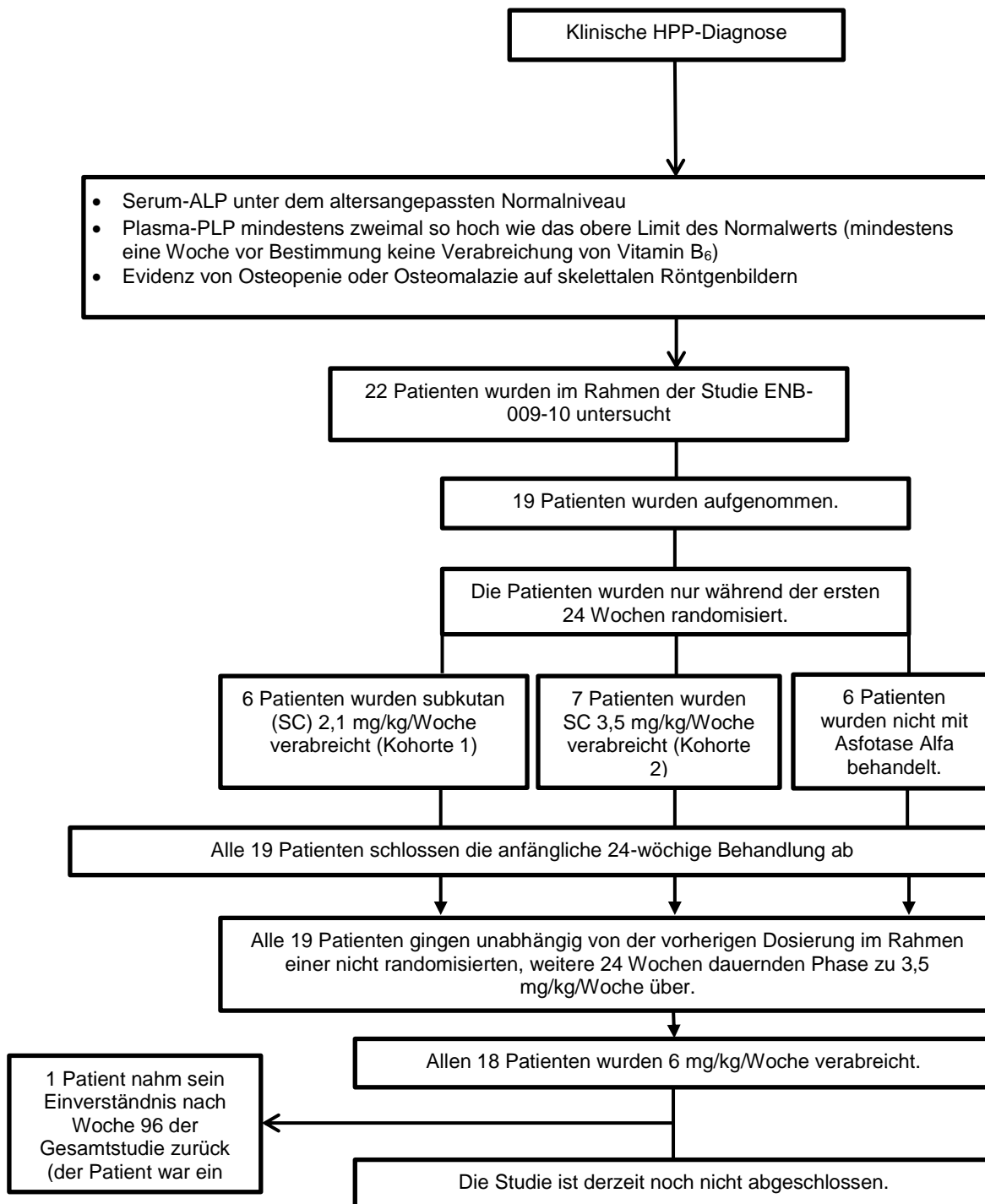
Studie ENB-009-10

Eine detaillierte Beschreibung der RCT-Phase (während der Erstbehandlung) dieser Studie finden Sie in Abschnitt 4.3.1.

Studienpatienten

Im Anschluss an die 24-wöchige Erstbehandlung (PTP) wurde bei allen Patienten inkl. der nicht behandelten Kontrollpatienten anfangs siebenmal wöchentlich 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) über einen Zeitraum von ungefähr 24 Wochen im Rahmen der weiterführenden Behandlung (ETP) verschrieben und später die Verabreichung von 1 mg/kg sechsmal pro Woche (6 mg/kg/Woche) festgesetzt. Abbildung 4-13 fasst die Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten zusammen. Tabelle 51 stellt eine Zusammenfassung des Versuchsdesigns und der Methodik dar.

Abbildung 4-13: Untersuchung, Behandlung und Nachbeobachtung – ENB-009-10



Abkürzungen: PLP: Pyridoxal-5'-Phosphate; ALP; Alkalische Phosphatase; SC: subkutan.

Quelle: (95)

Tabelle 4-64: Zusammenfassung von Studiendesign und Methodik. Studie ENB-009-10

Studie	ENB-009-10
Titel	Eine randomisierte, offene, multizentrische, internationale, variabel dosierte simultane Kontrollstudie bzgl. der Sicherheit, Effizienz und Pharmakokinetik von Asfotase alfa (AA) bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP.
Versuchsdesign	Studie ENB-009-10 ist die II. Phase einer laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen, variabel dosierten, randomisierten simultanen Kontrollstudie bzgl. der Sicherheit, Effizienz und Pharmakokinetik von Asfotase alfa bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HPP.
Dauer der Behandlung	Mit dieser Studie wurde am 29. Juni 2010 begonnen und sie dauert momentan noch an. Die Auswertung umfasst alle vorliegenden Daten aller Patienten, die der Teilnahme an der Studie zugestimmt und am oder vor dem 29. Januar 2013 eine Behandlung mit Asfotase alfa erhalten hatten. Die Patienten wurden im Rahmen der Erstbehandlung (PTP) 24 Wochen lang behandelt. Nach Abschluss der PTP waren sie berechtigt, im Rahmen der offenen Verlängerungsphase (ETP) fortzufahren.
Patientenanzahl	Zweiundzwanzig (22) heranwachsende und erwachsene Patienten mit HPP waren für die Aufnahme in die Studie vorgesehen und randomisiert auf eine der drei Behandlungsgruppen verteilt. Es kam zur Aufnahme von neunzehn (19) Patienten in drei Prüfzentren. Alle 19 Patienten (100,0 %) wurden in die Gesamtgruppe (FA) und die Sicherheitspopulation aufgenommen; 17 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) aufgenommen. Zum Zeitpunkt dieses Zwischenberichts hatten alle 19 Patienten die primäre Behandlungsphase und mindestens 48 Behandlungswochen der Verlängerungsphase abgeschlossen; 13 Patienten (alle bis auf die Patienten aus der unbehandelten Kontrollgruppe in der PTP) hatten mindestens 96 Behandlungswochen in der Verlängerungsphase (ETP) abgeschlossen. In diese Studie wurden vier (4) Patienten aufgenommen, die zuvor an der Phase-1-Studie ENB-001-08 teilgenommen und sie abgeschlossen hatten.
Dosierung	Die Patienten wurden für die PTP zu 1 von 3 Behandlungsgruppen randomisiert: eine tägliche subkutane Dosis von 0,3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche), eine tägliche subkutane Dosis von 0,5 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) oder keine Behandlung (Kontrollgruppe). In der nicht randomisierten ETP erhielten alle Patienten im Anschluss an die primäre Behandlungsphase ungefähr 24 Wochen lang 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche). Danach wurde die Dosis für weitere 48 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments auf 1 mg/kg 6 Mal pro Woche erhöht, vorausgesetzt, die Patienten hatten keine unterdrückten PPI-Spiegel. Aufgrund des Zeitpunkts des Protokoll-Amendments erhielten manche Patienten das Dosierungsregime von 3,5 mg/kg/Woche 24 bis 48 Wochen lang. Laut Protokoll konnten basierend auf Gewichtsveränderungen alle 3 Monate Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die wöchentliche Zieldosis aufrechtzuerhalten. Die tägliche Dosis Asfotase alfa durfte in der PTP oder ETP 80 mg nicht überschreiten, sofern vom Prüfarzt und medizinischen Monitor vor der Implementierung nicht anders festgelegt.
Einschlusskriterien	Vor Beginn der Studienverfahren hatten die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorzulegen Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten 13 Jahre alt oder älter und 65 Jahre alt oder jünger sein Gebärfähige und geschlechtsreife Patientinnen hatten der Verwendung einer medizinisch zulässigen Verhütungsmethode zuzustimmen; zu Zwecken dieser Studie wurden weibliche Patienten als „nicht gebärfähig“ bezeichnet, sofern sie chirurgisch sterilisiert wurden (d. h. sich einer totalen Hysterektomie, bilateraler

	<p>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).</p> <p>Die Patienten mussten über eine feststehende HPP-Diagnose verfügen, mit folgenden Merkmalen:</p> <p>Serum-ALP unter dem altersangepassten Normalniveau</p> <p>Plasma-PLP mindestens zweimal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts (mindestens eine Woche vor Bestimmung keine Verabreichung von Vitamin B₆)</p> <p>Evidenz von Osteopenie oder Osteomalazie auf skelettalen Röntgenbildern</p> <p>Patienten müssen bei Knochenbiopsie Osteomalazie mit einem MLT-Z-Wert von + 2 oder mehr gehabt haben (sofern zutreffend wurden Ergebnisse aus Studie ENB-001-08 verwendet)</p> <p>Die Patienten mussten gewillt sein, die Studienverfahren und den Besuchsplan zu befolgen und einzuhalten</p>
Ausschlusskriterien	<p>Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>Amnestisch Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin</p> <p>SerumKalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau</p> <p>Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml</p> <p>Serumkreatinin- oder Parathormonspiegel (PTH) über Normalniveau</p> <p>Erkrankungen, schwere interkurrente Erkrankungen oder sonstige berücksichtigungswürdige Umstände, die die Studienkomplianz laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört haben könnten, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Nachbetreuungsaktivitäten</p> <p>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, müssen die Seren der Knochenresorptionsmarker CTelozeptid und Urin-NTelozeptid oder Urin-Dexoxyypyridinolin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen</p> <p>Behandlung mit PTH über einen Zeitraum von 6 Monaten vor Beginn der AA-Verabreichung</p> <p>Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studienantritt</p> <p>Hinweis: Patienten, die ihre Voruntersuchung aufgrund eines niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegels nicht erfolgreich absolviert hatten, hatten die Möglichkeit, im Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme von Vitamin D die Untersuchung zu wiederholen.</p>
Ziel	<p>Gesamtstudienziele waren die Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von Asfotase alfa bei heranwachsenden und erwachsenen Patienten mit HPP.</p>
Primäre Studienziele	<p>Evaluierung der Wirkung von Asfotase alfa auf den Rückgang von Plasma-PPi und Plasma-PLP</p> <p>Bewertung der Verträglichkeit täglicher Subkutaninjektionen von Asfotase alfa</p>
Sekundäre Studienziele	<p>Veränderung der HPP-bezogenen Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie</p> <p>Veränderung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)</p> <p>Änderung der Gehfähigkeit, gemessen anhand der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests</p>

Explorative Ziele	<p>Veränderung HPP-bezogener Skelettanomalien, erfasst mit skelettalen Röntgenbildern</p> <p>Veränderung der Muskelkraft, gemessen mit tragbarem Dynamometrie-Gerät (HDD)</p> <p>Veränderung der motorischen Gesamtfunktion gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Bruininks-Oseretsky-Tests der motorischen Fähigkeiten II (BOT-2)</p> <p>Veränderung der funktionalen Behinderung gemäß Selbsteinschätzung, gemessen anhand der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS)</p> <p>Veränderung der Schmerzintensität gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Fragebogens zur Schmerzintensität (BPI-SF)</p> <p>Veränderung der Lungenfunktion, gemessen durch forcierte Vitalkapazität (FVK), unter Verwendung einer Lungenfunktionsprüfung (LFP) mithilfe standardmäßiger Spirometrie</p> <p>Zähnezahl</p> <p>Wachstum (gemessen an Körpergröße, Armspannweite und Körpergewicht), nur heranwachsende Patienten</p> <p>Krankheitsbelastung, gemessen mit HIPS Version 2.0 (diese wurde nur zum Zeitpunkt Screening vorgenommen) [Anmerkung: Anstelle von HIPS wurde eine telefonische HPP-Ergebnisstudie (HOST-Umfrage) durchgeführt]</p> <p>Unterschiede der zwei AA-Dosen im Hinblick auf die Entwicklungsergebnisse von Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik (PK) und Ergebnissen der Pharmakodynamik (PD).</p>
Statistische Methoden	<p>Die Populationen für die Analyse umfassen:</p> <p>Gesamtgruppe (FA) – umfasst alle randomisierten Patienten; ursprünglich sollten die Patienten anhand der verabreichten Behandlung untersucht werden, für die sie randomisiert wurden, in Wirklichkeit wurde jedoch allen Patienten die Behandlung verabreicht, für die sie randomisiert wurden.</p> <p>Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) – umfasst alle Patienten, denen Asfotase alfa verabreicht wurde, die über Nachbehandlungsdaten verfügten und bei denen es zu keinen wesentlichen Abweichungen vom Prüfplan kam, die den Therapieeffekt potenziell hätten beeinflussen können.</p> <p>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. Die Patienten sollten anhand der Behandlung analysiert werden, die sie tatsächlich empfangen. In Wirklichkeit jedoch empfangen alle Patienten die Behandlung, für die sie randomisiert wurden.</p>
<p>Abkürzungen: AA: Asfotase alfa; SC: subkutan; IV: intravenös; ALP: Alkalische Phosphatase; SD: Standardabweichung; HPP: Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPI: Anorganisches Pyrophosphat; PTH: Parathormon; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; IND: Antrag auf Arzneimittelzulassung bei der FDA (Investigational New Drug Application); CSR: klinischer Studienbericht; FA: Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP: pro Patient; HIV: Humaner Immunodefizienzvirus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; LFP: Lungenfunktionsprüfung; RGI-C: Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI: Body-Mass-Index; DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HDD: tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA: Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Dauer der Verlängerungsphase; LEFS: Funktionsskala der unteren Extremitäten; HIPS: Untersuchung des Einflusses von HPP auf den Patienten (HPP patient impact survey); HOST: Telefonische HPP-Ergebnisstudie; BSID-III: Bayley-Entwicklungsskala im frühkindlichen und kindlichen Alter III (Bayley scales of infant and toddler development III); PDMS-2: Peabody developmental motor scales II; CHAQ: Fragebogen zur Bestimmung der</p>	

Gesundheit von Kindern.

Quelle: (95)

Demographie und andere Charakteristika der Baseline

Das Alter der Patienten lag zwischen 13 und 66 Jahren. Das mittlere Alter bei der Aufnahme betrug zum Zeitpunkt der Baseline 40,9 Jahre; dabei lag jedoch ein Ungleichgewicht zwischen den Patienten der Kontrollgruppe und den behandelten Patienten vor. Der Altersmedian der Kontrollgruppe war viel niedriger als der der kombinierten AA-Gruppe (21,0 Jahre [von 13 bis 58 Jahre] vs. resp. 55 Jahre [von 14 bis 66 Jahre]). Die meisten Patienten waren weiß (94.7%), weiblich (63.2%) und erwachsen ≥ 18 Jahre (68.4%; 13 Erwachsene insges.: 3 in der Kontrollgruppe und 5 in jeder Behandlungsgruppe). Die Aufnahme war nicht auf ein bestimmtes Alter bei Auftreten der HPP-Symptome beschränkt (HPP-Phänotyp); so schwankte das Alter bei Auftreten der Symptome zwischen 0 und 36 Jahren, der Mittelwert lag bei 4,9 Jahren. Bei der Mehrheit der Patienten (12/19) trat HPP in der Kindheit auf; bei 4 Patienten trat HPP in der frühen Kindheit auf, bei 2 Patienten im Erwachsenenalter. Der Phänotyp eines Patienten blieb unbestimmt, da sein Alter bei Auftreten der Symptome nicht zuverlässig bestimmt werden konnte. Tabelle 4-65 fasst die demographischen Charakteristika der Gesamtanalyse zusammen.

Die mittleren (SD) Baseline-PPi- und PLP-Spiegel betragen 5,781 (2,1261) μM und resp. 422,98 (427,466) ng/mL. Die mittlere (SD) Baseline-ALP betrug 22,6 (7,97) U/L. Der Prozentsatz der prognostizierten Distanz im Rahmen des 6-minütigen Gehtests zum Zeitpunkt der Baseline war schwankend; 16,7% der Kontrollpatienten legten zwischen 25% und 75% der prognostizierten Distanz zurück, während es bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten 46,2% waren. Der Prozentsatz der prognostizierten Distanz wurde jedoch für 3 von 6 Patienten der Kontrollgruppe nicht berechnet, da sie zum Zeitpunkt der Baseline nicht die vollen 6 Minuten gingen. Die Mehrheit der Patienten waren zum Zeitpunkt der Baseline ≥ 18 Jahre alt; von den 6 heranwachsenden Patienten lag zum Zeitpunkt der Baseline bei 1 Patient Tanner-Stadium 1 vor, bei 3 Patienten Stadium 4 und bei 2 Patienten war das Stadium unbekannt.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der demographischen Charakteristika – Gesamtgruppe – Studie ENB-009-10

Variable	Statistik	Kontrollgruppe (N=6)	Asfotase alfa 0,3 mg/kg (N=7)	Asfotase alfa 0,5 mg/kg (N=6)	Asfotase alfa Kombiniert (N=13)	Alle Patienten (N=19)
Alter bei der Aufnahme (in Jahren)	n	6	7	6	13	19
	Durchschnitt (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 (%)	Jugendliche (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 Auftreten der Symptome	n	6	6	6	12	18
	Durchschnitt (SD)	1,7 (1,63)	11,5 (16,78)	1,7 (1,37)	6,6 (12,46)	4,9 (10,34)
	Median	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0
	Min., Max.	0, 4	0, 36	0, 3	0, 36	0, 36
Alter (in Monaten) bei Auftreten der Symptome	n	6	6	6	12	18
	Durchschnitt (SD)	21,3 (18,05)	139,5 (200,12)	20,2 (16,15)	79,8 (149,02)	60,3 (123,57)
	Median	18,0	18,5	24,0	24,0	24,0
	Min., Max.	2, 48	2, 432	0, 36	0, 432	0, 432
HPP-Phänotyp ^a , 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)	3 (42,9)	4 (66,7)	7 (53,8)	12 (63,2)
	Erwachsene (≥18 Jahre)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (10,5)
	Unbekannt	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (5,3)
Geschlecht, n (%)	Männlich	4 (66,7)	1 (14,3)	2 (33,3)	3 (23,1)	7 (36,8)
	Weiblich	2 (33,3)	6 (85,7)	4 (66,7)	10 (76,9)	12 (63,2)
Ethnische Herkunft,	Hispano- oder lateinamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

n (%)	Nicht hispano-lateinamerikanisch oder	6 (100,0)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	19 (100,0)
Rasse ^b , n (%)	Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ureinwohner Hawaiis oder sonstiger pazifischer Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Weiß	5 (83,3)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	18 (94,7)
	Sonstige	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)

Max = Maximum; Min = Minimum; N/A = nicht verwendbar; PPI = anorganische Pyrophosphate; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphate; RSS = Rickets Schweregrad-Index; SD = Standardabweichung.

^a Die Baseline ist im Falle der Kontrollgruppe als letzter Wert am oder vor dem Tag, an dem die Baseline aufgesucht wurde, definiert; im Falle der Asfotase alfa-Gruppen gilt hier das Datum der ersten Dosis des Arzneimittels der Studie.

^b Normale ALP-Bereiche je nach Alter und Geschlecht: Männlich 10-<15 Jahre (95-385 U/L), 15-<18 Jahre (50-250 U/L), 18 <50 Jahre (31-129 UL), 50-<60 Jahre (35-131 U/L) und 60-<70 Jahre (35-125 U/L); Weiblich 10-<15 Jahre (51- 300 U/L), 15-<18 Jahre (31-110 U/L), 18 <50 Jahre (31-106 U/L) und 50-<70 Jahre (35-123 U/L).

^c Normale PPI-Bereiche nach Altersgruppe: 13-18 Jahre (<0.75 4.78 µM) und >18 Jahre (1.00 5.82 µM)

^d Normale PLP-Bereiche nach Altersgruppe: 5-18 Jahre (<5,74 61,15 ng/mL) und >18 Jahre (2,81 26.70 ng/mL)

^e Die prognostizierte Prozentzahl wurde nur berechnet, wenn der Patient die gesamten 6 Minuten gehen konnte.

Quelle: (95)

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Krankheitscharakteristika der Baseline – Gesamtgruppe

Variable	Statistik	Kontrollgruppe (N=6)	Asfotase alfa 0,3 mg/kg (N=7)	Asfotase alfa 0,5 mg/kg (N=6)	Asfotase alfa Kombiniert (N=13)	Alle Patienten (N=19)
Tanner-Stadium, 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)
	Stadium 4	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (15,4)	3 (15,8)
	Stadium 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nicht verwendbar (Patient ist ≥ 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)
Alkalische Phosphatase (U/L) ^{a,b} der Baseline:	n	6	7	6	13	19
	Durchschnitt (SD)	28,0 (10,70)	19,4 (3,36)	20,8 (6,94)	20,1 (5,12)	22,6 (7,97)
	Median	23,5	18,0	18,0	18,0	18,0
	Min., Max.	18, 45	18, 27	18, 35	18, 35	18, 45
PPi der Baseline (uM) ^{a,c}	n	6	7	6	13	19
	Durchschnitt (SD)	6,895 (2,7868)	5,516 (1,5093)	4,975 (1,8455)	5,266 (1,6238)	5,781 (2,1261)
	Median	6,200	5,100	5,095	5,100	5,230
	Min., Max.	4,17, 12,10	4,06, 8,20	2,15, 7,40	2,15, 8,20	2,15, 12,10
PLP der Baseline (ng/mL) ^{a,d}	n	6	7	6	13	19
	Durchschnitt (SD)	359,33 (295,184)	323,50 (254,057)	602,68 (660,123)	452,35 (484,587)	422,98 (427,466)
	Median	237,00	171,00	318,50	267,00	267,00
	Min., Max.	106,0, 906,0	34,5, 673,0	28,8, 1590,0	28,8, 1590,0	28,8, 1590,0
Zum Zeitpunkt der	$\geq 25\%$ bis $\leq 75\%$	1 (16,7)	4 (57,1)	2 (33,3)	6 (46,2)	7 (36,8)

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

Variable	Statistik	Kontrollgruppe (N=6)	Asfotase alfa 0,3 mg/kg (N=7)	Asfotase alfa 0,5 mg/kg (N=6)	Asfotase alfa Kombiniert (N=13)	Alle Patienten (N=19)
Baseline zurückgelegte Distanz in Prozent der Prognose - Abgeleitet, n (%) ^{a,e}	<75%	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (66,7)	6 (46,2)	8 (42,1)
Zum Zeitpunkt der Baseline 6 Minuten gehfähig (Ja, n)	n	3 ^f	7	6	13	16

Max = Maximum; Min = Minimum; N/A = nicht verwendbar; PPI = anorganische Pyrophosphate; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphate; RSS = Rickets Schweregrad-Index; SD = Standardabweichung.

^a Die Baseline ist im Falle der Kontrollgruppe als letzter Wert am oder vor dem Tag, an dem die Baseline aufgesucht wurde, definiert; im Falle der Asfotase alfa-Gruppen gilt hier das Datum der ersten Dosis des Arzneimittels der Studie.

^b Normale ALP-Bereiche je nach Alter und Geschlecht: Männlich 10-<15 Jahre (95-385 U/L), 15-<18 Jahre (50-250 U/L), 18 <50 Jahre (31-129 UL), 50-<60 Jahre (35-131 U/L) und 60-<70 Jahre (35-125 U/L); Weiblich 10-<15 Jahre (51- 300 U/L), 15-<18 Jahre (31-110 U/L), 18 <50 Jahre (31-106 U/L) und 50-<70 Jahre (35-123 U/L).

^c Normale PPI-Bereiche nach Altersgruppe: 13-18 Jahre (<0.75 4.78 µM) und >18 Jahre (1.00 5.82 µM)

^d Normale PLP-Bereiche nach Altersgruppe: 5-18 Jahre (<5,74 61,15 ng/mL) und >18 years (2,81 26.70 ng/mL)

^e Die prognostizierte Prozentzahl wurde nur berechnet, wenn der Patient die gesamten 6 Minuten gehen konnte.

^f Drei Patienten waren aufgrund ihrer physischen Einschränkung zum Zeitpunkt der Baseline nicht in der Lage, 6 Minuten lang zu gehen. Patient 1 war beim Gehen signifikant eingeschränkt und hatte Bauteile in den unteren Extremitäten; Patient 2, bei dem sich anamnestisch eine Fixation mit Platten, Schrauben und Stangen ergab, hatte ein eingeschränktes Gehvermögen und war auf einen Rollator angewiesen; Patient 3 leidet an einer kognitiven Beeinträchtigung, der 6-minütige Gehstest wurde bei ihm als ungültig erachtet.

Quelle: (95)

Bei Studienbeginn wiesen 18 der 19 Patienten (94,7 %) Frakturen, einschließlich Pseudofrakturen, in der Anamnese auf. Achtzehn (94,7 %) Patienten hatten Knochenschmerzen, die schwer genug waren, um die Aktivität einzuschränken, und 16 (84,2 %) benötigten Schmerzmedikation. Die häufigsten Anomalien (die bei > 40 % der Patienten auftraten) waren: auffälliges Gangbild (beim Gehen/Laufen; 78,9 %), Pseudofrakturen (52,6 %), X-Beine (47,4 %) sowie O-Beine (42,1 %). Die Mehrheit der Patienten benötigte eine Frakturfixierung mit Stahl- oder Titanstäben (57,9 %) und/oder Platten und Schrauben (31,6 %). Bei Studienbeginn hatten Erwachsene häufiger Frakturen erlitten als heranwachsende Patienten, wobei 74 % der Patienten 4 oder mehr Frakturen hatten. (95)

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 Kavitätenbildung (57,9 %) auf, was für diese Krankheitspopulation nicht ungewöhnlich ist. (95)

Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf - ENB-011-10

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.

Studiendesign

Die Daten wurden aus Krankenakten abstrahiert, 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 ein schlechtes klinisches Outcome hindeuten: Atmungsbeeinträchtigung, auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle, rachitische Brust.

Tabelle 4-67 bietet einen Überblick über Studie ENB-011-10.

Tabelle 4-67: Überblick über die Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf der HPP

Studie	ENB-011-10
Titel	Retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der schweren perinatalen und infantilen 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).
Dauer	k. A
Einschlusskriterien	<p>Vor Beginn der Datenextraktion hatten die Eltern oder gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einwilligungserklärung vorzulegen, sofern nicht alle der folgenden Kriterien zutrafen:</p> <p>Der Patient war verstorben</p> <p>Das zuständige IRB/IEC/REB benötigte gemäß den jeweils anwendbaren lokalen Bestimmungen</p> <p>keine Einwilligungserklärung für die Erhebung retrospektiver Daten von verstorbenen Patienten</p> <p>Eine schriftliche Bestätigung der zuständigen IRB/IEC/REB lag vor, mit welcher bestätigt wurde, dass die abstrahierten Daten vom Sponsor ausgewertet und für die Einreichung der Zulassungsanträge verwendet werden dürfen</p> <p>Der Patient hatte eine dokumentierte HPP-Diagnose, belegt durch mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <p>Dokumentierte ALPL-Genmutation(en)</p> <p>Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich und entweder Plasma-PLP <i>oder</i></p> <p>PEA im Urin oberhalb der oberen Normgrenze</p> <p>Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich <i>und</i> HPP-bedingte radiographische Anomalien</p> <p>Patient zeigte HPP-Symptomatik vor dem 6. Lebensmonat und hatte nachweislich mindestens</p> <p>eines der folgenden Merkmale der perinatalen/infantilen HPP:</p> <p>Atmungsbeeinträchtigung (bis hin zu und einschließlich Ateminsuffizienz), die den Einsatz von Maßnahmen zur Atmungsunterstützung und/oder Medikamente zur Symptombehandlung erfordern,</p> <p>und/oder die mit anderen respiratorischen Komplikationen assoziiert ist</p> <p>Auf Pyridoxin (Vitamin B₆) ansprechende Anfälle</p> <p>Rachitische Brust</p>
Ausschlusskriterien	<p>Behandlung mit Asfotase alfa zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Datenextraktion</p> <p>Andere klinisch signifikante Erkrankung</p>
Studienabbruch	k. A

Studie	ENB-011-10
durch den Patienten	
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 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

Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (ALP); Konfidenzintervalle (KI); Continuous Positive Airway Pressure (CPAP); Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP), Hypophosphatasie (HPP); Phenoethanolamin (PEA); Statistischer Analyseplan (SAP); Research Ethics Board (REB); Institutional Review Board (IRB); Independent Ethics Committee (IEC; unabhängige Ethikkommission).

Quelle: (38)

Patientenverteilung

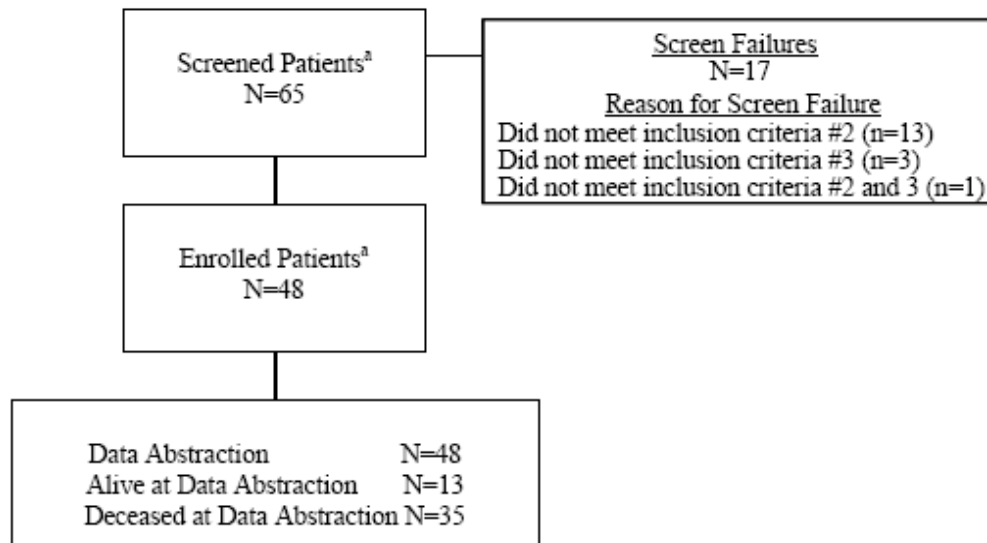
Informationen zu 127 Patienten wurden in Screening- und Aufnahmeprotokollen dokumentiert. Sechzig dieser Patienten wurden als Präscreening-Fehlschläge eingestuft, da sie nicht die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Aufnahme in die Studie setzte die Erfüllung mindestens eines der folgenden HPP-Merkmale voraus:

- Atmungsbeeinträchtigung,
- Rachitische Brust und/oder
- auf Vitamin B6 ansprechende Anfälle.

Von den 67 Patienten, die ursprünglich für das Screening vorgesehen waren, wurden an einem Prüfzentrum für zwei Patienten doppelte Datensätze identifiziert. Der jeweils vollständigste der beiden Datensätze wurde für die Abstraktion aufbewahrt; nachfolgend wurden 65 Patienten gescreent und 48 Patienten an 12 Prüfzentren in 7 Ländern aufgenommen.

Abbildung 4-14 zeigt die Verteilung der Patienten, die gescreent und in die Studie aufgenommen bzw. als Screening-Fehlschläge aufgeführt wurden.

Abbildung 4-14: Patientenverteilung – Studie ENB-011-10



^a Siebenundsechzig Patienten waren ursprünglich für das Screening vorgesehen und 50 wurden ursprünglich aufgenommen. Bei Überprüfung der Datensätze wurden jedoch bei 2 Patienten an 1 Prüfzentrum doppelte Datensätze identifiziert. Der jeweils vollständigste der beiden Datensätze würde für die Abstraktion aufbewahrt.

Quelle: Tabelle 14.1.2.1, Tabelle 14.2.1 und Auflistung 16.2.1. ENB-011-10 CSR, Abbildung 1.(38)

Demographische und andere Baseline-Charakteristika

In Tabelle 4-68 sind die Baseline-Charakteristika der Patienten aufgeführt. Von den 48 aufgenommenen Patienten waren am Stichtag 13 am Leben. Das mittlere Alter (SD) der lebenden Patienten (n=13) bei der Datenextraktion betrug 506,9 (319,24) Wochen. Die HPP-Symptomatik setzte innerhalb des ersten Monats nach der Geburt ein [Mittelwert (SD) von 34,2 (50,7) Tagen] und die HPP-Diagnose erfolgte im Mittel (SD) 22,5 (40,5) Wochen nach der Geburt.

Tabelle 4-68: Demografische Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten Studie ENB-011-10

Charakteristika Kategorie oder Statistik	Aufgenommene Patienten (n=48)
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)
Männlich – n(%)	26 (54,2)
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
Mittelwert (SD)	14 (29,2)
Median (min, max)	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	21 (35,4)
Patienten mit TNSALP-Genmutation	19 (90,5) ^b
PEA im Urin	12 (43,7)
Plasma-PLP	13 (27,1)
Sonstige	3 (6,3)

Abkürzungen: Hypophosphatasie (HPP); Maximum (Max); Minimum (Min); Phenoethanolamin (PEA); Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP); Standard Deviation (SD; Standardabweichung); Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNSALP).

Hinweis: Die Prozentsätze werden mit $n/(\text{Gesamtanzahl der aufgenommenen Patienten}) \times 100$ berechnet.

^a Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Atmungsbeeinträchtigung oder anderen respiratorischen Komplikationen, auf Pyridoxin ansprechende Anfällen, Fehlbildungen des Brustkorbs, Gedeihstörungen, Nephrokalzinose, Kraniosynostose, Zahnverlust, anderen klinischen Zeichen und Symptomen der HPP.

^b Bei neunzehn der 21 Patienten mit dokumentierter Genmutationsanalyse wurde eine Mutation identifiziert.

Quelle: (38)

Die HPP-Symptomatik setzte innerhalb des ersten Monats nach der Geburt ein [Mittelwert (SD) von 34,2 (50,7) Tagen] und die HPP-Diagnose erfolgte im Mittel (SD) 22,5 (40,5) Wochen nach der Geburt. Rund ein Drittel der Patienten (29,2 %) wiesen Zeichen der HPP in utero auf. Bei der Mehrheit der Patienten erfolgte die Diagnose anhand von Serum-ALP-Werten (85,4 %), radiologischen Befunden (79,2 %) und Zeichen und Symptomen (52,1 %).

Medikamente und andere Therapien

Die Mehrheit der Patienten wurde mit Medikamenten und HPP-Therapien behandelt, die in Einklang mit dem Schweregrad der Erkrankung in dieser Patientenpopulation standen.

Einunddreißig (31/48, 64,6 %) Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren wendeten Medikamente oder andere Therapien zur Behandlung der HPP, HPP-Symptomatik oder respiratorisch bedingten Problemen an.(38)

Anamnese

Unter allen aufgenommenen Patienten hatten 40/48 (83,3 %) eine dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung oder rachitische Brust und 10/48 (20,8 %) dokumentierte, auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle.

Unter den verstorbenen Patienten wiesen 33/35 (94,3 %), 27/35 (77,1 %) und 10/35 (28,6 %) jeweils dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung, rachitische Brust bzw. auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle auf. Unter den Patienten, die bei der Datenextraktion am Leben waren, wiesen 53,8 % (7/13), 100 % (13/13) und 0 jeweils dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung, rachitische Brust bzw. auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle auf. Alle Patienten mit dokumentierten Vitamin B₆ abhängigen Anfällen waren verstorben. Bei 8 von 48 Patienten (16,7 %) wurden alle 3 HPP-Merkmale (Atmungsbeeinträchtigung, rachitische Brust und auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle) dokumentiert.

Fehlbildung des Brustkorbs, Atmungsbeeinträchtigung, Ateminsuffizienz, Gedeihstörungen und erhöhte Kalziumspiegel wurden bei über 70 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Geburt und 5 Jahren dokumentiert. Fehlbildung des Brustkorbs, ein charakteristisches Merkmal der perinatalen/infantilen HPP, wurde bei 80,0 % aller Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt dokumentiert.

Ateminsuffizienz, eine lebensbedrohende Manifestation der perinatalen/infantilen HPP, wurde bei nahezu der Hälfte der Patienten 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 O₂-Sättigung.

Weitere kritische HPP-bedingte klinische Erkrankungen, die zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Geburt und dem 5. Lebensjahr in der Anamnese des Patienten dokumentiert wurden, waren Nephrokalzinose (51,6 %) und Kraniosynostose (61,3 %). Nephrokalzinose und Kraniosynostose 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 zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Geburt und dem 5. Lebensjahr und in allen Altersgruppen Gedeihstörungen dokumentiert. Auf Vitamin B6 ansprechende Anfälle wurden insgesamt bei 20 % der Patienten dokumentiert, die bei allen Patienten vor dem 3. Lebensjahr auftraten. (38)

Atmungsunterstützung

Insgesamt 29/45 (64 %) Patienten benötigten eine Atmungsunterstützung und 66 % dieser Patienten benötigten eine invasive Beatmung. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass 95 % der Patienten, die eine invasive Beatmung mittels Intubation oder Tracheostomie benötigten, verstarben. In Tabelle 61 sind die Arten der Atmungsunterstützung der aufgenommenen Patienten zusammengefasst.

Tabelle 4-69: Art der Atmungsunterstützung aufgenommener Patienten

Kategorie	Aufgenommene Patienten (n=48)		
	Aufgenommene 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)
Zusätzlichen 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
Abkürzungen: Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).			
^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.			
^a 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.

Quelle: (38)

Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf – ALX-HPP-502

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. Die Daten wurden aus den Krankenakten von Patienten abstrahiert, deren Krankenakten Folgendes aufwiesen: dokumentierte HPP-Diagnose, dokumentiertes erstmaliges Auftreten von HPP-Symptomatik im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren (juvenile HPP) sowie die folgenden in der Kindheit oder im frühen Jugendalter (d. h. im Alter von 5 bis einschl. 15 Jahren) erhobenen Daten: 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, und mindestens 2 dokumentierte, im Abstand von mindestens 3 Jahren erfolgte Körpergrößenmessungen. Vierundfünfzig Patienten wurden gescreent, davon wurden 32 Patienten an 9 Prüfzentren in 6 Ländern aufgenommen.

Tabelle 4-70 bietet einen Überblick über Studie ALX-HPP-502.

Tabelle 4-70: Überblick über Studie ALX-HPP-502

Studie	ALX-HPP-502
Titel	Retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der Hypophosphatasie (HPP) bei juvenilem Beginn
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.
Dauer	k. A
Einschlusskriterien	<p>Patienten müssen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein:</p> <p>a) 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:</p> <p>Der Patient war verstorben UND</p> <p>das zuständige IRB/IEC/REB benötigte gemäß den jeweils anwendbaren lokalen Bestimmungen keine Einwilligungserklärung für die Erhebung retrospektiver Daten von verstorbenen Patienten UND</p> <p>eine schriftliche Bestätigung der zuständigen IRB/IEC/REB lag vor, mit welcher bestätigt wurde, dass die abstrahierten Daten vom Sponsor ausgewertet und für die Einreichung der Zulassungsanträge verwendet werden dürfen.</p> <p>b) Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben und < 18 Jahre alt waren, hatten außerdem ggf. eine schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme vorzulegen.</p> <p>Patienten hatten juvenile HPP, definiert als dokumentiertes erstmaliges Auftreten der HPP-Symptomatik im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren</p> <p>Patienten hatten eine dokumentierte HPP-Diagnose, belegt durch dokumentierte HPP-bezogene Skelettanomalien in der Anamnese, und mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <p>Dokumentierte TNSALP-Genmutation(en)</p> <p>Dokumentierte Anamnese alkalischer Phosphatase-Serumspiegel, die gemäß dem lokalen Labor unter dem altersbereinigten Normalbereich lagen</p> <p>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:</p> <p>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</p> <p>Mindestens 2 dokumentierte, im Abstand von mindestens 3 Jahren erfolgte Körpergrößenmessungen</p>

Studie	ALX-HPP-502
	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> <p>Patienten, die zuvor in ENB-006-09 eine Behandlung mit Asfotase alfa erhalten haben, und/oder gleichzeitig an ENB-008-10 teilgenommen haben.</p> <p>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)</p> <p>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.</p>
Studienabbruch durch den Patienten	k. A
Primäre Endpunkte	<p>Nachfolgend sind die primären Endpunkte aufgeführt:</p> <p>Radiographische Veränderungen bei den Skelettmanifestationen der HPP, gemessen anhand des RGI-C-Score</p> <p>Wachstum, gemessen anhand der Z-Scores für Körpergröße</p>
Sekundäre Endpunkte	Der sekundäre Endpunkt war das anhand der Z-Scores für Körpergewicht gemessene Wachstum
Weitere Endpunkte	<p>Die folgenden Endpunkte wurden ggf. abstrahiert und zusammengefasst:</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>RSS-Scores</p> <p>Mindestens einen dokumentierten HPP-bezogenen Befund in den Zeiträumen Geburt bis <5 Jahre oder 5 bis einschließlich 15 Jahre</p> <p>Knochenmissbildungen, darunter mindestens eine der Folgenden: Deformitäten der langen Röhrenknochen; rachitische Brust/deformierte Rippen, Klumpfuß, Skoliose, Kyphose und Kraniosynostose</p> <p>Frakturen</p> <p>Pseudofrakturen</p> <p>Frakturen mit verzögerter Heilung</p> <p>Pneumonie</p> <p>Muskel- und/oder Knochenschmerzen, die die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und/oder die Behandlung mit Schmerzmedikamenten erfordern</p> <p>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</p> <p>Gelenkschwellung, Pseudogicht und/oder Chondrokalzinose</p> <p>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</p> <p>Gebrauch von Gehhilfen, darunter Gehstock, Gehstützen, Rollator und Rollstuhl</p> <p>Nephrokalzinose/Nierensteine</p>

Studie	ALX-HPP-502
	<p>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: 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</p>
Statistische Methoden	<p><u>Primäre Analysen:</u> 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 der Centers for Disease Control and Prevention ein</p>

Studie	ALX-HPP-502
	<p>Z-Score zugeordnet. Ähnlich wie bei den Röntgenaufnahmen wurde für jeden Patienten die früheste dokumentierte Körpergrößenmessung, die innerhalb des Zeitraums 5 bis einschließlich 15 Jahre abstrahiert wurde, als Baseline-Größe definiert. 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>Weitere Analysen:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Status der Studie	Abgeschlossen
<p>Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (ALP); Konfidenzintervalle (KI); Hypophosphatasie (HPP); Statistischer Analyseplan (SAP); Research Ethics Board (REB); Institutional Review Board (IRB); Independent Ethics Committee (IEC; unabhängige Ethikkommission); CDC: Center of Disease Control; RSS; Rickets Severity Score; Radiographic Global Impression of Change.</p> <p>Quelle:(39)</p>	

Patientenverteilung

Von den 54 Patienten mit juveniler HPP, die für diese Studie gescreent wurden, wurden 32 Patienten an mehreren Prüfzentren in verschiedenen Ländern aufgenommen. Alle aufgenommenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben.

Tabelle 4-71 enthält eine Zusammenfassung der Patientenverteilung in Studie ALX-HPP-502.

Tabelle 4-71: 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 abstrahiert), N	32
Zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben, n (%)	32 (100,0)
Zum Zeitpunkt der Datenextraktion verstorben, n (%)	0 (0,0)
Quelle: Tabellen 14.1.2.1.0 und 14.1.1.1.1; Listen 16.2.1.1.3 und 16.2.1.2.0. ALX-HPP-502 CSR, Tabelle 6. (39)	

Demographische und andere Baseline-Charakteristika

Von den 54 Patienten mit juveniler HPP, die gescreent wurden, wurden 32 Patienten an mehreren Prüfzentren in verschiedenen Ländern aufgenommen. Die 22 Screening-Fehlschläge waren darauf zurückzuführen, dass die Patienten eines der Einschlusskriterien (Einschlusskriterium 1, 2 oder 4) nicht erfüllten. Das mediane (Minimum, Maximum [min, max]) Alter der Patienten in dieser Studie betrug zum Zeitpunkt der Datenextraktion 18,85 (7,7; 31,6) Jahre. Die Patienten waren überwiegend weiß (96,9 %) und männlich (68,8 %). Alle 32 in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten juvenile HPP, definiert als erstmaliges Auftreten von der HPP-Symptomatik im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren. Das mittlere (min, max) Alter bei erstmaligem Auftreten der Symptomatik betrug 17,5 (7; 41) Monate. Das mittlere (min, max) Alter bei der Diagnose betrug 47,0 (12; 157) Monate. 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. In Tabelle 4-72 sind die demographischen und Baseline-Charakteristika der aufgenommenen Patienten zusammengefasst.

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der demographischen und Baseline-Charakteristika in 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)
	Min, Max	13,6, 25,8
Geschlecht, n (%)	Männlich	22 (68,8)
Alter bei Einsetzen der ersten HPP-Symptomatik (Monate)	Durchschnitt (SD)	17,5 (9,21)
	Min, Max	7, 41
Alter bei Diagnose (Monate) ^b	Mittelwert (SD)	47,0 (32,21)
	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)
<p>Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = standard deviation (Standardabweichung); TNSALP: Tissue-Non Specific Alkaline Phosphatase; ALP: Alkalische Phosphatase; PLP: Pyridoxal 5'-Phosphat.</p> <p>Berechnung der Prozentsätze: $n/N \times 100$.</p> <p>^a Sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>^b n=31.</p> <p>^c Erhöhtes Plasma-PLP, definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende PLP-Werte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.</p> <p>^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 %).</p> <p>^e Diagnose einer Hyperkalzämie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Serum-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.</p> <p>^f Diagnose einer Kalziurie und/oder mindestens 2 aufeinanderfolgende Urin-Kalziumwerte oberhalb des Normbereichs des jeweiligen lokalen Labors.</p> <p>Quelle:.(39)</p>		

Alle aufgenommenen Patienten wiesen gemessen anhand der RGI-C Skala mindestens ein charakteristisches Merkmal der HPP in Röntgenaufnahmen des Skeletts bei Baseline (im Vergleich zu Post-Baseline-Röntgenaufnahmen) auf. Die häufigsten charakteristischen Merkmale, die beim Vergleich von Baseline-Röntgenaufnahmen und Post-Baseline-Röntgenaufnahmen beobachtet wurden, waren unregelmäßige provisorische Verkalkungszone, deutliche Erweiterung der Epiphysenfuge, Osteopenie, metadiaphysäre

Sklerose und subepiphysäre Aufhellungszonen in den Knien (jeweils bei mindestens 25 Patienten bei Baseline) und Osteopenie der kurzen Röhrenknochen, unregelmäßige provisorische Verkalkungszone und metadiaphysäre Sklerose der Hände/Handgelenke (jeweils bei mindestens 26 Patienten bei Baseline).

Krankengeschichte

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 ≥ 4 aufgenommenen Patienten mittels MedDRA SOC, Preferred Term, Befund erfasst wurden, und das Zeitintervall sind in Tabelle 4-73 aufgeführt.

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

Tabelle 4-73: HPP-spezifische anamnestiche Befunde bei ≥ 4 (12,5 %) der insgesamt aufgenommenen Patienten, stratifiziert nach Altersgruppe – Aufgenommene Patienten (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)
Zahntwicklungsstörung	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 ^d	12 (37,5)	16 (50,0)	17 (53,1)
(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)

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

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)

Abkürzungen: HPP = Hypophosphatasie; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse).

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.

^a 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. Für die anderen Antworten siehe Tabelle 14.1.6.1.1 des CSR zu ALX-HPP-502.

^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).

Quelle: (39)

Die Osteopenie war bei 8/32 Patienten (25,0 %) im Altersintervall von der Geburt bis < 5 Jahren und bei 16/32 Patienten (50,0 %) im Altersintervall von 5 bis einschließlich 15 Jahren nachweisbar. Eine Vielzahl wortwörtlicher Ergebnisse, die mit der bevorzugten Bezeichnung "Knochenerkrankung" codiert werden, kamen in beiden Altersgruppen gleichermaßen vor (11/32 Patienten; 34,4 %), und umfassten Ergebnisse 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 Altersintervallen gleichermaßen auf (10/32 Patienten; 31,3 %). Probleme mit den Hüften, Knöcheln und Füßen wurden ebenfalls beschrieben. (39)

Zusätzlich zu dem vorgegebenen Ergebnis der Kraniosynostose, das unter der Systemorganklasse (SOC) der kongenitalen, familiären und genetischen Erkrankungen in Tabelle A41 aufgelistet ist, gehörten zu "anderen" HPP-bezogenen kranialen Fehlbildungen, die in den Abbildungsberichten aufgeführt sind, Scaphocephalus, Macrozephalie und Microzephalie, von denen die meisten von der Geburt bis < 5 Jahren auftreten und in das nächste Altersintervall hineinreichen. Arnold-Chiari Missbildung wurde auch gemäß dieser SOC gemeldet. (39)

Hospitalisierungsverlauf

Der Durchschnitt (Standardabweichung [SD]) bei der Anzahl der Hospitalisierungen lag bei 1,2 (2,60), aber die Mehrheit der Patienten (23/32; 71,9 %) hatten keine Hospitalisierungen. Drei von 32 Patienten (9,4 %) hatten laut Bericht zwischen 6 und 10 Hospitalisierungen, und keine Patienten hatten mehr als 10 Hospitalisierungen. Zwei Patienten hatten jeweils 2 Hospitalisierungen, und 2 Patienten hatten jeweils 1 Hospitalisierung. Bei Patienten, bei denen Daten verfügbar waren (n=9), lag die durchschnittliche (min, max) Gesamtdauer der Hospitalisierungen 90 (1, 34) Tage. Die häufigste Gesamtdauer der Hospitalisierung nach Intervall lag zwischen 8 und 14 Tagen (4/9 der Patienten; 44,4 %), wobei jeweils nur 1 Patient insgesamt mehr Krankenhaustage hatte (jeweils 15 bis 28 Tage und 29 bis 56 Tage).

Die häufigsten Hauptursachen für Hospitalisierungen im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren waren operative Korrekturen von HPP-verwandten und "anderen" Fehlbildungen (jeweils 4/32 Patienten; 12,5 %). 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-verwandten Fehlbildungen beinhalteten auch interne und externe Fixierungen langer Knochen, Heften 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. Keine Patienten wurden wegen Hypocalcämie oder Hypercalcämie, Nierenerkrankungen oder wegen des als "Atemhilfe" bezeichneten Befunds hospitalisiert, dennoch wurde 1 Patient mehrfach zur Überwachung von Atemproblemen aufgrund einer schweren Fehlbildung der Thorax eingeliefert. Derselbe Patient hatte in den ersten 5 Lebensjahren Pneumonie. (39)

HPP-verwandte Medikationen, Therapien und Verfahren

Die Mehrzahl der Patienten (20/32 Patienten; 62,5 %) erhielt Medikationen zur Behandlung von HPP im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren. Nichtpharmakologische

Therapien im Zusammenhang mit HPP und Verfahren wegen Problemen aufgrund von HPP wurde bei 30/32 Patienten (93,8 %) festgestellt.

Die häufigsten Medikationen im Zusammenhang mit HPP wurden wegen 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 Knochenmineralisierung/erhöhte Aufnahme 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); Cefazolinnatrium (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 häufigsten Physiotherapie (11/32 Patienten; 34,4 %) und Beschäftigungstherapie (10/32 Patienten; 31,3 %) waren. Zu Mobilitätshilfe, die von Patienten verwendet wurden, zählten die Verwendung einer Orthese (10/32 Patienten; 31,3 %), Gehhilfen (3/32 Patienten; 9,4 %) und Rollstühle (2/32 Patienten; 6,3 %). (39)

Entwicklungsverlauf

Krankenakten wurden auf das Vorhandensein (ja, nein oder unbekannt) einer dokumentierten motorischen Verzögerung (definiert ab Beginn des Laufens bei > Monaten) und/oder die Schwierigkeit bei der Gewichtszunahme (manifestiert als Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Füttern, einschließlich Fütterung über 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) Monate lag. Die Schwierigkeit der Gewichtszunahme wurde bei 8/32 Patienten (25,0 %) festgestellt, wobei keine Patienten als "unbekannt" erfasst wurden.

Studie ALX-HPP-502s

Dies war eine nicht-interventionelle Einzelfall-Teilstudie über den natürlichen Verlauf von ALX HPP 502 bei Patienten mit einem Ausbruch von 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 die Patienten sich zur Teilnahme von ALX-HPP-502 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 4-74 finden Sie einen Überblick über die Studie ALX-HPP-502s.

Tabelle 4-74: Überblick über Studie ALX-HPP-502s

Studie	ALX-HPP-502s
Titel	Eine nicht-interventionelle Einzelfall-Teilstudie von ALX-HPP-502 zur Bewertung funktionaler natürlicher Verlaufsdaten bei Patienten mit dem Ausbruch von HPP im jugendlichen Alter, die als historische Kontrollen in ENB-006-09 dienen
Ziel	<p>Primärziel: Charakterisierung der langfristige Gangstabilität bei historischen Kontrollpatienten basierend auf Videos, die in einer Longitudinaldatenbank über den natürlichen Verlauf am Untersuchungsstandort gemessen durch eine modifizierte, leistungsorientierte Mobilitätsbewertung Ergebnis Gangarttest (MPOMA-G)</p> <p>Sekundärziel:</p> <p>Langfristige Charakterisierung der Gangstabilität bei historischen Kontrollpatienten basierend auf Videos, die in einer Longitudinaldatenbank über den natürlichen Verlauf am Untersuchungsstandort gemessen durch die modifizierte, leistungsorientierte Mobilitätsbewertung, Ergebnis Gangarttest (POMA-G)</p> <p>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</p> <p>Charakterisierung der funktionalen Leistung in Bezug auf Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und Muskelkraft bei historischen Kontrollpatienten basierend auf einer Überprüfung verfügbarer Krankenakten, die am Untersuchungsstandort vorliegen, mithilfe einer vom Sponsor entwickelten ADL-Prüfliste und Ergebnisse standardisierter manueller Muskeltests (MMT)</p>
Anzahl der Patienten	Ungefähr 7 Patienten wurden für die Teilnahme an dieser Teilstudie geplant; 6 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 Video, 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.
Dauer	k. A
Einschlusskriterien	<p>Patienten müssen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein:</p> <p>Der/die Patient(en) oder Erziehungsberechtigten des Patienten müssen eine informierte schriftliche Zustimmung vor der Videoaufzeichnung und Datenabstrahierung 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.</p> <p>Der Patient muss für die Anmeldung an der Studie ALX-HPP-502 geeignet gewesen sein und in die Teilnahme an dieser Studie eingewilligt haben.</p> <p>Der Patient hatte einen Ausbruch von HPP im jugendlichen Alter und wurde als historische Kontrolle für die Studie ENB-006-09 ausgewählt.</p> <p>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.</p>
Ausschlusskriterien	Es gab keine Ausschlusskriterien für diese Studie.

Studie	ALX-HPP-502s
Abbruch des Patienten	k. A
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> <p>Die Änderung der Gangstabilität vom ersten aufgezeichneten, auswertbaren Video (Ausgangswert) bis zu nachfolgenden Videos bei historischen Kontrollpatienten laut Messung der POMA-G.</p> <p>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.</p> <p>Die Änderungen vom Ausgangswert in Abhängigkeit von ADL und Muskelstärke bei historischen Kontrollpatienten basierend auf einer Überprüfung verfügbarer Krankenakten mithilfe einer vom Sponsor entwickelten ADL-Prüfliste und standardisierter MMT-Kraftergebnisse</p>
Andere Endpunkte	<p>Die folgenden Informationen wurden, wo angebracht, von den ALX-HPP-502-Daten abstrahiert und für die Teilmenge der Patienten, die für die Teilstudie ALX-HPP-502s angemeldet wurden, zusammengefasst:</p> <p>Demografische Daten und Informationen zum Überleben</p> <p>Dokumentierter Entwicklungsverlauf bis einschließlich zu Alter von 5 Jahren, umfassend die motorische Verzögerung, Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme und dem frühzeitigen Verlust der Weisheitszähne</p> <p>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</p> <p>Dokumentierte Hospitalisierung(en) für Manifestationen/Komplikationen im Zusammenhang mit HPP im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren</p> <p>Dokumentierter Verlauf eines oder mehrerer der folgenden klinischen Laborbefunde im Alter von 5 bis einschließlich 15 Jahren: Hypercalcemie, Hypocalcemie, Calciuria und erhöhte Werte in PLP, PPI und Serum-Creatinin</p>
Statistische Methoden	<p><u>Primäranalyse:</u> 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. 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>

Studie	ALX-HPP-502s
	<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.</p> <p>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</p> <p>Aktivitäten der Prüfliste des alltäglichen Lebens und MMT: Daten, die durch die Überprüfung von Krankenakten erfasst wurden, die in der ADL-Prüfliste und in den konvertierten MMT-Ergebnissen beschrieben wurden, wurden in Listen präsentiert und zum Erstellen einzelner Patientenzusammenfassungen verwendet.</p>
Studienstatus	Abgeschlossen
<p>Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (ALP); Confidence Intervals (CI) (Konfidenzintervalle); Hypophosphatasie (HPP); Statistischer Analyseplan (SAP); Research Ethics Board (REB) (Ethikkommission für Forschung); Institutional Review Board (IRB) (Ethikkommission); Independent Ethics Committee (IEC) (Unabhängige Ethikkommission); RSS; Rickets Severity Score (Rachitis-Schweregrad-Skala); Radiographic Global Impression of Change (RGI-C); PPI: Anorganisches Pyrophosphat; PLP: Pyridoxin-5'-Phosphat; ADL: Aktivitäten des alltäglichen Lebens; MMT: Manueller Muskeltest; POMA-G: Leistungsorientierte Mobilitätsbewertung – Gangarttest; MPOMA-G: Modifizierte Leistungsorientierte Mobilitätsbewertung, Gangarttest.</p> <p>Quelle: (40)</p>	

Patientenverfügung

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. Sechs Patienten wurden an der Studie angemeldet, aber außer einer aufgeklärten Zustimmung war keine tatsächliche Patientenbeteiligung oder kein Kontakt erforderlich.

Demografische Ausgangswerte und andere Ausgangsmerkmale

Die 6 in ALX-HPP-502s angemeldeten Patienten waren am Leben und hatten ein Durchschnittsalter (min, max) 23,88 (19,2, 28,7) Jahren zum Zeitpunkt der Datenentnahme. Demografische und Ausgangsmerkmale für angemeldete Patienten sind in Tabelle 4-75 zusammengefasst.

Tabelle 4-75: Demografische und Ausgangsmerkmale Studie ALX-HPP-502s

Variable	Statistik	Angemeldete (N=6)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Datenextraktion, falls lebend	Durchschnitt (SD)	23,88 (4,244)
	Min, Max	19,2, 28,7
Alters beim Ausbruch der ersten Anzeichen/Symptome von HPP (Monate)	Durchschnitt (SD)	16,5 (11,24)
	Min, Max	8, 36
Alter bei der Diagnose (Monate)	Durchschnitt (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)
Abkürzungen: Max = maximum; Min = minimum; SD = Standardabweichung; TNSALP = gewebeunspezifische Alkalinphosphatase; ALP: Alkalinphosphatase; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphat. 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. Quelle: (40)		

Krankengeschichte

Zu den häufigsten Anzeichen/Symptomen gemäß dieser Organklasse (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 einschränken, und Gelenkschmerzen, die für eine Linderung eine Schmerzmedikation bei 3/6 Patienten [jeweils 50,0 %] erfordern), Knochenschmerzen (Befund: Knochenschmerzen, die die täglichen Aktivitäten bei 3/6 der Patienten [50,0 %] einschränken), Muskelschwäche (Befund: Muskelschwäche, die die täglichen Aktivitäten bei 3/6 der Patienten [50,0 %] einschränken) und Myopathie (bei 3/6 Patienten [50,0 %]). Jede dieser Beobachtungen konnte auch in einem etwas geringeren oder im selben Ausmaß von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren gemacht werden; z. B. wurde das Verbiegen der Knochen bei 4/6 Patienten (66,7 %) festgestellt, Gelenkschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränkten, und Knochenschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränken, wurden jeweils bei 2/6 der Patienten (33,3 %) beobachtet, Muskelschwäche,

die die täglichen Aktivitäten einschränkte und Myopathie wurden jeweils bei 3/6 der Patienten festgestellt (50 %). Die Fraktur war ein weiteres Anzeichen/Symptom, das häufiger im Intervall zwischen 5 und 15 Jahren als im Intervall zwischen Geburt und 5 Jahren auftrat (3/6 Patientin [50 %] gegenüber 0 Patienten auftrat. Ähnlich war ein ungewöhnlicher Gang etwas häufiger in der Altersgruppe zwischen 5 bis 15 (bei 5/6 Patienten [83,3%] gegenüber 4/6 Patienten [66,7 %]), während der Watschelgang in beiden Altersgruppen im selben Maß vorhanden war. Andere HPP-spezifische Anzeichen und Symptome wie Rachitisbrust/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. (40)

Osteopenie und Knieverformungen (genu valgum/valgus) traten bei 6 Patienten während des Altersintervalls von 5 bis einschließlich 15 Jahren auf, von denen beide auch bei den meisten Patienten während des Altersintervalls von der Geburt bis 5 Jahren auftraten (4/6 Patienten [66,7 %] und 5/6 [83,3 %]). Eine Vielzahl weiterer Symptome, die mit der bevorzugten Bezeichnung "Knochenerkrankung" codiert werden, kamen auch häufig von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren vor (4/6 Patienten; 66,7%), und beinhalteten Befunde wie Wolkenschädel; Verbreitung, Zerstörung oder Becherung der Metaphysen und verkürzte Ulnae. Probleme mit den Hüften, Knöcheln und Füßen wurden auch beschrieben und in den meisten Fällen war das Vorkommen dieser Befunde häufiger bei Patienten zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren. (40)

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 (min, max) Zahl der Hospitalisierungen lag bei 2,2 (0, 10) und die Durchschnittsdauer der Hospitalisierungen betrug 7,0 (1, 14) Tage. Ein Patient hatte eine erfasste Hospitalisierung mit ungefähr 5 Jahren wegen "einer Revisionskraniotomie aufgrund eines CSF-Leaks" und ein zweiter wurde zwei Mal wegen einer operativen Korrektur der Verformungen im Zusammenhang mit HPP hospitalisiert, darunter wegen "bilateraler medialen proximalen Tibialplatten" im Alter von 13 Jahren und wegen "bilateraler Plattenentfernung und bilateraler Tibialepiphysiodese 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. (40)

Entwicklungsverlauf

Krankenakten bis zum Alter von 5 Jahren wurden auf motorische Verzögerung und Schwierigkeiten der Gewichtszunahme (ja, nein, unbekannt) geprüft. Zwei der 6 angemeldeten Patienten (33 %) hatten einen dokumentierten Verlauf einer motorischen Verzögerung, die beim ersten Gehen ab dem Alter von 15 Monaten festgestellt wurde. Das Durchschnittsalter (min, max), in dem motorisch verzögerte Patienten mit dem Laufen begannen, lag bei 17,0 (16, 18) Monaten. Ein Patient (16,7 %) hatte Probleme mit der

Gewichtszunahme, manifestiert als Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Füttern einschließlich Fütterung über Magensonde.

HPP-bezogene Medikation, Therapien und Verfahren

Die meisten (5/6 der Patienten, 83,3 %) Patienten in dieser Studie nahmen im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren Medikamente im Zusammenhang mit HPP. Die häufigsten waren Paracetamol bei 3/6 (50 %) der Patienten und Probenicid und verschiedene Opiode bei jeweils 2/6 (33,3 %) Patienten. Darüber hinaus haben alle Patienten (100 %) nichtpharmakologische Therapien und Verfahren im Alter zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren angewendet. Zu den häufigsten verwendeten nichtpharmakologischen Therapien/Verfahren gehörte die Beschäftigungstherapie bei 3/6 (50 %) der Patienten und die Verwendung von Schuheinlagen, Gehhilfen, 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.

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 Anzeichen bei <6 Monaten hatten alle Patienten vor der Studie 1 oder mehrere Muskel-Skelett-Anomalien, z. B. Knochenverformungen, Frakturen, Osteopenie und/oder andere Rachitis-Befunde. Zehn von 11 Patienten hatten Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Gedeihstörung und/oder Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken; und 10/11 Patienten hatten eine Beeinträchtigung der Atemwege (Verlauf von Lungenentzündung; Atemgerät [zusätzliches O₂, CPAP, BiPAP oder invasive mechanische Beatmung]; Tracheostomie; erhöhte Atemarbeit, Keuchen oder subkostale Retraktionen; Atelectase; Ateminsuffizienz, -not und/oder -ausfall; pulmonale Hypertonie und/oder chronische Lungenkrankheit). Mehrere Frakturen, Nephrokalzinose und schwere funktionale Entwicklungsstörungen kamen auch häufig vor (jeweils 6/11 Patienten, 8/11 Patienten und 8/11 Patienten). Drei der 11 Patienten litten vor der Studie auch an Kraniosynostose und 1/11 hatten eine Anamnese von Krampfanfällen. Der durchschnittliche RSS-Wert von 8,25 als Ausgangswert war bezeichnend für mäßige bis schwere Rachitis, während durchschnittliche Längen-/Höhe- und Gewichtswerte am Anfang bei 0 Prozent lagen. Die Auswirkung der Erkrankung auf die körperliche Funktion war auch tiefgreifend, und bei den meisten der Patienten (8/10) wurden erhebliche motorische Verzögerungen bei den BSID-III-Bewertungen festgestellt.

Die Patienten erhielten eine erste intravenöse (IV) Infusion von 2 mg/kg Asfotase alfa (für die Erfassung von PK-Daten) gefolgt von SC-Injektionen von 1 mg/kg Asfotase alfa 3 Mal wöchentlich. Dosierungsanpassungen von bis zu maximal 40 mg pro SC-Injektion waren für Änderungen des Gewichts und/oder aus Sicherheitsgründen oder mangels Wirksamkeit zulässig. Patienten, die ENB-002-08 abgeschlossen hatten, erhielten weiterhin Asfotase alfa in der Studie ENB-003-08 mit derselben Dosierung, mit der sie ENB-002-08 abgeschlossen hatten. Die Wirksamkeit wurde durch Überprüfen der Änderungen vom Ausgangswert der Schwere der Rachitis, des Atemhilfestatus, des gesamten Überlebens, Wachstums (Größe und Gewicht) und der motorischen Funktion bewertet.

Elf Patienten wurden während der Studien ENB-002-08 und ENB-003-08 der Behandlung mit Asfotase unterzogen, und 10 Patienten, die SC-Injektionen mit Asfotase alfa erhielten, beendeten den 24-Wochen-Behandlungszeitraum der Studie ENB-002-08. Neun Patienten befinden sich zum Zeitpunkt dieser vorläufigen CSR immer noch in der Studie ENB-003-08, und alle 9 Patienten haben ca. 36 Monate oder länger Studienmedikamente eingenommen, wobei 5/9 Patienten die Studienmedikamente noch länger einnahmen (ein Patient lag bei ca.

49 Monaten). Die gesamte Exposition der Patienten liegt am Analysetichtag bei 26,69 Jahren.

Wirksamkeitsergebnisse

Die Ergebnisse der vorläufigen Analysen im zugrundeliegenden CSR zeigen, dass die Behandlung mit Astofase alfa zu Verbesserungen der Rachitis, der Atemfunktion, des Wachstums und wichtiger Entwicklungsschritte führte. Statistisch wichtige und klinisch bedeutsame Ergebnisse am primären Effizienz-Endpunkt wurden erzielt (Änderung der Rachitis-Schwere vom Ausgangswert bis Woche 24 basierend auf der Bewertung der das Skelett betreffenden Röntgenaufnahmen mithilfe der RGI-C [$p=0,0039$, (FA)]).

Ähnliche Ergebnisse wurden in den sekundären Endpunkten beobachtet. RGI-C-Ergebnisse zeigten bereits ab Woche 12 deutliche Verbesserungen der Rachitis-Schwere (durchschnittlich: 1,17; min., max.: -1,00, 2,00; p Wert=0,0313). In Woche 48 hatten 8/9 der Patienten (88,9 %) RGI-C-Ergebnisse ≥ 2 (wesentliche und/oder vollständige oder beinahe vollständige Heilung von Rachitis im Zusammenhang von HPP) und galten somit als Responder, und 3 von diesen 8 haben die höchste Bewertung von 3 erzielt. Sechs Patienten erzielten Ergebnisse von ≥ 2 pro Woche in Woche 144, wobei nahe gelegt wird, dass weitere Verbesserungen bei einer fortgeführten Behandlung mit Asfotase alfa erreicht werden.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurden auch Verbesserungen von einem durchschnittlichen RSS-Ausgangsergebnis von 8,25 (bezeichnend für schwere Rachitis) beobachtet; die durchschnittliche (SD) Änderung vom Ausgangswert lag bei -3,67 (2,634) in Woche 24 ($p=0,0156$) und bei -5,78 (3,212) in Woche 48 ($p=0,0078$). Die Verbesserungen in den skelettalen Manifestationen von HPP, einschließlich des Brustkorbs, gingen einher mit Verbesserungen beim Atemzustand. Vor Beginn der Studie ENB-002-08 benötigten 9/11 Patienten eine Art der Atemhilfe. Zu Beginn erhielten 5/11 eine Atemhilfe (reichte von invasiver Beatmung bis zur Gabe von zusätzlichem O_2). Im Laufe der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 benötigten 10/11 Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten eine Form der Atemhilfe. Bei den letzten Patientenbewertungen vor dem Analysetichtag brauchte von 9 auswertbaren Patienten 1 Patient zu keiner Zeit eine Atemhilfe. Zudem konnten 7 der 8 Patienten, die eine Hilfe benötigten, die Atemhilfe schließlich ganz abschalten (einschließlich 2 Patienten, die von invasiver mechanischer Beatmung zu freiem Atmen übergingen). Zuletzt wurden 1/8 der Patienten, die eine Atemhilfe brauchten, von der invasiven mechanischen Beatmung entwöhnt und benötigten bei der letzten Bewertung nur zusätzlichen O_2 . Dies stellt eine erhebliche klinische Verbesserung für die Patienten dar, die vor und/oder während der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 eine Atemhilfe benötigten.

Patienten zeigten auch Zeichen von verbessertem Wachstum und eine funktionale Verbesserung unter der Asfotase alfa Behandlung. Durchschnittliche und mittlere Länge/Höhe und Gewichts-Z-Ergebnisse sind im Verlauf der Behandlung leicht gestiegen, was sich in Wachstumsverbesserungen im Vergleich zu gesunden Altersgenossen zeigt. Ergebnisse der BSID-III-Bewertungen zeigten im Laufe der Zeit erhebliche Verbesserungen der Grobmotorik, Feinmotorik und kognitiven Funktion. Ungeachtet des Ausgangsstatus zeigten alle Patienten mit seriellen Bewertungen (9/9) im Laufe der Zeit bei allen 3 Tests Steigerungen ihrer ersten Bewertung der altersgerechten Ergebnisse, was auf den Erwerb

neuer Fähigkeiten und Fertigkeiten nach der Einleitung der AA-Therapie hindeutet. Darüber hinaus zeigten mehr als die Hälfte dieser Patienten (5/9, 56 %) auch erhöhte skalierte Werte, die auf den schnelleren Erwerb neuer Grobmotorik, Feinmotorik und kognitiver Fähigkeiten im Gegensatz zu Altersgenossen hinweist.

Sicherheitsergebnisse

Asfotase alfa wurde im Allgemeinen von den 11 Patienten, die an den Studie ENB-002-08/ENB-003-08 beteiligt waren, gut vertragen. Nur bei 2 Patienten musste die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 unterbrochen werden (1 aufgrund von IV Infusionsbegründeten Reaktionen und 1 aufgrund der Behandlung und 1 aufgrund des Krankheitsfortschritts); der Patient mit dem Krankheitsfortschritt war der einzige Tote in beiden Studien (Sepsis, nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament), nach ca. 7,5 Monaten Studiendauer. Der Großteil der therapiebedingten Nebenwirkungen- (TEAEs) war entweder mild (73,2 %) oder mäßig (20,9 %) in der Schwere und standen nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (82,0 %), wobei bei 8/11 (72,7 %) Patienten insgesamt 31 schwere TEAEs festgestellt wurden. Die häufigsten TEAEs waren Infektionen der oberen Atemwege und lokalisierte ISRs, wie Rötungen, Schwellungen und Hämatome. Alle ISRs waren mild in der Schwere, mit Ausnahme von 6 ISRs bei 2 Patienten, die mäßig in der Schwere waren. Bei allen 10 Patienten, die die Studie ENB-003-08 fortsetzten, wurde mindestens jeweils 1 schwere therapiebedingte Nebenwirkung (SAE) festgestellt (insgesamt 64 Ereignisse), aber nur 3 der SAEs standen im Zusammenhang mit Asfotase alfa (Kraniosynostose und konduktive Taubheit [beide bei 1 Patienten] und chronische Hepatitis [bei 1 Patient]). Die meisten SAEs konnten den Eigenschaften zugewiesen werden, die HPP zugrunde liegen. Alle außer 2 SAEs konnten bei fortlaufenden Patienten gelöst werden (chronische Hepatitis und Craniosynostose, jeweils bei einem Patient, anhaltend zum Analysetichtag für diesen CSR). Weitere SAEs, die bei ≥ 10 % der Patienten festgestellt wurden, aber nicht mit dem Studienmedikament zu tun hatten, waren Kraniosynostose (5 [45,5 %] Patienten), Pneumonie (3 [27,3 %] Patienten) und Atemnot, Konvulsion, erhöhter interkranialer Druck und Hypoxie (jeweils 2 [18,2 %] Patienten). Sicherheitsbewertungen, einschließlich klinischer Laborparametern, funduskopische Untersuchungen, renaler Ultraschall, Lebenszeichen, physische Untersuchungen und Antikörpertest auf Anti-Asfotase alfa, zeigten keine weiteren klinisch erheblichen Probleme infolge der Asfotase alfa Behandlung, einschließlich aller Ergebnisse, die darauf hinweisen würden, dass für Patienten die Gefahr ektopischer Kalzifikationen besteht.

Schlussfolgerungen

Im Allgemeinen zeigten die meisten Patienten mit radiologischen Anzeichen von Knochenanomalien von Beginn an innerhalb von 24 bis 48 Wochen nach der Behandlung mit Asfotase alfa positive Veränderungen in allen klinischen Manifestationen der Erkrankung (z. B. verbesserte Mineralisierung der Knochen), wobei im Verlauf der Behandlung weitere Verbesserungen beobachtet wurden. Die Behandlung mit Asfotase alfa war auch mit Verbesserungen von Rachitis, der Atemfunktion, des Wachstums und klinisch wichtiger Entwicklungsschritte verbunden. Die aktuellen Ergebnisse zeigen ein günstiges Nutzen-

Risiko-Profil für Asfotase alfa bei der Behandlung von Patienten mit einem Ausbruch von HPP im Kindesalter.

Studie ENB-010-10

In Übereinstimmung mit der Diagnose des Beginns von HPP im frühkindlichen Alter wiesen die angemeldeten Patienten in dieser Studie in der Anfangsphase ein hohes Maß an Morbidität auf. Mit einem Durchschnittsalter beim Ausbruch der ersten Anzeichen/Symptome von 1,31 Monaten hatte der Großteil der Patienten Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme/Gedeihstörungen/Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken (89,3 %), einer abnormal geformten Brust (78,6 %) und einer Geschichte von Atemerkkrankungen (71,4 %). Mehr als ein Drittel der Patienten hatten ein Anfallsleiden in der Anamnese (39,3 %) und mehr als ein Viertel hatten eine Reihe von Frakturen (8 Patienten, 28,6 %) mit einem Durchschnittsalter bei der ersten Fraktur von 16,5 Monaten. Zwölf Patienten (12/28; 42,9 %) erhielten zu Beginn eine Atemhilfe. Das durchschnittliche RSS-Ergebnis von anfangs 5,33 war bezeichnend für mäßige Rachitis, während die durchschnittliche Länge/Höhe und die Gewichtswerte kleiner waren als die zweite Perzentile. Die Auswirkung dieser Erkrankung auf die Funktion war tiefgreifend: 23/25 Patienten (92 %) mit verfügbaren Daten zeigten erhebliche Verzögerungen der Grobmotorik auf dem BSID-III- oder PDMS-2-Ausgangswert definiert als >1 SD unter dem normalen Durchschnitt.

Patienten erhielten insgesamt 6 mg/kg/Woche, die entweder als 1 mg/kg 6 Mal pro Woche oder 2 mg/kg 3 Mal pro Woche per SC-Injektion verabreicht wurden. Dosierungsanpassungen von bis zu maximal 40 mg pro SC-Injektion waren für Änderungen des Gewichts und/oder aus Sicherheitsgründen oder mangels Wirksamkeit zulässig.

Alle 28 (100 %) Patienten wurden in den FA-Satz aufgenommen, bestehend aus allen Patienten, die eine Asfotase alfa Behandlung erhalten haben, ungeachtet dessen, ob sie keine Nachuntersuchung durchgeführt oder aus irgendeinem Grund abgebrochen haben, während 24 in den Per Protocol (PP)-Satz aufgenommen wurden, bestehend aus allen Patienten im FA-Satz ohne wesentliche Protokollabweichungen, die sich offensichtlich auf die Wirkung der Behandlung auswirkten.

Wirksamkeitsergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Schwere der Rachitis vom Ausgangswert bis Woche 24 gemessen vom RGI-C. In Woche 24 zeigten die durchschnittlichen RGI-C-Ergebnisse sowohl für den FA- als auch den PP-Satz statistisch signifikante Verbesserungen (jeweils RGI-C=1,67 [p=p<0,0001] und 1,83 [p<0,0001]). Die Mehrheit der bewertbaren Patienten, die an der primären Wirksamkeitsanalyse beteiligt waren (21/28, 75 % des FA-Satzes) erreichte RGI-C-Ergebnisse von 1 oder höher, was auf eine zumindest "minimale Heilung der Rachitis" hinwies, während 13/28 Patienten (46,4 %) RGI-C-Bewertungen von 2 oder höher erreicht hatten, was auf eine "wesentliche Heilung der Rachitis" hinwies und 4/28 Patienten (14,30 %) erreichten Ergebnisse von 3, was auf eine "vollständige oder beinahe vollständige Heilung der Rachitis hinwies". Patienten mit evaluierbaren Daten, die 48 Wochen lang kontinuierlich Asfotase alfa erhalten haben, erzielten weiterhin hohe RGI-C-Ergebnisse (FA-Satz: durchschnittlich=2,00, p<0,0001; PP-

Satz: durchschnittlich=2,00, $p=0,0001$). Alle außer 1 der 15 Patienten mit Daten in Woche 48 (ausschließlich imputierte Ergebnisse: 14/15 Patienten, 93,3 %) zeigten mindestens wesentliche Verbesserungen der Rachitis im Zusammenhang mit HPP (RGI-C-Ergebnis bei 2) und galten als Responder. RGI-C-Ergebnisse, die in Woche 48 erreicht wurden, wurden im Allgemeinen während späterer Zeitpunkte in der Studie aufrecht erhalten.

Ähnliche positive Ergebnisse wurden für die sekundären Endpunkte gesehen. Insgesamt stieg die Höhe der durchschnittlichen (mittleren) Änderung vom Ausgangswert im RSS-Ergebnis während der gesamten Studie, von -0,94 (-1,00) in Woche 12 und -1,86 (-1,00) in Woche 24 bis -4,46 (-4,00) in Woche 48, wobei die Röntgenbilder der Patienten mit fortschreitender Studie einen Rückgang der Schwere der Rachitis zeigten.

Analysen der Daten zur respiratorischen Situation waren im Allgemeinen konsistent mit einer positiven Wirkung von Asfotase alfa auf die Atemfunktion. Zwölf von 28 angemeldeten Patienten (42,8 %) benötigten zu Beginn eine Atemhilfe. 10 benötigten eine mechanische Beatmung und 2 benötigten nur Sauerstoff. Von den 10 Patienten, die die Studie mit einer invasiven mechanischen Beatmung begannen, schalteten 2 Patienten die Atemhilfe vollständig ab und ein Drittel der Patienten ging über zu zusätzlichem Sauerstoff in Woche 24; ein Patient wurde aus der Studie genommen und verstarb später. Von den 16 Patienten, die zu Beginn ohne Atemhilfe atmen konnten, blieben die meisten (12/16; 75 %) im Verlauf der Studie frei von der Atemhilfe. Zwei Patienten benötigten eine vorübergehende Hilfe, waren aber in Lage, sich zu entwöhnen, und waren zum Zeitpunkt ihrer letzten Bewertung frei von einer Atemhilfe, während ein Drittel der Patienten, die zu Beginn an Atemnot litten, aber bei der Anmeldung keine Atemhilfe brauchten, frühzeitig mit der Atemhilfe begannen und während der Untersuchung in Woche 60 zum zusätzlichen Sauerstoff übergingen. Ein Patient benötigte aufgrund einer Pneumonie eine zusätzliche Atemhilfe ab Woche 15 bis zu seinem Tod. In Bezug auf Wachstum steigerten sich insgesamt alle Patienten in Länge/Höhe und Gewicht, und näherten sich den Durchschnittswerten der allgemeinen Population während der Studie, laut Messung von Z-Scores.

Die Mehrheit der Patienten zeigte auch Beweise einer funktionalen Verbesserung unter der Asfotase alfa Behandlung. Messbare Verbesserungen seit Baseline (oder ab der ersten Bewertung) der Ergebnisse bei Altersgenossen wurden im Laufe der Zeit bei den meisten Patienten für BSID-III, das PDMS- 2 und/oder das BOT- 2 festgestellt, was auf den Erwerb neuer Fähigkeiten und Fertigkeiten nach der Einleitung der AA-Therapie hinwies.

Sicherheitsdaten

Asfotase alfa wurde von den 28 im Zwischenbericht aufgenommenen Patienten generell gut vertragen. Bei allen Patienten wurde mindestens 1 unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit der Behandlung (Treatment-Emergent Adverse Event; TEAE) beobachtet; die meisten waren entweder von leichtem (557/796 [70,0 %]) oder mittlerem (185/796 [23,2 %]) Schweregrad. 54 der 796 beobachteten TEAE (6,8 %) waren schwer und traten bei 12 Patienten auf; die häufigsten schweren UE waren Atembeschwerden, Dyspnoe, Pneumonie und Apnoe. Die Mehrzahl der TEAE (602/796 [75,6 %]) wurde nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht. Die große Mehrzahl der mit der Behandlung in Verbindung gebrachten Ereignissen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR: 180/194

Ereignisse [92,8 %]), die bei 15 Patienten (53,6 %) beobachtet wurden, und bei 3 Patienten kam es zu IAR. Bei zwei der 3 Patienten mit IAR trat ein einzelnes Ereignis auf, das als leicht und möglicherweise/wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet wurde. Ein Patient hatte 2 IAR-Ereignisse, die als mittelschwer, schwer und möglicherweise mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft wurden. Keines der Ereignisse führte zu einer Dosisanpassung. Bei 17 Patienten (60,7 %) kam es zu SUE; 3 von insgesamt 105 SUE (< 3 %) wurden mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht (1 Bericht über eine Pneumonie und 2 Berichte über IAR).

Schlussfolgerungen

Bei den meisten Patienten dieser laufenden Studie mit Asfotase alfa zur Behandlung von infantiler HPP wurden innerhalb von 24 bis 48 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Asfotase alfa positive Veränderungen der klinischen Krankheitsmanifestationen und kontinuierliche Verbesserungen im weiteren Behandlungsverlauf beobachtet. Die Behandlung mit Asfotase alfa war mit signifikanten Verbesserungen von Rachitis, Wachstum sowie der grobmotorischen Funktion und Entwicklung verbunden. Zudem wurden Verbesserungen der Atemfunktion beobachtet, einschließlich einer geringeren Abhängigkeit von unterstützenden respiratorischen Maßnahmen. Die aktuellen Ergebnisse zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Asfotase alfa bei der Behandlung von Patienten mit infantiler HPP.

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.

Behandelte Patienten

Männliche und weibliche Patienten im Alter von 5-12 Jahren (jeweils einschließlich) mit einer dokumentierten HPP-Diagnose waren für die Studienteilnahme geeignet. Die Patienten wurden in der Studie ENB-006-009 randomisiert einer Behandlung mit subkutanen Injektionen von 2 bzw. 3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 6 bzw. 9 mg/kg/Woche) über einen Zeitraum von 24 Wochen zugeteilt. In der Verlängerungsstudie 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, und zwar in einer Dosierung von 2 mg/kg (3-mal wöchentlich) bzw. 1 mg/kg (6-mal wöchentlich), und zwar nach Ermessen des Prüfarztes. Dosisanpassungen konnten in Fällen von Gewichtsveränderungen und/oder bei mangelnder Wirksamkeit bzw. bei Sicherheitsbedenken vorgenommen werden.

Historische Kontrollgruppe

Anonymisierte historische Kontrollpatienten wurden aus einer Datenbank zum natürlichen Krankheitsverlauf von HPP-Patienten ausgewählt. Gemäß dem Prüfplan mussten historische Kontrollpatienten folgende Kriterien erfüllen: 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 Phosphorwerten im Serum; keine vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten oder Knochenmarktransplantation. Die historischen Kontrollpatienten dienten zum Vergleich im Hinblick auf die primäre Wirksamkeit bei behandelten Patienten.

Wirksamkeitsdaten

Die Wirksamkeitsdaten zeigen, dass die Behandlung von Patienten mit infantiler- oder juveniler- HPP im Alter von 5-12 Jahren (bei Eintritt in die Studie) mit Asfotase alfa zu radiologischen Verbesserungen einer Rachitis führt. Beide in dieser Studie verwendete Messwerte für den Schweregrad einer Rachitis (7--Punkte-RGI-C und 10--Punkte-RSS) zeigten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Asfotase alfa eine substantielle Heilung der Rachitis in Handgelenken und Knien und im Vergleich zu den historischen Kontrollpatienten eine im Zeitverlauf anhaltende radiologische Verbesserung.

In der Woche 24 lagen die Medianwerte der RGI-C-Scores bei +2,00 für Patienten mit Asfotase alfa bzw. bei 0,00 bei historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0007$). Die Mehrzahl der mit Asfotase alfa behandelten Patienten (9/13 [69 %]) erreichte in der Woche 24 RGI-C-Scores von +2 oder mehr (Hinweis auf eine „substantielle Heilung von Rachitis“) im Vergleich zu einem von 16 Patienten (6,3 %) der historischen Kontrollgruppe, der eine gleichwertige Verbesserung erzielte. In der Woche 24 bestanden im Hinblick auf die Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen den 2 Dosisgruppen. Entsprechend den RGI-C-Ergebnissen verringerten sich auch die RSS-Gesamtwerte im Zeitverlauf, und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert war im Vergleich zu den in der historischen Kontrollgruppe beobachteten Werten zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant.

Mit Asfotase alfa behandelte Patienten zeigten – ebenfalls in Übereinstimmung mit den radiologischen Befunden – deutliche Verbesserungen der Knochenmineralisierung (erfasst anhand von Verbesserungen der DEXA-Parameter und von Verbesserungen bei Knochenbiopsien des Beckenkamms). Dabei ist zu beachten, dass die beobachteten Verbesserungen der Knochengesundheit durch messbare Verbesserungen bei Parametern von Wachstum, motorischer Funktion, Kraft, Geschicklichkeit und Schmerz sowie Behinderung gestützt werden.

Im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Kindern nahmen im Verlauf der Behandlung mit Asfotase alfa alle Wachstumsparameter (Körpergröße, Gewicht und BMI) zu. Im Zeitraum zwischen Baseline und Woche 96 wurden statistisch signifikante Veränderungen der mittleren Z-Scores für Körpergröße (+0,38; $p = 0,0078$), Körpergewicht (+0,82; $p = 0,0003$) und BMI (+0,54; $p = 0,0035$) beobachtet.

Mit Asfotase alfa behandelte Patienten zeigten eine Verbesserung der grobmotorischen Funktionen (Nachweis anhand von statistisch signifikanten und klinisch bedeutenden Verbesserungen bei der Fortbewegung im Rahmen des 6MWT [angegeben in % des Sollwerts]) und deutliche Veränderungen der Laufgeschwindigkeit und Sprungweite sowie anderer Kraftparameter (Nachweis anhand der BOT-2-Subskalen „Running Speed and Agility“ und „Strength“). Das Ausmaß der Veränderungen der mittleren Standardscores und der mittleren Perzentilränge vs. Baseline zeigt, dass mit Asfotase alfa behandelte Patienten ihre körperliche Leistungsfähigkeit schneller entwickelten als bei einem normalen Verlauf zu erwarten wäre und über den gesamten Studienzeitraum hinweg Verbesserungen zeigten. Das wird beispielsweise beim mittleren Anstieg der Standardscores für Stärke und Beweglichkeit („Strength and Agility Composite“) gegenüber den Ausgangswerten deutlich; die Zunahme war bei allen Untersuchungen des Zeitraums zwischen den Wochen 12 und 144 statistisch signifikant, ebenso wie der mittlere Anstieg der dazugehörigen Perzentilrang-Scores vs. Baseline.

Verbesserungen bei leistungsabhängigen funktionalen Tests wurden durch elternberichtete Veränderungen von Schmerz und Behinderung (gemessen mit Hilfe des CHAQ und anhand verschiedener Arten körperlicher Funktionen mit Hilfe des POSNA PODCI) gestützt. Die Veränderungen bei diesen Untersuchungen gegenüber den Ausgangswerten waren klinisch bedeutsam. Sie wurden anhand der Fähigkeit zur Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst und waren bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten einheitlich. Die Verbesserung der klinischen Behandlungsergebnisse lässt auf eine größere Unabhängigkeit und eine verbesserte Lebensqualität schließen.

Sicherheitsdaten

Bei allen Patienten wurde mindestens 1 unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit der Behandlung (Treatment-Emergent Adverse Event; TEAE) beobachtet; fast alle waren entweder von leichtem (392/456 [86 %]) oder mittlerem (63/456 [13,8 %]) Schweregrad. Die Hälfte der TEAE (229/456 [50,2 %]) wurde vom Prüfarzt mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht; davon waren die meisten (220/229) ISR, die bei 12 Patienten beobachtet wurden. Die häufigsten TEAE waren lokale ISR, beispielsweise ein Erythem an der Injektionsstelle (70/220 [31,8 %]) oder Flecken an der Injektionsstelle (63/220 [28,6 %]). Alle ISR wurden vom Prüfarzt als leicht bis mittelschwer eingestuft. Einige Patienten erhielten eine Vorbehandlung und/oder eine akute Behandlung wegen ISR, primär Antihistaminika, entzündungshemmende Medikamente und/oder Analgetika. Bei vier Patienten kam es zu IAR (10 Ereignisse insgesamt), die vom Prüfarzt alle als leicht bis mittelschwer eingestuft wurden. Während des von diesem Bericht abgedeckten Zeitraums wurden keine schweren oder systemischen IAR beobachtet. Während des von diesem Bericht abgedeckten Zeitraums kam es zu keinen schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), Todesfällen oder Behandlungsabbrüchen wegen TEAE.

Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeitsdaten zeigen, dass die Behandlung von Patienten mit infantiler oder juveniler HPP im Alter von 5-12 Jahren (bei Eintritt in die Studie) mit Asfotase alfa zu radiologischen Verbesserungen einer Rachitis führt. Beide in dieser Studie verwendete

Messwerte für den Schweregrad einer Rachitis (7-Punkte-RGI-C und 10-Punkte-RSS) zeigten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Asfotase alfa eine substanzielle Heilung der Rachitis in Handgelenken und Knien und im Vergleich zu den historischen Kontrollpatienten eine im Zeitverlauf anhaltende radiologische Verbesserung. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit in allen untersuchten Domänen bestätigt wurde, einschließlich Knochenmineralisierung (Histomorphometrie und DEXA-Parameter), Wachstum, motorische Funktionen, Kraft und Beweglichkeit. Gleichermaßen wurde anhand der Behinderungsindizes bei vielen Patienten im oder nahe dem Normalbereich nach einer verlängerten Behandlungsdauer eine deutliche Reduktion der Behinderung beobachtet. Zudem wurde Asfotase alfa generell gut vertragen. In dieser Studie wurden keine ernsten oder schweren unerwünschten Ereignisse beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie (ENB-006-09 und Verlängerungsstudie ENB-008-10) zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Asfotase alfa bei der Behandlung von Patienten mit infantiler oder juveniler HPP im Alter von 5-12 Jahren.

Studie ENB-009-10

Die Studie ENB-009-10 ist eine aktuell laufende, multinationale, multizentrische, offene Studie mit unterschiedlichen Dosierungen und Kontrollgruppe zur Untersuchung von Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Asfotase alfa bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HPP. Die Patienten mussten ≥ 13 und ≤ 65 Jahre alt sein und eine bestätigte klinische HPP-Diagnose sowie eine durch Knochenbiopsie bestätigte Osteomalazie aufweisen und bereit sein, die Studienverfahren und den Besuchsplan zu befolgen und einzuhalten. Die Patienten wurden randomisiert 1 von 3 24-wöchigen Behandlungen zugeteilt: eine tägliche subkutane Dosis von 0,3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche), eine tägliche subkutane Dosis von 0,5 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) oder keine Behandlung (Kontrollgruppe).

Nach Abschluss der 24-wöchigen primären Behandlungsperiode (PTP) waren alle Patienten geeignet, in der offenen verlängerten Behandlungsperiode (ETP) der Studie weiterzumachen, in der alle Patienten eine Behandlung mit Asfotase alfa erhielten. Die Baseline-Untersuchungen der unbehandelten Patienten der Kontrollgruppe, die in die ETP (behandelte Kontrollgruppe) eintraten, trafen mit der Abschlussvisite der PTP zusammen.

Wirksamkeitsdaten

Nach einer 6-wöchigen Behandlung wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Behandlungsgruppen mit Asfotase alfa (0,3 mg/kg und 0,5 mg/kg) eine substanzielle Absenkung der PPi-Werte in den Normalbereich beobachtet, wobei die PPi-Werte im Behandlungszeitraum zwischen den Wochen 6 und 24 generell stabil blieben. Nach einer 24-wöchigen Behandlung wurde in allen Behandlungsgruppen mit Asfotase alfa eine statistisch signifikante Reduktion der PPi-Werte – in der Per-Protocol(PP)- und FA-Analyse (Ausschluss von Patient 009-01-09, wegen vorheriger Anwendung von Bisphosphonaten und Fehlen von 49 Behandlungsdosen) – beobachtet. Die mittlere (SD) Veränderung der PPi-Werte (Baseline vs. Woche 24) lag in der kombinierten Gruppe mit Asfotase alfa bei -2,218 μM (1,3196) im Vergleich zu 0,106 μM (0,8009) in der Kontrollgruppe (in der PP-Analyse; $p < 0,05$). In der PP-Analyse wurde in beiden Behandlungsgruppen mit Asfotase alfa (0,3

mg/kg und 0,5 mg/kg) eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant größere Reduktion der PPI-Werte beobachtet ($p < 0,05$). In der ETP zeigte sich bei zuvor unbehandelten Patienten in der Kontrollgruppe eine Verringerung der PPI-Plasmaspiegel in den Normalbereich; diese hielt bis zur Woche 96 an.

Bereits 6 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde in allen Behandlungsgruppen mit Asfotase alfa eine starke Verringerung der PLP-Werte in den Normalbereich beobachtet, und die PLP-Werte blieben zwischen den Wochen 6 und 24 auf dem verringerten Niveau. Unbehandelte Kontrollpatienten hatten mittlere PLP-Plasmaspiegel, die bis zur Woche 24 erhöht blieben. Im Rahmen der FA-Analyse nach 24 Wochen wurden im Hinblick auf die PLP-Werte für alle mit Asfotase alfa behandelten Patienten statistisch signifikante Unterschiede zu den unbehandelten Kontrollpatienten festgestellt. In der FA-Analyse lag die mittlere (SD) Veränderung der PLP-Werte bei -397,72 (455,249) in der kombinierten Gruppe mit Asfotase alfa im Vergleich zu einer mittleren Veränderung von 3,13 ng/ml in der Kontrollgruppe (statistisch signifikante Reduktion; $p = 0,0285$). Die mittleren Veränderungen der PLP-Werte während der ETP zeigen, dass bei allen mit Asfotase alfa behandelten Patienten – einschließlich der Patienten, die zuvor der unbehandelten Kontrollgruppe angehörten – die deutliche Reduktion der PLP-Plasmaspiegel bis zur Woche 96 aufrechterhalten wurde.

Die Gruppe mit 0,5 mg/kg Asfotase alfa wies nach 48-wöchiger Behandlung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (Mittelwert [SD] bei Baseline: 11,589 [4,5315]; mittlere Veränderung [SD] in der Woche 48: 0,200 [4,7679]) die größte mittlere Veränderung des Osteoidvolumens gegenüber dem Ausgangswert auf (Mittelwert [SD] bei Baseline: 6,549 [3,4848]; mittlere Veränderung [SD] in der Woche 48: -2,845 [2,3769]). Auch die kombinierte Gruppe mit Asfotase alfa zeigte unter Behandlung in der Woche 48 eine Verringerung des Osteoidvolumens (Mittelwert [SD] bei Baseline: 6,537 [3,9464]; mittlere Veränderung [SD] in der Woche 48: -0,816 [3,4434]). Die Gruppe mit 0,3 mg/kg Asfotase alfa wies für diesen Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Verbesserungen auf. In beiden Behandlungsgruppen mit Asfotase alfa wurde eine Verringerung der medianen Mineralisierungsverzögerungszeit (angegeben als Prozentsatz im Verhältnis zu gesunden Personen) beobachtet. Eine Verringerung der Osteoiddicke wurde auch in der Gruppe mit 0,5 mg/kg beobachtet, während in den anderen Gruppen eine Verschlechterung (also hin zu einer größeren Osteoiddicke) oder geringere Reduktionen festgestellt wurden.

Die Behandlung mit Asfotase alfa schien nach einer 48-wöchigen Behandlung die Ganzkörpermineraldichte nicht zu erhöhen. Vergleiche der mittleren Veränderung des Ganzkörpermineralgehalts innerhalb der Gruppen schienen in der Woche 24 in der kombinierten Asfotase-alfa-Behandlungsgruppe eine leichte Verringerung zu zeigen. Allerdings ist die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse aufgrund der erhöhten Variabilität bei den einzelnen Patienten in den verschiedenen Gruppen begrenzt.

Nach einer Behandlung von 24 Wochen zeigten die Patienten in der Asfotase-alka-kombinierten Behandlungsgruppe eine mediane Verbesserung von 35,0 Metern (Bereich: -2, 182) gegenüber einer medianen Verschlechterung von -6,6 m (Bereich: -46, 113) in der unbehandelten Kontrollgruppe. Die Differenz zwischen den behandelten Patienten und den unbehandelten Kontrollpatienten erreichte keine statistische Signifikanz.

Schlussfolgerungen

Asfotase alfa zeigte bei der Behandlung von Patienten mit HPP ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Entsprechend der beabsichtigten biologischen Wirkung verringerte Asfotase alfa die TNSALP-Substrate, PPi und PLP. Darüber hinaus zeigten behandelte Patienten nach 48-wöchiger Exposition im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe geringe Verbesserungen der histomorphometrischen Parameter (Osteoidvolumen, % Osteoiddicke und Mineralisierungsverzögerungszeit). Bei den DEXA-Daten gab es zwar keine eindeutigen Unterschiede zwischen behandelten und Kontrollpatienten, allerdings zeigten behandelte Patienten nach einer 24-, 48- und 96-wöchigen Exposition mit Asfotase alfa statistisch signifikante Verbesserungen der Knochenmineraldichte (BMD) der lumbalen Wirbelsäule (im Vergleich zu den Ausgangswerten). Über die untersuchte Population hinweg war diese biologische Wirkung mit einer tendenziellen Verbesserung von Kraft, Fortbewegung und körperlicher Funktion verbunden. Zudem wurde in einer Untergruppe von Patienten (mit erheblicher HPP-Krankheitslast bei Baseline) ein klinisch signifikantes Ansprechen beobachtet, so dass sie keine Hilfsmittel zur Fortbewegung mehr benötigten. Infolgedessen konnten sie ihre funktionale Leistungsfähigkeit und in direktem Zusammenhang damit die Fortbewegung und die Fähigkeit zur Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens verbessern.

Studie ENB-011-10

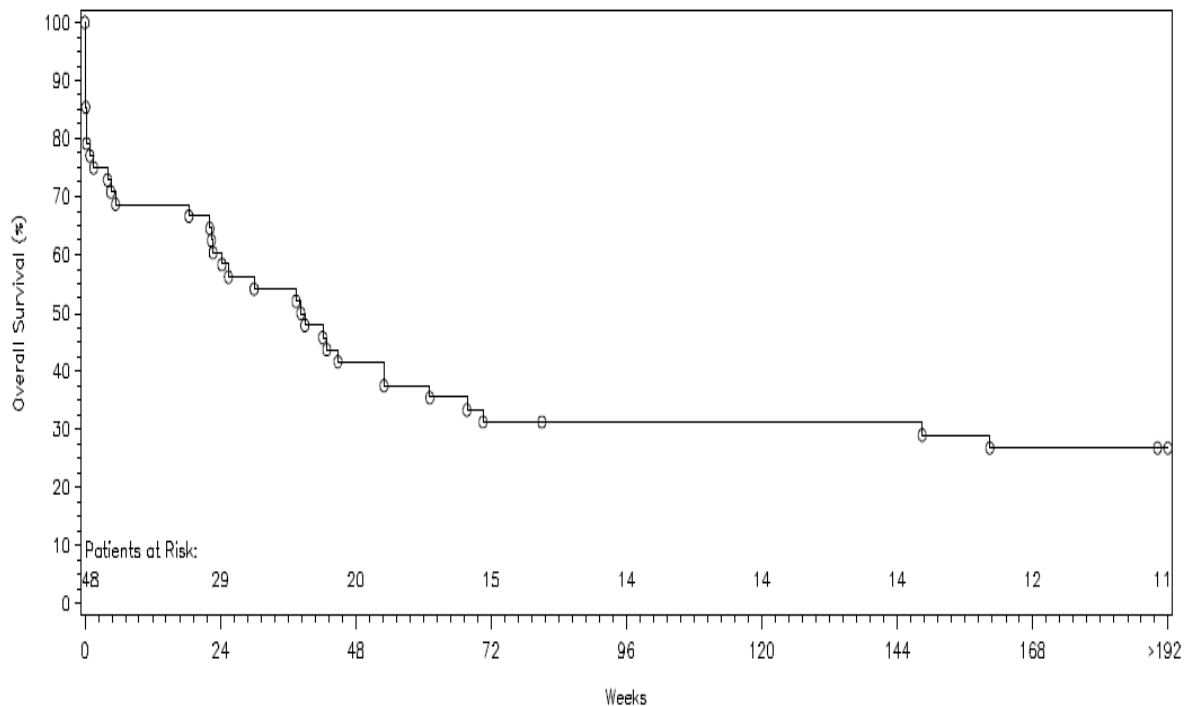
Es wurden Daten für 48 Patienten abstrahiert, von denen 13 am Leben und 35 verstorben waren. Die in die Studie aufgenommenen Patienten zeigten eine gleichmäßige Verteilung im Hinblick auf das Geschlecht, und die Mehrzahl der Patienten war weiß (83,3 %) und stammte aus Nordamerika (68,8 %). Die demografischen Merkmale von Screening-Versagern und allen in die Studie aufgenommenen Patienten waren ähnlich. Etwa ein Drittel der in die Studie aufgenommenen Patienten zeigte 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 von Anzeichen und Symptomen (52,1 %). Entsprechend der Diagnose einer infantilen HPP – mit Merkmalen wie Atembeschwerden, rachitische Brust und/oder auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle – wiesen die Patienten in dieser Studie ein hohes Maß an Morbidität auf. Von den verstorbenen Patienten hatten 33/35 (94,3 %), 27/35 (77,1 %) und 10/35 (28,6 %) eine dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung, rachitische Brust oder auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle, gegenüber 7/13 (53,8 %), 13/13 (100 %) und 0 lebenden Patienten. Alle Patienten mit dokumentierten auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle waren 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.

Behandlungsergebnisse

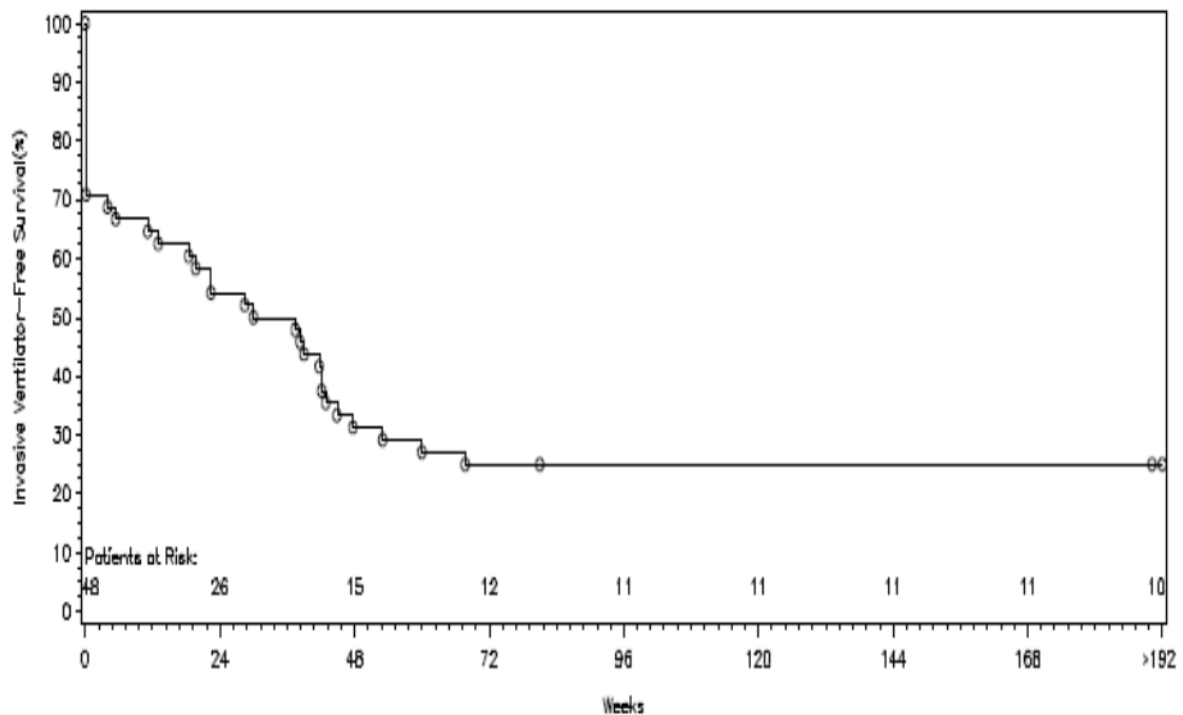
Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die 13 Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben waren, wurden aus der Analyse herausgenommen. Die mediane Anzahl der Tage (95%-KI) von der Geburt bis zum Tod lag bei 270,5 (155,0; 428,0). Das Kaplan-Meier-Diagramm für das Gesamtüberleben während eines Zeitraums von 192 Wochen ist nachfolgend dargestellt:

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm Gesamtüberleben



Der sekundäre Endpunkt war das Überleben ohne invasive Beatmung. 36 Patienten wurden invasiv beatmet oder verstarben, und 12 Patienten wurden zensiert. Der Anteil der Patienten, die eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben, stieg während des ersten Jahres schnell an und ähnelte den Daten für das Gesamtüberleben. Die mediane Anzahl der Tage (95%-KI) von der Geburt bis zu einer invasiven Beatmung oder bis zum Tod lag bei 236 (78; 300). Das Kaplan-Meier-Diagramm für das Überleben ohne invasive Beatmung während eines Zeitraums von 192 Wochen ist nachfolgend dargestellt:

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm Beatmungsfreies Überleben



Die Ergebnisse für die tertiären Endpunkte eines beatmungsfreien Überlebens (Beatmung mit BiPAP, invasive CPAP-Beatmung) und eines Überlebens ohne Atmungsunterstützung (invasiv oder nicht-invasiv) waren ähnlich, da die meisten Patienten invasive Unterstützungsmaßnahmen benötigten. Die Medianwerte der Überlebensdauer lagen alle unter 1 Jahr, und die 12-Monats-Überlebensraten betragen weniger als 0,50.

In explorativen Analysen wurden die temporären Einflüsse auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben ohne Atmungsunterstützung untersucht, um Veränderungen bei den medizinischen Versorgungsstandards während des 30-jährigen Zeitraums zu berücksichtigen, in dem die Patienten diagnostiziert wurden. Die Überlebensraten nahmen mit dem Diagnosejahr zu, und das Überleben für Patienten, die im Jahr 2000 oder danach geboren wurden, war höher. Die mediane Anzahl der Tage von der Geburt bis zum Tod (95%-KI) betrug 32 (1; 210), 267,5 (11; NA) bzw. 494 (170; NA) für Patienten, die vor 1990, zwischen 1990 und 1999 bzw. ab 2000 ihre Diagnose erhielten. Die Raten für das Gesamtüberleben 60 Monate nach der Geburt von Patienten, die während dieser 3 Zeiträume diagnostiziert wurden, lagen bei 0, 0,286 und 0,423. Eine Cox-Regressionsanalyse zur Modellierung von Überlebenszeiten mit dem Diagnosejahr als Kovariable stützte diese Ergebnisse, wobei ein späteres Diagnosejahr mit einem längeren Überleben verbunden war. Diese Abhängigkeit vom Diagnosejahr wurde jedoch bei der Untersuchung des Überlebens von Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko (also Patienten mit schwerer Atmungsbeeinträchtigung, die invasiv beatmet werden mussten) nicht beobachtet. Bei diesen Patienten war das Überleben gleichermaßen kurz, unabhängig vom Jahr der Diagnose.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie wurde die erhebliche Krankheitslast und Mortalität bei Patienten mit perinataler/infantiler HPP im Zusammenhang mit den klinischen Merkmalen Atembeschwerden, rachitische Brust oder auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle untersucht. Die Krankheitsgeschichten der Patienten wiesen erhebliche körperliche und funktionale Defizite auf. Wie bei HPP-Patienten zu erwarten, waren multiple Knochenanomalien wie metaphysäre Anomalien (Röhrenknochen) häufig, und für die meisten Patienten waren rachitische Verformungen des Brustkorbs dokumentiert. Alle Patienten, für die Ereignisse eines Atmungsversagens oder auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle dokumentiert waren, waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion verstorben. Diese Ergebnisse stützen die Ansicht, dass eine Atmungsbeeinträchtigung (infolge einer schweren Knochenhypomineralisierung der Rippen) ein Schlüsselfaktor für negative Behandlungsergebnisse und für eine schlechte Prognose von Patienten mit perinataler/infantiler HPP war. Sie bestätigen zudem, dass in dieser Population ein Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit und auf Vitamin B₆ ansprechende Anfälle besteht. Ein verstärktes Auftreten bestimmter Risikofaktoren, bei Patienten, bei denen die Diagnose in einem früheren Zeitraum gestellt wurde, verknüpft mit schlechteren Behandlungsergebnissen, könnte den beobachteten Einfluss des Diagnosejahres auf das Überleben erklären. Alle lebenden Patienten, für die Daten vorlagen, hatten Gedeihstörungen in der Vorgeschichte. Auch wenn das Patientenüberleben vom Jahr der Diagnose beeinflusst wurde, waren die Überlebensraten – unabhängig vom Diagnosezeitraum – niedrig.

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 5-15 Jahren, jeweils einschließlich, und ein Tanner-Stadium ≤ 2); 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; und 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 abstrahiert, wenn die Patienten eine dokumentierte HPP-Diagnose und ein dokumentiertes Auftreten erster HPP-Anzeichen/Symptome im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren (juvenile HPP) hatten. Zudem mussten in den Krankenunterlagen die folgenden Daten aus der Kindheit oder frühen Jugend (Alter von 5-15 Jahren, jeweils einschließlich) vorhanden sein: mindestens 1 Satz von

paarigen 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.

Behandlungsergebnisse

Insgesamt wurden 32 Patienten in diese Studie aufgenommen. Die Patienten waren überwiegend weiß (96,9 %), männlich (68,8 %) und zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben, mit einem medianen (min; max) Alter von 18,85 (7,7; 31,6) Jahren. Entsprechend der Diagnose einer juvenilen HPP hatten alle 32 Patienten eine dokumentierte Vorgeschichte von zu niedrigen Serumspiegeln der alkalischen Phosphatase und ein Alter bei Auftreten der ersten Symptome zwischen ≥ 6 Monaten und < 18 Jahren. Relevante Laborbefunde beinhalteten erhöhte Plasmawerte von Pyridoxal-5-Phosphat (PLP) (22/32 Patienten; 68,8 %) und Kalziurie (11/32 Patienten; 34,4 %).

Wie angesichts der Pathophysiologie der HPP zu erwarten ist, hatten nahezu alle Patienten (93,8 %) im Alter von 5-15 Jahren (jeweils einschließlich) eine Vorgeschichte mit 1 oder mehreren vorgegebenen HPP-Anzeichen/Symptomen, die den bevorzugten Begriffen („Preferred Terms“) der Systemorganklasse (SOC) „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zugeordnet wurden. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (71,9 %) wurden diese Beobachtungen bereits seit einem Alter von weniger als 5 Jahren gemacht. Vorgegebene HPP-Anzeichen/Symptome, die den bevorzugten Begriffen der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zugeordnet wurden, waren: Verbiegung der langen Knochen; rachitische Brust und/oder deformierte Rippen; Frakturen mit verzögerter Heilung; Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten; Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen mit Bedarf für Schmerzmittel; Muskelschwäche mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten; und Myopathie. (Die Daten der medizinischen Vorgeschichte wurden entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA®], Version 17.0, zusammengefasst.) Die häufigsten Anzeichen/Symptome in dieser SOC waren die folgenden bevorzugten Begriffe: Knochendeformität (Befund: Verbiegung der langen Knochen [59,4 % der Patienten]), Arthralgie (Befunde: Gelenkschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten [15/32 Patienten (46,9 %)] und/oder zur Behandlung waren Schmerzmittel erforderlich [13/32 Patienten (40,6 %)]), und Knochenschmerzen (Befunde: Knochenschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten [14/32 Patienten (43,8 %)] und/oder zur Behandlung waren Schmerzmittel erforderlich [9/32 Patienten (28,1 %)]). Jeder dieser bevorzugten Begriffe/Befunde war in einem geringeren Ausmaß auch im Zeitraum zwischen Geburt und dem 5. Lebensjahr vorhanden. Unter der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ waren Frakturen ein anderes Anzeichen/Symptom, das in der Altersgruppe von 5-15 Jahren häufiger aufzutreten schien als in der Altersgruppe von 0-5 Jahren (31,3 % der Patienten vs. 6,3 %). Zudem wurde eine „verzögerte Frakturheilung“ (Befund: Frakturen mit verzögerter Heilung) bei insgesamt 4 Patienten dokumentiert. Andere häufige vorgegebene HPP-spezifische Anzeichen/Symptome des Bewegungsapparates mit ähnlicher Inzidenz in beiden Altersgruppen waren Muskelschwäche (Befund: Muskelschwäche mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten; 43,8 % und 46,9 % der Patienten im Alter zwischen 0 und < 5 Jahren bzw. ≥ 5 bis 15 Jahren), Myalgie (Befund:

Muskelschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten; 34,4 % der Patienten in beiden Altersgruppen), Myopathie (25,0 % bzw. 31,3 % der Patienten im Alter zwischen 0 und < 5 Jahren bzw. ≥ 5 bis 15 Jahren), Gelenkschwellungen (9,4 % bzw. 15,6 % der Patienten im Alter zwischen 0 und < 5 Jahren bzw. ≥ 5 bis 15 Jahren), rachitische Brust (12,5 % der Patienten in beiden Altersgruppen) und deformierte Rippen (9,4 % bzw. 12,5 % der Patienten im Alter zwischen 0 und < 5 Jahren bzw. ≥ 5 bis 15 Jahren). Entsprechend diesen Manifestationen des Bewegungsapparates waren bei Patienten im Alter von 0 bis 15 Jahren auch häufig folgende Merkmale in der Vorgeschichte enthalten: Gangstörungen (einschließlich Befunde eines ungewöhnlichen und/oder schwankenden Ganges; 62,5 % der Patienten), Kraniosynostose (31,3 % der Patienten) und Pneumonie (25,0 % der Patienten).

Im Hinblick auf den primären Endpunkt radiologischer Veränderungen von skelettalen Manifestationen der HPP (gemessen mit Hilfe des RGI-C-Scores) wurden in dieser Gruppe historischer Kontrollpatienten im Hinblick auf den Schweregrad einer Rachitis nur geringe oder keine Verbesserungen beobachtet. Die RGI-C-Medianwerte variierten im Zeitverlauf, ohne 1,33 zu überschreiten (1,33 in Monat 54; niedrigster RGI-C-Medianwert von -0,17 in den Monaten 6 und 18, wobei bei der letzten Erfassung ein RGI-C-Medianwert von 0,33 dokumentiert wurde), und ein Großteil der Patienten (21/32; 65,6 %) hatte einen RGI-C-Score, der bei der letzten Erfassung unter 1 lag und in dieser Population mit juveniler HPP auf ein Behandlungsergebnis im Zeitverlauf von weniger als „minimale Heilung“ einer HPP-assoziierten Rachitis hinwies. Von diesen 21 Patienten hatten 13 Patienten (40,6 %) einen RGI-C-Score von 0 bis < 1 (zwischen „keine Veränderung“ und „minimale Heilung“); 6 Patienten (18,8 %) hatten einen RGI-C-Score von -1 bis < 0 (zwischen „minimale Verschlechterung“ und „keine Veränderung“) und jeweils 1 Patient (3,1 %) hatte einen RGI-C-Score von -2 bis < -1 (zwischen „mäßige Verschlechterung“ und „minimale Verschlechterung“) bzw. von -3 bis < -2 (zwischen „starke Verschlechterung“ und „mäßige Verschlechterung“). Von den Patienten mit einem RGI-C-Score ≥ 1 bei der letzten Erfassung (11/32) hatte die Mehrzahl (9 Patienten) einen Wert von 1 bis < 2 (zwischen „minimaler“ und „substanzieller“ Heilung einer HPP-assoziierten Rachitis); die übrigen 2 Patienten hatten einen RGI-C-Score von 2 bis < 3 (zwischen „substanzieller“ und „vollständiger oder nahezu vollständiger“ Heilung einer HPP-assoziierten Rachitis).

Veränderungen des Rachitis-Schweregrades im Zeitverlauf wurden auch anhand der RSS erfasst, und deren Ergebnisse deckten sich mit den RGI-C-Ergebnissen. Bei Baseline waren die Röntgenbilder von 27/32 Patienten (84,4 %) für einen RSS-Gesamtscore geeignet, mit einem medianen (min; max) RSS-Gesamtscore von 1,0 (0,0; 3,5). Die medianen Veränderungen des RSS-Gesamtscores gegenüber den Ausgangswerten variierten im Zeitverlauf. Allerdings wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten beobachtet. Die mediane (min; max) Veränderung zwischen Baseline und der letzten Erfassung lag bei 0,0 (-2,0; 1,5; n = 26), was darauf hinweist, dass es im Zeitverlauf bei der Mehrzahl der Patienten zu keiner bedeutsamen Verbesserung der Rachitis kam. Sowohl im Hinblick auf den primären Endpunkt einer Veränderung der Körpergrößen-Z-Scores als auch hinsichtlich des sekundären Endpunkts einer Veränderung der Gewichts-Z-Scores wurden in dieser historischen Kontrollpopulation mit juveniler HPP zu keinem Zeitpunkt signifikante Verbesserungen beobachtet.

Schlussfolgerungen

Die Daten (die bei Patienten im Alter von 5-15 Jahren, jeweils einschließlich, erhoben wurden) dieser internationalen Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf von 32 Patienten mit juveniler HPP zeigen, dass HPP-Patienten unter einer erheblichen Krankheitslast leiden, insbesondere unter Anomalien des Bewegungsapparates und unter Wachstumsstörungen. Die Ergebnisse zeigen auch, dass das klinische Management von HPP-Patienten hauptsächlich in unterstützenden Maßnahmen (z. B. orthopädische Eingriffe, Beschäftigungstherapie, Schmerzmittel) besteht. Da keine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung steht, hielt die Krankheitsaktivität bei diesen Patienten mit juveniler HPP – trotz der Versuche, die Symptome zu kontrollieren – an, und bei der Mehrzahl der Patienten besteht eine signifikante Morbidität. Über den untersuchten Zeitraum zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr hinweg wurden keine signifikanten Veränderungen beim Rachitis-Schweregrad oder beim Wachstum beobachtet. Darüber hinaus hatten die meisten Patienten (entsprechend der bevorzugten MedDRA-Terminologie) eine dokumentierte Vorgeschichte mit Knochendeformität, Gehstörungen, Arthralgie und Knochenschmerzen. Zudem trat in dieser Patientenpopulation mit juveniler HPP häufig eine Muskelschwäche auf. Somit liefert diese Studie nützliche klinische Daten, die den Vergleich einer historischen Kontrollgruppe mit Ergebnissen aus Studien mit aktiven Behandlungen von Patienten mit juveniler HPP ermöglichen.

Studie ALX-HPP-502s

Dies war eine nicht-interventionelle funktionale Substudie der Studie ALX-HPP- 502 zum natürlichen Krankheitsverlauf an einem Zentrum 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.

Das primäre Ziel war die Charakterisierung der Gehleistung von historischen Kontrollpatienten im Zeitverlauf mit dem Gang-Subtest eines modifizierten Performance-Oriented Mobility Assessment, und zwar basierend auf Videos, die im 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 mit dem Gang-Subtest-Score des Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA-G), und zwar 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, und zwar 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 Manual Muscle Test (MMT).

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 5-15 Jahren, jeweils einschließlich) vorhanden waren.

Behandlungsergebnisse

Insgesamt 6 Patienten erfüllten alle Eignungskriterien und wurden in diese Studie aufgenommen. Alle 6 waren weiß, männlich, aus Nordamerika und zum Zeitpunkt der Datenextraktion am Leben; das Durchschnittsalter (min; max) betrug 23,88 (19,2; 28,7) Jahre. Entsprechend der Diagnose einer juvenilen HPP waren alle Patienten bei Auftreten der ersten HPP-Anzeichen/Symptome ≥ 6 Monate alt. Zudem war bei allen Patienten (6/6, 100 %) eine Vorgeschichte mit zu niedrigen Serumspiegeln der alkalischen Phosphatase, mit erhöhten Werten von Pyridoxal-5-Phosphat (PLP) und mit Genmutationen der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (TNSALP) dokumentiert. Erwartungsgemäß bestand bei allen Patienten eine dokumentierte Vorgeschichte von Gehstörungen (ungewöhnlicher oder schwankender Gang), Verbiegung der langen Knochen und mit vorzeitigem Verlust der Milchzähne. Bei einer Hälfte der Patienten war eine Vorgeschichte mit Arthralgie (Gelenkschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten/Bedarf für Schmerzmedikamente), Knochenschmerzen (Knochenschmerzen mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten), Muskelschwäche mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten und Myopathie dokumentiert.

Angesichts einer signifikanten krankheitsbedingten Morbidität hatten alle 6 Patienten (100 %) während des Beurteilungszeitraums (zum Management von HPP-bedingten Anzeichen/Symptomen) eine Kombination von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien erhalten (z. B. Beschäftigungstherapie, Verwendung von orthopädischen Einlagen und Gehhilfen sowie Epiphysenklammerung). Darüber hinaus war es bei 50 % der Patienten im Zeitraum von 0 bzw. 5 bis 15 Jahren (jeweils einschließlich) zu mindestens 1 Knochenfraktur und zu mindestens 1 stationären Aufenthalt zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit der HPP gekommen.

Der primäre Endpunkt in dieser Substudie war die Veränderung der Gehleistung zwischen dem ersten aufgezeichneten auswertbaren Video (Baseline) und den nachfolgenden Videoaufzeichnungen (ermittelt mit MPOMA-G.). Sekundärer Endpunkt war die POMA-G-Veränderung im Vergleich zur Baseline. Für jeden der 6 Patienten in dieser Studie waren nur zwei Videoaufzeichnungen zur Beurteilung verfügbar; die mittlere (min; max) zeitliche Differenz zwischen Baseline- und dem einzigen Post-Baseline-Video (dem letzten Beurteilungsvideo) betrug 46,3 (24; 71) Monate.

Der mediane (min; max) MPOMA-G-Score bei Baseline von 6 (3; 11) in dieser Population historischer Kontrollpatienten mit juveniler HPP steht für klinisch signifikante Beeinträchtigungen der leistungsorientierten Mobilität (Gang). Bei Baseline zeigten 6/6 Patienten (100 %) ein Schwanken des Rumpfes oder eine verstärkte Anwendung kompensatorischer Bewegungsschemata von Rumpf oder Armen, um die Stabilität zu erhöhen, 5/6 (83,3 %) zeigten einen so genannten Steppergang (auch „Hahnentritt“ oder „Storchengang“ genannt; Anhebung des Fußes um > 3-5 cm), 4/6 (66,7 %) zeigten eine verringerte Schrittlänge und Ausdauer und 3/6 (50,0 %) vergrößerten die Standfläche für mehr Stabilität. Die Veränderungen der MPOMA-G-Scores gegenüber den Ausgangswerten waren gering: 1 Patient gleichbleibend, 2 Patienten mit Erhöhung um 1 Punkt, 3 Patienten mit Erhöhung um 2 Punkte, und bei keinem der Patienten wurden Verbesserungen von mehr als 2 Punkten auf der 12-Punkte-Skala beobachtet. Der Medianwert der Veränderung gegenüber Baseline lag bei 1,5 Punkten ($p = 0,0625$ für die nichtparametrische Analyse [Vorzeichentest] zur Untersuchung, ob die mediane Veränderung vs. Baseline ungleich 0 ist). Ähnliche Ergebnisse wurden für die POMA-G-Werte beobachtet, mit einer medianen Veränderung vs. Baseline von 1,5 ($p = 0,1250$ für die nichtparametrische Analyse [Vorzeichentest] zur Untersuchung, ob die mediane Veränderung vs. Baseline ungleich 0 ist).

Die beschreibenden Gangparameter und die Aspekte der funktionalen Mobilität, die in den Videos bewertet wurden, und die Überprüfung der Akten auf Aktivitäten des täglichen Lebens sowie auf MMT-Ergebnisse stützen den Befund einer schlechten körperlichen Funktionalität und Mobilität. Beispielsweise waren Ausrichtung (Genu valgum), proximale Muskelschwäche und durch Erschöpfung oder Schmerz eingeschränkte Aktivitäten häufige Merkmale in dieser Population. Entsprechend diesen Befunden wurde in den Videos und in den Akten folgendes festgestellt: proximale Muskelschwäche (positives Trendelenburg-Zeichen); Schwanken während des Gehens; Unfähigkeit, schnell zu laufen; Festhalten mit den Händen bei Übergängen; Werte bei manuellen Muskeltests (Hüftabduktoren und -adduktoren) unter normal; Unfähigkeit des Stehens auf 1 Bein (altersgerechte Standards). Das zeigt sich auch an den in den Krankenunterlagen aller Patienten dokumentierten Einschränkungen bei der Teilnahme an Freizeitaktivitäten mit Gleichaltrigen und/oder bei der funktionalen Mobilität in der Gemeinde.

Schlussfolgerungen

Die historischen Kontrolldaten aus dieser Studie mit Patienten mit juveniler HPP (die in einem Patientenalter von 5-15 Jahren, jeweils einschließlich, gesammelt wurden) zeigen, dass die HPP eine erhebliche Krankheitslast mit ausgeprägten Beeinträchtigungen der funktionalen Leistungsfähigkeit mit sich bringt. Die Ergebnisse zeigen auch, dass das klinische Management von HPP-Patienten hauptsächlich in unterstützenden Maßnahmen (z. B. orthopädische Eingriffe, Beschäftigungstherapie, Schmerzmittel) besteht. Da keine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung steht, hielt die Krankheitsaktivität bei allen Patienten – trotz der Versuche, die Symptome zu kontrollieren – an, und bei der Mehrzahl der Patienten besteht eine signifikante Morbidität.

Bei allen Patienten wurden erhebliche Gehstörungen festgestellt, die im Zeitverlauf anhielten. Zudem wurden substantielle und persistierende Anomalien des Bewegungsapparates – mit

damit verbundenen Schmerzen, Muskelschwäche, Frakturen, der Notwendigkeit häufiger Hospitalisierungen und chirurgischen Eingriffen – festgestellt. Somit liefert diese Studie nützliche klinische Daten, die den Vergleich einer historischen Kontrollgruppe mit Ergebnissen aus Studien mit aktiven Therapien von juveniler HPP ermöglichen.

Unterschiede zwischen den Studien

Die Studien des klinischen AA-Programms untersuchten die Wirksamkeit an 71 Patienten. In allen Studien wurde die Wirksamkeit der Behandlung anhand von Untersuchungen von Skelett, Funktion 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 der Tabelle 27 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.

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

Tabelle 4-76: Zusammenfassung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte der verschiedenen Studien nach Alter (bei Auftreten von Symptomen) und Behandlung – Alle behandelten Patienten.

	Klinische Studie						
	ENB-002-08/ENB-00308 ^a	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10		ENB-009-10		
Einschlussalter	≤ 3 J	≤ 5 J	5 – 12 J		13 – 66 J ^b		
Auftreten der HPP	Auftreten bei Kindern (N=68)						
Aufgenommene Patienten, N	Kleinkinder N=11	Kleinkinder N=28	Kleinkinder N=5	Kinder N=8	Kleinkin der N=4	Kinder N=12	Erwachsen/Unbekannt ^c N=3
TNSALP-Substrate							
PPi & PLP	X	X	X	X	X	X	X
Skelettuntersuchungen							
Osteoiddicke und -volumen basierend auf Knochenbiopsie	----	----	X	X	X	X	X
Knochenmineralgehalt/-dichte (DEXA)	----	----	X	X	X	X	X
Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RGI-C & RSS)	X	X	X	X	X	X	----
Wachstum: Körpergröße und Gewicht	X	X	X	X	X	X	----
Körperliche Funktion, Fortbewegung und Kraft							
Gehvermögen (6MWT)	----	----	X	X	X	X	X
Körperliche Funktion (BSID-III)	X	X	----	----	----	----	----
Körperliche Funktion (BOT-2)	X	X	X	X	X	X	X

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

	Klinische Studie						
	ENB-002-08/ENB-003 08 ^a	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10		ENB-009-10		
Muskelkraft (HHD)	----	----	X	X	X	X	X
Überleben, Behinderung und QoL							
Gesamtüberleben	X	X	----	----	----	----	----
Überlebensdauer ohne invasive Beatmung	X	X	----	----	----	----	----
Grund/Gründe für Beatmung	X	X	----	----	----	----	----
Behinderung & Schmerzen (CHAQ, POSNA, PODCI)	----	----	X	X	----	----	----
Behinderung & Schmerzen (LEFS, BPI-SF)	----	----	----	----	X	X	X
<p>Abkürzungen: Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF); Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2. Ausgabe (BOT-2); Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3. Ausgabe (BSID-III); Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ); Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA); Hand-Held Dynamometry (HHD); Hypophosphatasie (HPP); Lower Extremity Functional Scale (LEFS); Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI); Anorganisches Pyrophosphat (PPi); Pyridoxal-5-Phosphat (PLP); Lebensqualität (Quality of Life; QoL); Radiographic Global Impression of Change (RGI-C); Rickets Severity Scale (RSS); 6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test; SMWT); Gewebeunspezifische alkalische Phosphatase (Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase; TNSALP); In der Studie verwendetes Wirksamkeitstool (X).</p> <p>a Das Alter für die Aufnahme in die Studie ENB-002-08 lag bei ≤ 3 Jahren.</p> <p>b Ein Patient der Studie ENB-009-10 war zum Zeitpunkt der Aufnahme 66 Jahre alt.</p> <p>c Das Alter eines der Patienten der Studie ENB-009-10 zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen war nicht bekannt; daher konnte der HPP-Phänotyp für diesen Patienten nicht bestimmt werden. Der Patient war zum Zeitpunkt der Einleitung der Behandlung mit Asfotase alfa 64 Jahre alt.</p> <p>Quellen: (54,98,103,105)</p>							

Wie in der Tabelle 4-76 zu sehen ist, unterschieden sich die Patienten in den Studien durch ihr Alter und das Alter bei Auftreten der Erkrankung. Die Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 waren 0 bis 5 Jahre alt, die Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren 5 bis 12 Jahre alt und die Patienten in der Studie ENB-009-10 waren 13 bis 65 Jahre alt. Zudem war das Alter bei Auftreten der Erkrankung je nach Studie unterschiedlich. In die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden Patienten mit perinataler und infantiler HPP aufgenommen, in die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 Patienten mit infantiler und juveniler HPP und in die Studie ENB-009-10 Patienten mit infantiler, juveniler und adulter 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/Wirksamkeit in einer einzelnen Gruppe. In diesen Studien gab es keine Kontrollgruppen, auch wenn gepoolte Überlebensdaten und die Gründe für eine unterstützende Beatmung mit relevanten Ergebnissen aus der retrospektiven Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen wurden. ENB-006-09/ENB-008-10 war eine vergleichende Studie mit parallelen Gruppen und einer historischen Kontrolle, in der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik untersucht wurden. Dabei wurde eine historische Kontrollgruppe mit Patienten mit entsprechendem Alter und entsprechender Erkrankung zum Vergleich der skelettalen Untersuchungen verwendet. Die Studie ALX-HPP-502 zum natürlichen Krankheitsverlauf und die dazugehörige Substudie ALX-HPP-502s helfen, die skelettale Entwicklung, das Wachstum (Körpergröße und Gewicht), das Gehvermögen und Verbesserungen von Patienten mit HPP im Alter von 5-15 Jahren zu verstehen. Ergebnisse dieser epidemiologischen Studie werden für den Vergleich mit den Ergebnissen der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 verwendet. Die Studie ENB-009-10 schließlich war eine randomisierte, offene, multizentrische, multinationale Studie mit unterschiedlichen Dosen und gleichzeitiger Kontrolle zur Untersuchung von Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik.

Das Design der Studie ENB-009-10 sah nur für die ersten 24 Behandlungswochen eine Randomisierung vor; anschließend wurde sie mit einer einzigen Gruppe fortgeführt.

Schließlich unterschieden sich auch die in den klinischen Studien verabreichten Dosen von AA. In der Tabelle 4-77 sind die verschiedenen in den Studien verwendeten AA-Dosen zusammengefasst.

Tabelle 4-77: Dosierung von Asfotase alfa in den klinischen Studien

Dosierungsschema von Asfotase alfa in den klinischen Studien					
ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-006-08/ENB-008-10	ENB-009-10	ENB-011-10	ALX-HPP-502 & ALX-HPP-502s
3 mg/kg/Woche	6 mg/kg/Woche	Erste 24 Wochen <i>Gruppe 1:</i> 6 mg/kg/Woche <i>Gruppe 2:</i> 9 mg/kg/Woche	Erste 24 Wochen <i>Gruppe 1:</i> 2,1 mg/kg/Woche <i>Gruppe 2:</i> 3,5 mg/kg/Woche <i>Gruppe 3:</i> Keine Behandlung	Nicht- interventionelle Studie/Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf	Nicht- interventionelle Studie/Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf
		3 mg/kg/Woche für eine Spanne von 3 bis 9 Monaten	24 Wochen 3,5 mg/kg/Woche		
		6 mg/kg/Woche ^a	6 mg/kg/Woche		

Hinweis: Alle Studien laufen derzeit noch.

^aDie Dosis wurde in der Änderung 4 des Prüfplans vom 1. Februar 2011 des CSR geändert.

Quellen:(38–40,53,95,101,102)

Die Patienten in den klinischen AA-Studien waren meist europäischer Abstammung, und alle wurden in Gesundheitssystemen behandelt, die mit den Verhältnissen in Deutschland (im Hinblick auf Patientenpopulation, Organisation, Niveau der Gesundheitstechnologie und Expertise) vergleichbar sind.

4.3.2.3.2.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-78: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien 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-002-08/003-08	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ENB-010-10	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ENB-006-08-008/10	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
ENB 009-10 (ETP)	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.

4.3.2.3.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-006-09 / ENB-008-10, ENB-010-10, ENB-009-10, ENB-011-10, ALX-HPP-502s und ALX-HPP-502 präsentiert, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Überleben ohne invasive Beatmung	Veränderung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen	Verringerung von Schmerzen und Behinderung (LEFS, BPI-SF)	Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität (6MWT, HHD, BOT-2)	Wachstumsverbesserung (Größe-, Gewicht-, BMI – Z-Scores)	Verbesserung Knochenmineralisierung (RGI-C, RSS, DEXA, Knochenbiopsie)
ENB-002-08 / ENB-003-08	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ENB-006-09 / ENB-008-10	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ENB-010-10	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ENB-009-10	nein	ja	ja	ja	ja	ja ^a	ja
ENB-011-10	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein
ALX-HPP-502s	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
ALX-HPP-502	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja
a: wurde nur bei adoleszenten Patienten erhoben.							

4.3.2.3.2.2.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.2.2.1.1 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 4-80: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 ENB-003-08	Das Überleben wurde während der gesamten Studie überwacht. Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert.
ENB-010-10	Das Überleben wurde während der gesamten Studie überwacht. Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert.
ENB-011-10	Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten abstrahiert.
ALX-HPP-502	Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten abstrahiert.

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-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), da die Erfordernis einer Einwilligungserklärung für verstorbene Patienten erlassen wurde (was eine administrativ „einfachere“ Aufnahme von verstorbenen Patienten in die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichte), die Ergebnisse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ verzerrt haben.

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

Ein Patient ist in der Studie ENB-002-08 an einem septischen Schock, der jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit AA stand, verstorben. 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.

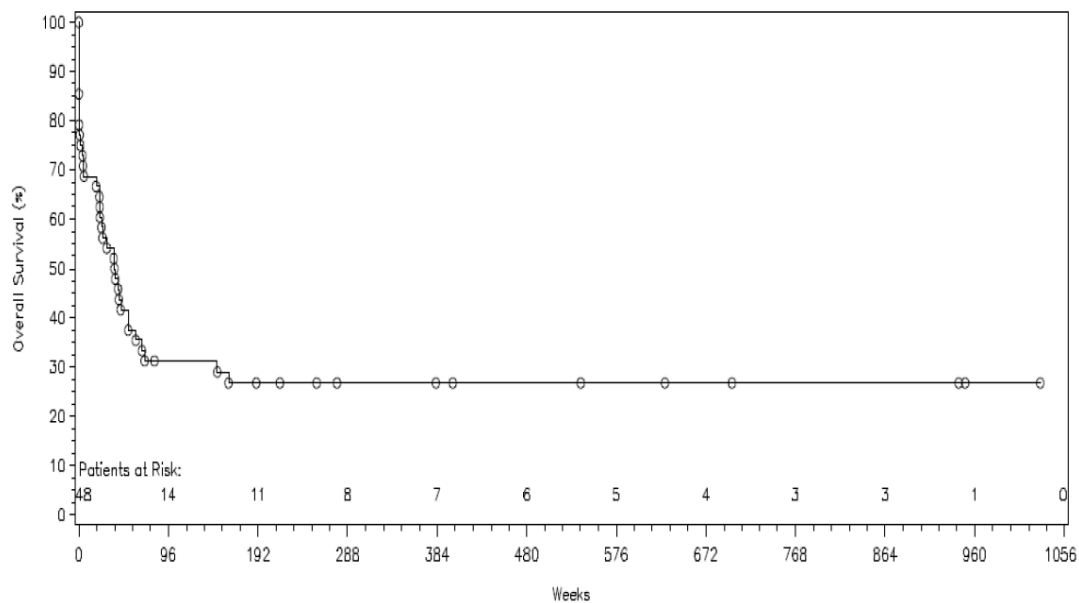
ENB-010-10

Im Verlauf der Studie ENB-010-10 starben drei Patienten an Gründen, die allerdings nicht auf die Behandlung mit AA zurückzuführen sind. Ein Patient, der im Alter von 1,5 Monaten in die Studie aufgenommen wurde, jedoch nicht auf die AA-Therapie angesprochen hat und zudem Symptome einer Enzephalopathie zeigte, wurde bereits nach zwei Dosen AA wieder aus der Studie ausgeschlossen. Weniger als eine Woche später ist der Patient an einem „Atemstillstand und Hirntod“ verstorben. Die Todesursache stand in keiner Beziehung mit der Behandlung mit AA. Ein zweiter Patient, aufgenommen in die Studie mit einer hochgradigen Lungenhypoplasie am Tag seiner Geburt, ist an Studientag 436 (ungefähr Studienwoche 62) am progressiven Lungenversagen gestorben. Der dritte Patient litt bereits vor seinem Studieneinschluss im Alter von 38,9 Wochen unter mit Pyridoxin behandelten Krampfanfällen und verstarb an Studientag 204 nach einer Fehlfunktion seines Atmungsapparats kurz nach seiner Entlassung aus dem Krankenhaus. An 90 Tagen der Studienbehandlung war dieser Patient auf Grund von Lungenversagen und Lungenentzündung hospitalisiert.

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 (95% KI) 270,5 (155,0; 428,0) Tage lang. Abbildung 4-17 zeigt einen Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Studie ENB-011-10.

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in der Studie ENB-011-10



Quelle: (38)

36 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 4-81 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 4-81: 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)

Abkürzungen: Konfidenzintervall (KI).

Quelle:(38)

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

Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) und des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung (IVFS)

37 der mit AA behandelten Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie 48 Patienten der historischen Kontrollgruppe erfüllten die im Voraus festgelegten Kriterien und wurden in die vergleichende Überlebensanalyse einbezogen. In die Untersuchung des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung wurden 25 Patienten der AA Behandlungsgruppe und 48 der Kontrollpatienten einbezogen.

Diese Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 näher betrachtet.

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.

Sensitivitätsanalyse

Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden auf Basis ihrer klinischen Präsentation gepoolt. Hierfür mussten die Patienten mindestens eines der drei klinischen HPP Merkmale aufweisen: rachitische Brust, Krampfanfälle oder Atembeschwerden. Die Patienten der so zusammengefassten Gruppe wurden bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) mit den

Patienten der historischen Studie ENB-011-10 mit einer ähnlichen Altersstruktur und ähnlichen Baseline Merkmalen verglichen. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 präsentiert.

In einer Reihe von Sensitivitätsanalysen wurden die beiden Patientenmerkmale Zeitpunkt der Diagnose und Alter als potentielle Ursachen für eine Verzerrung der Ergebnisse bereinigt.

Zeitpunkt der Diagnose Bias

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.

Alters Bias

Das Alter der mit AA behandelten Patienten bei Studienschluss betrug im Median 38 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits mehr als 30% der Patienten der historischen Kontrollgruppe in der Studie ENB-011-10 gestorben. Das Sterberisiko war bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe in den ersten zwei Wochen nach der Geburt am höchsten. Bei Patienten, welche 72 und mehr Wochen überlebten, war das Sterberisiko dagegen deutlich reduziert. Aus diesem Grund wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss des Alters der behandelten Patienten bei Studieneinschluss und des Alters der Patienten der historischen Kontrollgruppe zu untersuchen.

Die verbesserte Überlebensrate und die verbesserte Rate des Überlebens ohne invasive Beatmung bei AA-Patienten wurde bei einem Vergleich der altersadjustierten und nach Zeitpunkt der Diagnose stratifizierten Ergebnisse mit dem Logrank-Test bestätigt. Der folgende Abschnitt beschreibt die Ergebnisse der zusätzlichen Sensitivitätsanalysen unter Verwendung des Cox-Modells oder des Logrank-Tests, um den Verzerrungseffekt der beiden Merkmale getrennt voneinander und gleichzeitig zu bewerten.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Für die Analyse des Effekts des Merkmals Alter zum Zeitpunkt Studieneinschluss wurde für die Patienten der Kontrollgruppe auf Basis der gesamten Daten der historischen Kontrollen eine geschätzte Kaplan-Meier Überlebensfunktion abgeleitet. Diese wurde genutzt, um für jeden behandelten Patienten die mediane Zeit des Überlebens auf Basis des jeweils tatsächlichen Alters bei Studieneinschluss abzuschätzen unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sie bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ohne Behandlung überlebt hatten. Die tatsächliche Überlebenszeit mit einer AA-Behandlung war signifikant größer als die geschätzte Überlebenszeit im unbehandelten Fall (Logrank-Test, $p = 0,0127$).

Eine weitere nur auf den Zeitpunkt der Diagnose abzielende Analyse wurde mit einem Cox-Regressionsmodell, welches einen Term für den Zeitpunkt der Diagnose der Patienten der historischen Kontrollgruppe als kontinuierliche Variable enthielt, durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die behandelten Patienten überlebten, war unabhängig vom

Zeitpunkt der Diagnose 6 mal höher verglichen mit der Kontrollgruppe (Hazard Ratio = 6,348; 95% KI = 2,055; 19,614; $p = 0,0013$).

Mit einer Sensitivitätsanalyse mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells wurde das tatsächliche Überleben mit dem erwarteten Überleben in der AA-Behandlungsgruppe untersucht. Die Analyse sollte sowohl den Effekt des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose als auch des Alters bei Studieneinschluss untersuchen. Mit einem den Diagnosezeitpunkt umfassenden Term konnte mit Hilfe des Modells die geschätzte Überlebensfunktion der Patienten der historischen Kontrollgruppe für einen bestimmten Zeitpunkt der Diagnose ermittelt werden. Die Koeffizientenschätzung war für den Zeitpunkt der Diagnose $-0,03905$ und war somit signifikant von Null verschieden ($p=0,0041$). Dies weist darauf hin, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten der historischen Kontrollgruppe mit einem Diagnosejahr in den letzten Jahren steigert. Die geschätzte mediane Überlebenszeit jedes mit AA behandelten Patienten (wäre er nicht behandelt worden) wurde mit der entsprechend geschätzten Überlebensfunktion auf Grundlage ihres Diagnosezeitpunkts und auf Grundlage ihres tatsächlichen Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben. Wegen der begrenzten Nachuntersuchungen und der geringen Anzahl Todesfälle in der Gruppe der behandelten Patienten war auf Basis eines Vergleichs der tatsächlichen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeiten nicht festzustellen, ob die tatsächlichen Überlebenszeiten größer waren als die geschätzten Überlebenszeiten, da das Verhältnis zwischen tatsächlichen und geschätzten medianen Überlebenszeiten bei 33/37 (89,2%) der behandelten Patienten unbekannt war.

Eine Reihe weiterer Analysen verwendeten den Lograng-test, um die Kaplan-Meier Kurven der jeweiligen Subpopulationen der AA-Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe 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. daher wurde ein Vergleich durchgeführt, der nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezog, die mindestens 38 Wochen ($n = 25$) überlebt hatten. Das Überleben in der Gruppe der behandelten Patienten war signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe ($p = 0,0021$); im ausgewerteten Zeitraum starben 10,8% (4/37) der behandelten Patienten im Vergleich zu 48,0% (12/25) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Die voraussichtliche mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Geburt an war für keine der Gruppen schätzbar.
- Für die Patienten der historischen Kontrollgruppe war das Sterberisiko in den ersten 2 Wochen nach der Geburt höher und schien bei Patienten, die 72 Wochen und mehr überlebten, deutlich reduziert zu sein. Daher wurden in einem zweiten Vergleich nur Patienten der historischen Kontrollgruppe berücksichtigt, die mindestens 14 Tage überlebt hatten. 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 21

behandelten Patienten (AA-Therapie) verglichen, die möglicherweise zu einer höheren Risikogruppe (d.h. jünger als 72 Wochen) zählten. Auch hier war das Überleben bei behandelten Patienten signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe ($p = 0,0035$); im ausgewerteten Zeitraum starben 19,0% (4/21) der behandelten Patienten im Vergleich zu 63,9% (23/36) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Die voraussichtliche mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Geburt an betrug 399,5 Tage für die Patienten der historischen Kontrollgruppe; im Gegensatz dazu war die mediane Überlebenszeit für die mit AA behandelte Gruppe nicht schätzbar.

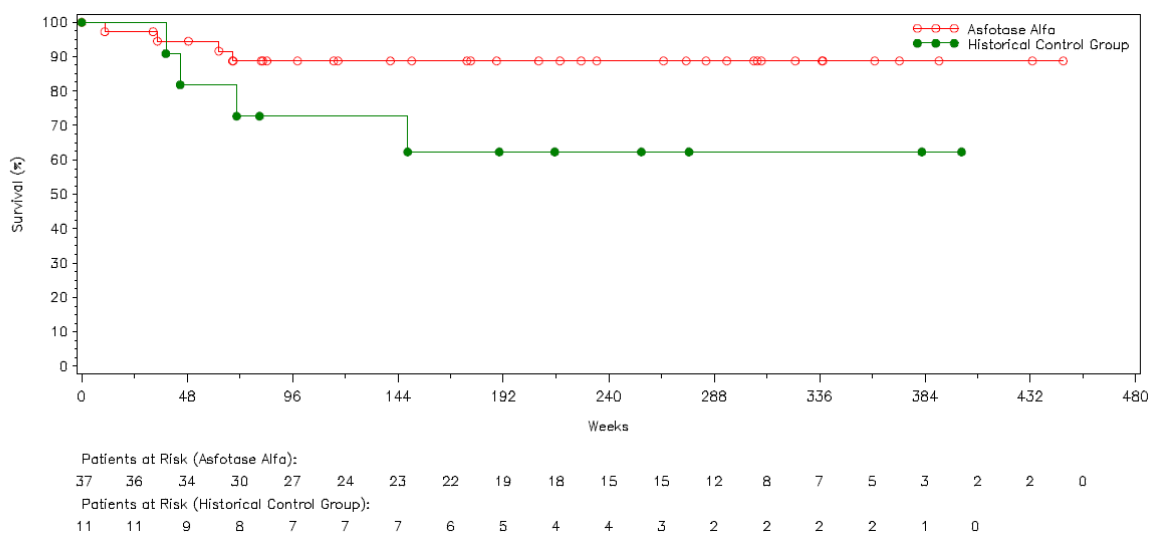
- In der konservativsten Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezogen, welche mindestens 38 Wochen überlebt haben. Diese wurden wie auch in der Analyse zuvor mit behandelten Patienten, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren, verglichen. Eine Punktschätzung der Unterschiede bezüglich der Überlebensrate behandelter Patienten verglichen mit Patienten der historischen Kontrollgruppe zeigte leichte Überlebensvorteile bei behandelten Patienten; der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,1049$); im ausgewerteten Zeitraum starben 19,0% (4/21) der behandelten Patienten im Vergleich zu 48,0% (12/25) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Die voraussichtliche mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Geburt an war für keine der Gruppen schätzbar.

Da die mit AA behandelten Patienten erst ab dem Jahr 2005 diagnostiziert worden wären, wurde eine Analyse der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit infantilem HPP-Krankheitsbeginn der AA-Behandlungsgruppe (N=37) im Vergleich zur Gesamtüberlebenszeit von Patienten der Kontrollgruppe (N=16) durchgeführt. Die Diagnose der Kontrollgruppenpatienten sollte zeitgleich zu der der behandelten Patienten stattgefunden haben, d.h. sowohl bei den behandelten als auch bei den Patienten der Kontrollgruppe, wurde HPP im Jahr 2005 oder später diagnostiziert.

- Der Anteil der Todesfälle war in der Gruppe AA behandelter Patienten (10,8%) im Vergleich zu den historischen Kontrollen (56,3%) niedriger. Darüber hinaus war der Unterschied in der Überlebenszeit unter Verwendung des Lograng-Tests hoch signifikant ($p = 0,0002$), was einen klaren Überlebensvorteil bei behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Patienten der historischen Kontrollgruppe im gleichen Erhebungszeitraum beweist.
- Das Überleben wurde auch mit einem Cox-Regressionsmodell untersucht. Mit der Analyse sollte sowohl der Effekt des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose als auch des Alters bei Studieneinschluss untersucht werden. Zudem enthielt das Modell einen Term, der den Zeitpunkt der Diagnose abbildete. Die behandelten Patienten überlebten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit (Hazard Ratio 5,17; 95% KI: 1,31; 20,33; $p=0,0188$) als die Patienten der zeitgleich erhobenen historischen Kontrollgruppe.

- In weiteren noch konservativeren Sensitivitätsanalysen wurde das Gesamtüberleben der mit AA behandelten Patienten (N=37) mit dem der historischen Kontrollgruppe (N=11) verglichen. In beiden Gruppen musste die HPP Diagnose im Jahr 2005 oder später gestellt sein und zudem wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens 38 Wochen überlebt haben. Der Anteil der Todesfälle war gegenüber der historischen Kontrollgruppe (36,4%) in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten (10,8%) geringer. Und obwohl die mediane Überlebenszeit in keiner der beiden Gruppen geschätzt werden konnte, tendierte die größere Überlebenszeit in der Gruppe behandelter Patienten in Richtung Signifikanz ($p=0,0691$; Logrank-Test).

Abbildung 4-18: Gesamtüberleben bei Patienten mit infantilem HPP-Krankheitsbeginn, die mindestens 38 Wochen überlebt haben und nach 2005 diagnostiziert wurden: AA behandelte Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe



Darüber hinaus wird im Cox-Modell nach Bereinigung sowohl des Alters bei Diagnose als auch des Alters bei Studieneinschluss, sowie des Hinzuziehens eines Terms für den Zeitpunkt der Diagnose, wenn auch nicht statistisch signifikant, noch immer eine größere Überlebensrate bei behandelten Patienten favorisiert. Die Hazard Ratio betrug 2,49 (95% KI: 0,48; 12,83; $p=0,2765$).

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens (OS)

Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um möglichen Verzerrungen, verursacht vom Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose und dem Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, Rechnung zu tragen. Die Unterschiede das Alter der Patienten bei Studieneinschluss in der AA Behandlungsgruppe und der historischen Kontrollgruppe betreffend sowie die Unterschiede des Zeitraums, in welchem die Kontrollpatienten diagnostiziert worden waren, wurden bereinigt und in dem Fall, dass ausreichend Daten für die Analyse vorlagen, konnte gezeigt werden, dass sich das Überleben bei den behandelten Patienten signifikant verbesserte.

4.3.2.3.2.1.2 Überleben ohne invasive Beatmung – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Überleben ohne invasive Beatmung

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 ENB-003-08	Eine Einschätzung der Notwendigkeit der Verwendung einer Atemunterstützung wurde zum Zeitpunkt Baseline und zu festgelegten späteren Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt.
ENB-010-10	Eine Einschätzung der Notwendigkeit der Verwendung einer Atemunterstützung wurde zum Zeitpunkt Baseline und zu festgelegten späteren Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt.
ENB-006-09 ENB-008-10	Der PFT (Lungenfunktionstest) wurde zu den Zeitpunkten Screening, Baseline und zu festgelegten späteren Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt.
ENB-009-10	Der PFT (Lungenfunktionstest) wurde zu den Zeitpunkten Screening, Baseline und zu festgelegten späteren Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt.
ENB-011-10	Historische Informationen über die Verwendung einer Atemunterstützung wurden den vorliegenden Krankenakten der Patienten entnommen.

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 der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Bei den relevanten Studien ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09 / ENB-008-10 sowie bei der Studie ENB-009-10 (Post 24 Wochen) handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Somit ist auch der Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ als verzerrt einzustufen.

Die Veränderung der Behandlung von Atmungsbeeinträchtigungen in den letzten Jahren hin zu NIV (nicht-invasiv) anstatt IV (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

Zum Zeitpunkt Baseline benötigten 5/11 Patienten eine Unterstützung der Atmung: 3 Patienten benötigten zum Zeitpunkt Baseline und darüberhinaus eine mechanische Unterstützung der Atmung, 1 Patient begann neu mit einer CPAP-Beatmung und ein weiterer benötigte eine Sauerstoffzufuhr über eine Nasenkanüle, welche auch nach Baseline fortgesetzt wurde. Alle weiteren 6/11 Patienten benötigten zum Zeitpunkt Baseline keine Atemunterstützung.

Im Zeitverlauf der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 benötigten 10/11 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in irgendeiner Form eine Unterstützung der Atmung. Ein Patient (abhängig von mechanischer Beatmung) wurde bereits in Woche 1 aus der Studie ENB-002-08 ausgeschlossen, während ein weiterer Patient zur Woche 4 eine invasive mechanische Unterstützung der Atmung erhalten hat. Zum Zeitpunkt Woche 24 (Abschluss der Studie ENB-002-08) blieben 3 Patienten bei der mechanische Atmungsunterstützung, 5/10 Patienten benötigten nur ergänzenden O₂ und 2/10 benötigten gar keine weitere Unterstützung.

Neun Patienten aus der Studie ENB-002-08 wurden in die Verlängerungsstudie ENB-003-08 eingeschlossen. Von diesen, benötigten 8 eine Form von Atemunterstützung (3 benötigten eine mechanische Unterstützung der Atmung und bei 5 war ergänzend nur etwas Sauerstoff erforderlich). Zum letzten Zeitpunkt der Beurteilung in Woche 168 haben sich alle eingeschlossenen Patienten verbessert. 8 Patienten haben sich komplett von jeder Unterstützung der Atmung entwöhnt und ein Patient, der vorher eine invasive mechanische Unterstützung der Atmung erhielt, benötigte noch zusätzlichen Sauerstoff. (siehe Tabelle 33).

Tabelle 4-83: 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

Art der Unterstützung der Atmung	Amnestisch N = 11 n (%)	Baseline N = 11 n (%)	Woche 24 N = 10 n (%)	Letzte Beurteilung des Patienten N = 9 n (%)
Keine Unterstützung	2 (18,2)	6 (54,5)	2 (20,0)	8 (88,9)
Zusätzlicher O ₂	3 (27,3)	0 (0,0)	5 (50,0)	1 (11,1)
CPAP-Beatmung	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mechanische Beatmung (invasive)	3 (27,3)	3 (27,3)	3 (30,0)	0 (0,0)
BIPAP-Beatmung	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere ^a	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

^a Berichtet als kontinuierliche O₂
Zufuhr über die Nase

Quelle: (101)

ENB-010-10

Von den 28 in die Studie eingeschlossenen Patienten benötigten 12 (12/28, 42,9%) zum Zeitpunkt Baseline eine Form der Atemunterstützung: 10 Patienten benötigten eine mechanische Unterstützung der Atmung (via Intubation, Tracheotomie oder nasalem CPAP) und bei 2 Patienten war nur etwas Sauerstoff zusätzlich erforderlich. Von den 10 Patienten, die eine invasive mechanische Unterstützung der Atmung zur Baseline benötigten, konnten:

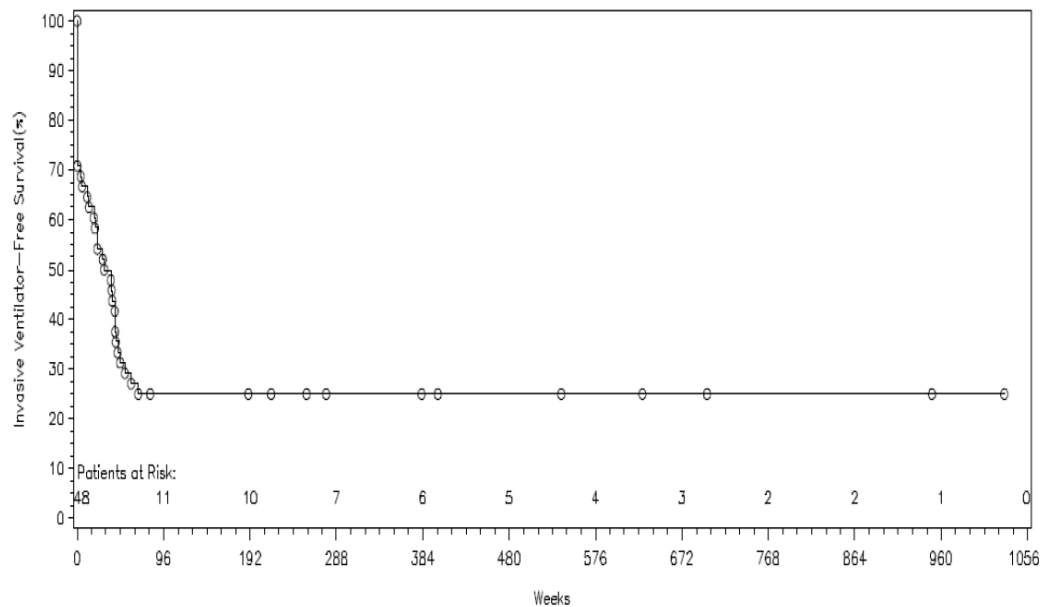
- i. 2 Patienten völlig ohne Atemunterstützung auskommen (zur Woche 36 und 24),
- ii. 1 Patient musste zur Woche 24 nur noch mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden,
- iii. 2 Patienten verstarben an Gründen, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Behandlung standen,
- iv. 1 Patient, der zum Zeitpunkt Baseline eine mechanische Unterstützung der Atmung erhielt, wechselte in Woche 60 zur CPAP-Beatmung und im Zeitraum Woche 72 bis zur letzten Beurteilung in Woche 144 wieder zurück zur mechanischen Atemunterstützung,
- v. und 3 Patienten blieben bis zum letzten Studienbeobachtungspunkt vor dem Cut-off bei der mechanischen Unterstützung der Atmung.

Von den 16 Patienten, für die zum Zeitpunkt Baseline keine Unterstützung der Atmung erforderlich war, benötigten 4 Patienten eine Form von Unterstützung im Verlauf der Studie. Von diesen 4 Patienten konnten 2 Patienten im weiteren Studienverlauf wieder ohne Unterstützung auskommen, während beim dritten Patienten in den Wochen 12 bis 48 eine CPAP-Beatmung und zur Woche 60 zusätzlicher Sauerstoff erforderlich war. Dieser Patient litt auch an einer Lungenentzündung (SAE). Der vierte Patient benötigte im Zeitraum Baseline bis zur Woche 12 keine Atemunterstützung und in den Wochen 15 und 16 eine mechanische Unterstützung der Atmung aufgrund einer Lungenentzündung. Dieser Patient erhielt von Woche 17 an eine nasale CPAP-Beatmung bis er ungefähr zur Woche 29 an einem Herstillstand verstarb. (102)

ENB-011-10

Sechsendreißig (36) Patienten wurden invasiv mechanisch beatmet oder verstarben, 12 Patienten wurden zensiert. Die Anzahl der Tage (95% KI) von der Geburt bis zum Zeitpunkt der invasiven mechanischen Beatmung oder dem Tod war im Median 236 (78; 300). Der Anteil der Patienten, die ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung überlebten, nahm im Laufe des ersten Jahres sehr schnell ab.

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Plot des Überlebens ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung der in Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patienten



Quelle: (38)

Tabelle 4-84: 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)

Abkürzungen: Konfidenzintervall (KI).
Quelle:(38)

Tabelle 4-84 zeigt das Durchschnittsalter zu jedem Ereignis und die kumulierte Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens eines Ereignisses im Zeitraum der ersten 12 Monaten für die primären, sekundären und tertiären Überlebenszeitanalysen. Unabhängig davon welcher Maßstab zur Erhebung des Überlebens angelegt wurde, betrug das Durchschnittsalter zum

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

Zeitpunkt Eintritt eines Ereignisses weniger als 1 Jahr und die kumulierten Wahrscheinlichkeiten 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% Konfidenzintervall [KI]) vom Tag der Geburt bis zum Tod 270,5 (155,0; 428,0).

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

Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) und des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung (IVFS)

37 der mit AA behandelten Patienten in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 sowie 48 Patienten der historischen Kontrollgruppe erfüllten die im Voraus festgelegten Kriterien und wurden in die vergleichende Überlebensanalyse einbezogen. In die Untersuchung des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung wurden 25 Patienten der AA Behandlungsgruppe und 48 der Kontrollpatienten einbezogen.

Diese Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 näher betrachtet.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Ähnlich wie beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurden auch hier eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Merkmale Alter und Zeitpunkt der Diagnose auf den Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung zu untersuchen.

- Die Ergebnisse des Endpunkts Überleben ohne invasive Beatmung der behandelten Patienten und der Patienten der Kontrollgruppe wurden mit einem Cox-Regressionsmodell untersucht. Dieses enthielt einen Term, der den Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose abbildete. Mit der Analyse sollte sowohl der Effekt des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose als auch der Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose ansich untersucht werden. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe überleben die behandelten Patienten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit ohne eine invasive mechanische Unterstützung der Atmung (Cox Hazard Ratio = 5,069; 95% [KI=1,652; 15,554]; p=0,0046). Die Ergebnisse waren vergleichbar mit der Analyse des Jahres der Diagnose/des Studieneinschlusses behandelter Patienten und Patienten der Kontrollgruppe. Die behandelten Patienten wurden vom Zeitpunkt der ersten Dosis und die Patienten der Kontrollgruppe von der Geburt an betrachtet.
- Für die Analyse des Effekts des Merkmals Alter zum Zeitpunkt Studieneinschluss wurde für die Patienten der Kontrollgruppe auf Basis der gesamten Daten der historischen Kontrollen eine geschätzte Kaplan-Meier Funktion zum Überleben ohne invasive mechanische Beatmung abgeleitet. Diese wurde genutzt, um für jeden behandelten Patienten die mediane Zeit des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung abzuschätzen unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sie bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung überlebt

hatten. Die tatsächlichen Überlebenszeiten ohne invasive mechanische Unterstützung der Atmung der mit AA behandelten Patienten waren nicht signifikant größer als die geschätzten Zeiten, wenn sie keine Behandlung erhalten hätten. 8/25 (32%) Patienten wiesen größere tatsächliche Überlebenszeiten gegenüber dem geschätzten Median auf. 4/25 (16%) Patienten hatten Überlebenszeiten, welche unter dem geschätzten Median lagen, und bei 13/25 (52%) der Patienten konnte keine Tendenz zwischen tatsächlichen und geschätzten Überlebenszeiten erkannt werden.

- Ein Cox-Modell, welches historische Kontrolldaten des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung verwendete und in welchem der Zeitpunkt (das Jahr) der Diagnosestellung eine Kovariate war, wurde verwendet, um die geschätzte Überlebensfunktion für die Patienten der Kontrollgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose zu ermitteln. Die Analyse sollte sowohl den Effekt des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose als auch des Alters bei Studieneinschluss untersuchen. Die mediane geschätzte Überlebenszeit jedes behandelten Patienten (wenn sie unbehandelt wären) wurde dann durch Substitution seines/ihres Diagnosejahres in der Funktion und durch Adjustierung des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung auf ihr Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses abgeleitet. Auf Grund der begrenzten Nachbeobachtungen und der geringen Anzahl Ereignisse war ein Vergleich der tatsächlichen Überlebenszeiten mit den geschätzten medianen Überlebenszeiten nur für 4 von 25 Patienten beweiskräftig und somit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Es wurden eine Reihe weiterer konservativer Analysen, in denen der Logrank-Test verwendet wurde, durchgeführt, um die Kaplan-Meier Kurven der Subpopulationen der behandelten Patienten mit denen der Patienten der historischen Kontrollgruppe zu vergleichen.

- In die ersten Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe (n=23) eingeschlossen, die mindestens 38 Wochen ohne invasive mechanische Beatmung überlebt haben. Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den behandelten Patienten (n=25) verglichen. In der Gruppe behandelter Patienten war das Überleben ohne invasive mechanische Beatmung signifikant erhöht im Vergleich zur historischen Kontrolle (p=0,0156). 16,0% (4/25) der behandelten gegenüber 47,8% (11/23) der Patienten der Kontrollgruppe benötigten eine invasive mechanische Unterstützung ihrer Atmung oder verstarben im erhobenen Zeitraum. Der Median des geschätzten Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung konnte für keine der beiden Gruppen berechnet werden.
- In die zweite Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe (n=34) eingeschlossen, die mindestens 14 Tage ohne invasive mechanische Atemunterstützung überlebt haben. Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den behandelten Patienten (n=14), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens 72 Wochen alt waren, verglichen. Auch hier zeigt sich das Überleben ohne invasive mechanische Beatmung in der Gruppe behandelter Personen signifikant erhöht (p=0,0194) gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Bei 28,6% (4/14) der behandelten Patienten war, verglichen mit 64,7% (22/34) der Patienten der

historischen Kontrollgruppe, eine invasive mechanische Atemunterstützung notwendig oder es kam zu einem Todesfall innerhalb des Evaluationszeitraums. Die geschätzte mediane Überlebenszeit ohne invasive mechanische Beatmung betrug 307 Tage bei Patienten der historischen Kontrollgruppe. Für die mit AA behandelten Patienten war die Überlebenszeit nicht abschätzbar.

- In die am konservativsten angelegte Analyse wurden nur Patienten der historischen Kontrollgruppe einbezogen, die mindestens 38 Wochen (n=23) ohne invasive mechanische Beatmung überlebt haben. Dieses Patientenkollektiv wurde dann mit den behandelten Patienten (n=14), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens 72 Wochen alt waren, verglichen. Die Analysen konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Überleben ohne invasive mechanische Beatmung in der Gruppe der behandelten Patienten gegenüber den Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe feststellen (p=0,2526). In der Gruppe der mit AA behandelten Patienten benötigten 4/14 (28,6%) eine invasive mechanische Beatmung oder verstarben im Evaluationszeitraum. In der unbehandelten Kontrollgruppe dagegen kam es bei 11/23 (47,8%) Patienten zu einem solchen Ereignis. Der Median des geschätzten Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung konnte für keine der beiden Gruppen berechnet werden.

Der Zeitpunkt (das Jahr) der Diagnose könnte einen Einfluss auf die Art der Verwendung von atemungsunterstützenden Maßnahmen auf Grund des möglichen medizinischen Fortschritts im Laufe der Zeit haben. Es besteht die Möglichkeit, dass die Analyse des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung vom Fortschritt auf dem Feld der unterstützenden Beatmungsmöglichkeiten beeinflusst wurde. So ist vor allem ein Trend bei jungen Kleinkindern und Neugeborenen zu erkennen, nicht-invasive (NIV), die Atmung unterstützende Methoden zu verwenden, um deren Lungen vor einem hohen Druck zu schützen.

Aus diesem Grund wurden post-hoc-Analysen durchgeführt, um den Einfluss des Einsatzes nicht-invasiver Methoden auf das Überleben ohne invasive mechanische Beatmung bewerten zu können. Hierfür wurde die Verwendung von NIV Methoden in die Endpunkt-Definition mit einbezogen. Das Patientenkollektiv der behandelten AA Patienten für die Untersuchung des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung war weitestgehend identisch mit dem für die Analyse des Überlebens mit invasiver mechanischer Unterstützung der Atmung. Drei Patienten wurden jedoch im Vergleich von der Untersuchung ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt des Studienbeginns (AA-Behandlung) noch eine NIV Methode erhielten (n = 22).

Die Ergebnisse dieses Vergleichs in Beatmungsfreie Überleben war nicht viel anders als die Ergebnisse der invasiven Beatmungsfreie Überleben, zeigen statistisch signifikante Verbesserung der Überlebensrate mit Log-Rank-Test (p = 0,0002), in behandelten Patienten. Die Ergebnisse dieses Vergleichs, Überleben ohne mechanische Beatmung, unterschieden nur unwesentlich von den Ergebnissen der Analyse des Überlebens ohne invasive mechanische Beatmung. Das Ergebnis des Logrank-Tests zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten (p=0,0002).

Das Cox-Model zeigte eine Hazard Ratio von 2,65 und ein signifikant höheres Sterberisiko bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe.(93)

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkts Überleben ohne invasive mechanische Beatmung

Es wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um potenzielle Verzerrungen der Merkmale Zeitpunkt (Jahr) der Diagnose und Alter zum Zeitpunkt Studieneinschluss näher zu untersuchen. Die Analysen beider Merkmale zeigen ein deutlich gesteigertes Überleben ohne invasive mechanische in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten verglichen mit Patienten der Kontrollgruppe.

4.3.2.3.2.1.3 Verbesserung des Wachstums – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Verbesserung des Wachstums

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 ENB-003-08	Wachstumsmessungen (Länge / Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) / Gewicht für die liegend gemessene Körperlänge und Kopfumfang) wurden bei jeder Studienvisite wie gefordert erhoben. 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.
ENB-010-10	Wachstumsmessungen (Länge / Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) / Gewicht für die liegend gemessene Körperlänge und Kopfumfang) wurden bei jeder Studienvisite wie gefordert erhoben. 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.
ENB-006-09 ENB-008-10	Wachstumsparameter, inkl. Größe, Gewicht, BMI und Kopfumfang wurden in der Studie ENB-006-09 während des Screening, 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 mit den erhobenen Daten Z-Scores berechnet. Das Gewicht wurde zudem routinemäßig in der Studie ENB-008-10 aufgenommen. Vor dem Wiegen wurden die Patienten gebeten ihre Schuhe sowie sämtliche warme und / oder schwere Kleidung auszuziehen.
ENB-009-10	Bei Adoleszenten (< 18 Jahre) wurden Größe, Gewicht und BMI analysiert, indem jedem Wert ein entsprechender Z-Score zugeordnet wurde. Deskriptive Statistik wurde für jeden Parameter je Behandlungsgruppe sowie für die gepoolte Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt ausgewiesen.
ENB-011-10	Historische Wachstumsmessungen wurden aus den existierenden Krankenakten der Patienten abstrahiert.
ALX-HPP-502	Historische Wachstumsmessungen wurden aus den existierenden Krankenakten der Patienten abstrahiert.

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-502 sowie der Studie ENB-009-10 ab der Woche 24 handelt es sich um nicht-randomisierte, 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, Schwierigkeiten bei oraler Nahrungsaufnahme aufgrund von Refluxösophagitis und exzessivem Erbrechen. Angesichts des Fehlens von Daten über die Wachstumsgeschwindigkeit vor der Studienbehandlung

können die Wachstumsverbesserungen in der heranwachsenden Population nur schwer beurteilt werden.

Die im Wachstum befindliche Population in den Studien ist sehr begrenzt, was eine statistisch fundierte Interpretation einschränkt. Wie bereits erwähnt, müsste die Wachstumsrate vor Behandlungsbeginn bekannt sein, um eine Beurteilung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Patient zu ermöglichen.

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 4-86 zeigt die Z-Scores sowie die Veränderungen zur Baseline für die Parameter Größe und Gewicht. Kopfumfang, BMI, Spannweite der Arme und Brustumfang wurden ebenfalls gemessen. Die Z-Scores reflektieren dabei die Anzahl an Standardabweichungen, die jeder Wert von den für das Alter / Geschlecht normalen Durchschnittswerten abweicht. Die durchschnittlichen Länge- / Größe- und Gewicht-Z-Scores tendierten im Behandlungsverlauf zu einer Zunahme. Die durchschnittlichen Veränderungen in den Z-Scores vom Zeitpunkt Baseline wurden zunehmend positiv, was eine Verbesserung des Wachstums im Vergleich zur gesunden Peer-Gruppe reflektiert.

Tabelle 4-86: Größe und Gewicht: Z-Scores und Veränderungen zur Baseline (ENB-002-08/ENB-003-08)

	Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=11)						
Endpunkt / Parameter	Behandlungsdauer						
	PTP (ENB-002-08)		ETP (ENB-003-08)				
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120	Woche 144
Wachstum							
Körpergröße Z-Scores ^a							
n	9	10	9	9	9	9	8
MW (SD)	-4,68 (2,113)	-4,06 (2,090)	-3,45 (2,305)	-3,17 (2,608)	-3,08 (2,185)	-2,93 (2,349)	-2,81 (2,638)
Median	-4,03	-3,62	-2,85	-2,00	-2,67	-2,44	-2,33
Min, Max	-8,4; -1,3	-8,2; -1,8	-9,2; -1,2	-9,5; -1,2	-8,4; -1,0	-8,6; -0,9	-8,6; -0,4

Gewicht Z-Scores ^a							
n	10	10	9	9	9	9	8
MW (SD)	-3,85 (1,707)	-4,08 (1,576)	-3,31 (1,321)	-2,71 (1,244)	-2,59 (1,232)	-2,02 (1,507)	-1,58 (1,784)
Median	-4,28	-4,35	-3,30	-2,96	-2,44	-1,93	-1,23
Min, Max	-6,1; -0,9	-6,4; -1,5	-6,3; -1,7	-5,3; -0,9	-4,8; -0,9	-4,2; 0,5	-5,1; 0,4
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert a: 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. Quelle: (101)							

ENB-010-10

Die durchschnittlichen Körperlänge-/Körpergröße- und Gewichts-Z-Scores zeigten während des Studienverlaufes eine steigende Tendenz auf. Auch die durchschnittlichen Veränderungen in den Z-Scores zur Baseline waren positiv, was die Verbesserung des Wachstums relativ zur gesunden Peer-Gruppe widerspiegelt. Die Verbesserungen in den Z-Scores für Körperlänge/-größe benötigten länger als 24 Wochen Behandlung, was wiederum für diesen Wachstumsparameter nicht ungewöhnlich ist. Die durchschnittlichen BMI Z-Scores nahmen im Studienverlauf leicht ab und die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Baseline fiel leicht negativ aus. Dies ist vermutlich auf den Umstand zurückzuführen, dass die Verbesserungen in der Körperlänge/-größe bei einigen Patienten die Effekte der Gewichtszunahme dominieren.

Tabelle 4-87: Entwicklung der Z-Scores für Größe und Gewicht im Zeitverlauf (ENB-010-10)

	Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=28)					
Endpunkt / Parameter ^c	Behandlungsdauer					
	PTP		ETP			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
Wachstum						
Körpergröße Z-Scores ^a						
n	26	26	15	12	11	10
MW (SD)	-3,69 (2,910)	-3,56 (2,592)	-3,03 (3,116)	-2,43 (1,669)	-2,27 (1,812)	-2,61 (2,275)
Median	-2,99	-3,08	-2,71	-2,48	-2,01	-2,27
Min, Max	-10,8; 0,1	-10,6; 0,3	-13,0; 0,1	-5,1; 0,2	-5,6; 0,4	-6,8; 0,3
Gewicht Z-Scores ^a						
n	27	26	15	12	11	10
MW (SD)	-3,74 (4,158)	-3,47 (3,438)	-2,42 (1,632)	-2,04 (1,681)	-1,89 (1,909)	-1,77 (1,744)
Median	-2,75	-2,29	-2,22	-1,47	-1,18	-1,24
Min, Max	-21,5; -0,5	-17,3; 0,0	-5,9; -0,0	-5,1; -0,4	-6,1; -0,1	-4,5; 0,3
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.						
a: 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.						
Quelle: (102)						

ENB-006-09 / ENB-008-10

Zum Zeitpunkt Baseline lag der durchschnittliche Z-Score für die Körpergröße bei -1,94, während der durchschnittliche Z-Score für das Gewicht bei -1,64 und bei einigen Patienten sogar bei -8,2 lag, was profunde Wachstumsverzögerungen deutlich macht. Wie bei den Kindern zu erwarten, nahmen Durchschnitts- und mediane(s) Größe und Gewicht im Verlauf der Studie zu. Allerdings haben sich auch die durchschnittlichen Veränderungen in den Z-Scores vom Zeitpunkt Baseline positiv entwickelt, was eine Verbesserung des Wachstums relativ zur gesunden, gleichaltrigen Peer-Gruppe widerspiegelt.

Tabelle 4-88: Größe und Gewicht: Veränderungen zur Baseline (ENB-006-09 / ENB – 008-10)

	Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=13)					
Endpunkt / Parameter ^a	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
Wachstum ^b						
Größe: Z-Scores CFB ^d						
n	12	12	12	12	12	11
MW (SD)	-0,06 (0,148)	0,01 (0,141)	0,16 (0,293)	0,25 (0,339)	0,38 (0,403)	0,39 (0,493)
Median	-0,10	0,04	0,22	0,35	0,43	0,48
Min, Max	-0,3; 0,2	-0,3; 0,2	-0,3; 0,6	-0,3; 0,8	-0,4; 1,1	-0,8; 1,1
95% CI	-0,15; 0,04	-0,08; 0,10	-0,03; 0,35	0,04; 0,47	0,12; 0,63	0,06; 0,72
p-Wert ^e	0,2085	0,7570	0,0834	0,0257	0,0078	0,0259
Gewicht: Z-Scores CFB ^d						
n	12	12	12	12	12	11
MW (SD)	0,27 (0,281)	0,40 (0,426)	0,45 (0,471)	0,65 (0,516)	0,82 (0,548)	0,88 (0,635)
Median	0,26	0,50	0,50	0,69	0,79	0,98
Min, Max	-0,4; 0,6	-0,5; 1,0	-0,5; 1,2	-0,5; 1,5	-0,2; 1,6	-0,3; 1,9
95% CI	0,09; 0,45	0,13; 0,67	0,15; 0,75	0,32; 0,98	0,47; 1,17	0,45; 1,30
p-Wert ^e	0,0069	0,0077	0,0067	0,0011	0,0003	0,0010
<p>Abkürzungen: CFB: Change from Baseline / Veränderung von Baseline; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period;</p> <p>a: Jeder Visitationszeitpunkt 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>b: 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>c: P-Wert basiert auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test innerhalb der Gruppe</p> <p>d: Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes</p> <p>e: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.</p>						
Quelle: (53)						

ENB-009-10

Das Wachstum wurde im Zeitverlauf während der primären und Extensionsbehandlungsphase für adoleszente Patienten im FA-Set erhoben. Die Patienten zeigten eine Verbesserung in den Wachstumsdaten. In Anbetracht der geringen Anzahl an Patienten und dem relativ kurzen Zeitfenster für die Beurteilung von Unterschieden im Wachstum, muss die klinische Bedeutung dieser Daten mit Vorsicht interpretiert werden.(95)

Tabelle 4-89: Größe und Gewicht: Z-Scores und Veränderungen zur Baseline (ENB-009-10)

Alle mit AA behandelten Patienten – Full Analysis Set (N=19)			
Endpunkt / Parameter ^{a,d,e}	Extension Treatment Period		
	Woche 24	Woche 48	Woche 96
Wachstum			
Größe Z-Score ^c - CFB			
n	6	6	2
MW (SD)	0,15 (0,273)	0,39 (1,049)	0,05 (0,337)
Min, Max	-0,01; 0,70	-0,25; 2,51	-0,19; 0,29
Gewicht Z-Score ^c – CFB			
n	6	6	2
MW (SD)	-0,30 (0,819)	-0,38 (0,708)	-0,16 (1,032)
Min, Max	-1,88; 0,38	-1,80; 0,12	-0,89; 0,57
Abkürzungen: CFB: Change from Baseline / Veränderung von Baseline; CI: Konfidenzintervall; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.			
Anmerkung: Patienten in der Kontrollgruppe haben Daten über 48 Wochen mit AA-Behandlung. Die Baseline für die Kontrollgruppe während der ETP war der letzte Messwert in Woche 24 PTP.			
^a Jeder Visitationszeitpunkt wird relativ zu dem Start mit der AA-Exposition berechnet. Für Patienten in der Kontrollgruppe beginnt die AA-Exposition beim Einsetzen der ETP. Für die AA-Behandlungsgruppen beginnt die AA-Exposition bei Beginn der PTP. Die Patienten der Kontrollgruppe blieben während der ersten 24 Wochen der Studie unbehandelt.			
^c Z-Scores für Größe und Gewicht basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts.			
^d Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis von AA.			
^e Baseline ist definiert als der letzte Wert am oder vor dem Baseline-Visitedatum der Kontrollgruppe oder das Datum der ersten Dosis des Studienmedikamentes in den AA-Behandlungsgruppen.			
Quelle: (95)			

ALX-HPP-502*Körpergröße*

Die Patienten hatten bemerkenswert geringe Körpergrößen-Z-Scores zum Baseline-Zeitpunkt mit einem Durchschnitt (min; max) von -1,07 (-4,9; 2,6; 14,26 Perzentil). 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, einschließlich des letzten Auswertungszeitpunktes (mediane [min; max] Veränderung der Baseline Z-Score von 0,05 [-1,3; 1,1]) signifikante

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

Verbesserungen in den Körpergrößen-Z-Scores in dieser historischen Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 4-90: Körpergrößen Z-Scores zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf (ALX-HPP-502)

Tatsächliche Körpergrößen Z-Scores ^a							
Statistik	Baseline ^b	Monat 12 ^b	Monat 24 ^b	Monat 36 ^b	Monat 48 ^b	Monat 72 ^b	Letzte Auswertung ^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							
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>Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; SD = Standardabweichung; MW: Mittelwert</p> <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 abstrahiert 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> <p>Quelle: (39)</p>							

Gewicht

Der sekundäre Endpunkt, die Veränderung des Körpergewichtes, wurde ebenso wie der primäre Endpunkt, die Veränderung der Körpergröße, erhoben, nämlich indem die tatsächlichen Werte in Z-Scores umgewandelt wurden. Genau wie bei den Körpergrößen Z-Scores hatten die Patienten auch hier auffallend geringe Werte zur Baseline mit einem durchschnittlichen (min; max) Z-Score von -1,15 (-5,0; 2,1; 12,51 Perzentil). Es konnten

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

keinerlei signifikante Veränderungen des Gewichts im Zeitverlauf bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 4-91: Gewichts-Z-Scores zur Baseline und Veränderung zur Baseline im Zeitverlauf (ALX-HPP-502)

Tatsächliche Gewichts- Z-scores ^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							
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>Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil.</p> <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 abstrahiert 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> <p>Quelle: (39)</p>							

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war (siehe auch Abschnitt 4.3.2.2.2) und eine genetische Erkrankung vorliegt, 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.

4.3.2.3.2.1.4 Verbesserung der Knochenmineralisierung – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Verbesserung der Knochenmineralisierung

Studie	Operationalisierung
Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)	
ENB-002-08 ENB-003-08	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.
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.
ENB-006-09 ENB-008-10	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. 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.
ENB-009-10	Röntgenaufnahmen des Skeletts, die nach den Protokollanforderungen bei Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline < 18 Jahren alt waren, 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 und des Behandlungsarms in den ersten 24 Wochen 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.
ALX-HPP-502	Historische Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden gemäß der Protokollanforderungen bezogen. 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.
Rickets Severity Scale (RSS)	
ENB-002-08 ENB-003-08	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.

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

ENB-010-10	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.
ENB-006-09 ENB-008-10	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. Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden auch von den historischen Kontrollpatienten der Studie ENB-006-09 bezogen. Die Röntgenbilder wurden dem Auswertern ebenfalls zur Verfügung gestellt, so dass dieser auch hinsichtlich der Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe verblindet waren.
ENB-009-10	Röntgenaufnahmen des Skeletts von Patienten < 18 Jahren, 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.
ALX-HPP-502	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.
Knochenbiopsie	
ENB-006-09 ENB-008-10	Tetracyclin-markierte transiliakale Beckenkammbiopsie-Proben wurden zum Zeitpunkt Baseline und in Woche 24 bezogen. Die Proben wurden vor der IP-Administration entnommen. Die Proben wurden von einem zentralen Labor ausgewertet. Der Sponsor hat die paarweisen transiliakalen Beckenkammbiopsien bei den Patienten nach einem standardisierten Protokoll bezogen, wie es in dem Handbuch „Biomaterials Characterization and Quantitative Histo-morphometry 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 Knochenbiopsie 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. Die Biopsie-Proben wurden angemessen entnommen und eine histomorphometrische Analyse wurde 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).
ENB-009-10	Tetracyclin-markierte transiliakale Beckenkammbiopsie-Proben wurden bei den Patienten, die in der Kontrollgruppe randomisiert wurden, zum Zeitpunkt Baseline und in Woche 24 bezogen. Bei den Patienten, die bereits in der ETP in einer AA-Behandlungsgruppe randomisiert waren, wurden die Proben zur Baseline und in Woche 48 entnommen. Patienten, die sich bereits in der Studie ENB-001-08 einer Knochenbiopsie unterzogen hatten, durften diese Probe für ihren Screening-Test verwenden. Die Biopsien wurden nach einem Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter) und nach erfolgter Funktionsprüfung sowie vor der IP-Administration

	<p>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 bezogen, wie es in dem Handbuch „Biomaterials Characterization and Quantitative Histomorphometry Core Laboratory“ (Mayo Klinik) in Verbindung mit den bei Hodges 1986 beschriebenen Verfahren sowie in dem Handbuch „Transiliakale Beckenkammbiopsie“ (Shriner Krankenhaus) ausgeführt ist. Das Tetracyclin zur Markierung der Knochen wurde jedem Patienten in der Dosierung 15 bis 20 mg/kg/Tag vor der Durchführung der Knochenbiopsie 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. Die Biopsie-Proben wurden angemessen entnommen und eine histomorphometrische Analyse wurde 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>
	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)
ENB-006-09	DEXA wurde zum Zeitpunkt Baseline und zu den geforderten Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden lokal berichtet (Z- und T-Scores wurden lokal aus den relevanten altersangemessenen Referenz-Datenbanken errechnet). Weitere statistische Analysen zu den Vergleichen zwischen den Gruppen oder zu den Patienten selbst (von Baseline bis zu der jeweiligen Visite) wurden zentral durchgeführt.
ENB-008-10	
ENB-009-10	DEXA wurde zum Zeitpunkt Baseline und zu den geforderten Post-Baseline Zeitpunkten durchgeführt. DEXA wurde nach einem Schwangerschaftstest durchgeführt (bei Frauen im gebärfähigen Alter). Die Ergebnisse wurden lokal berichtet.
	Panorex-Röntgenaufnahmen und Zahnverlust
ENB-006-09	Panorex-Aufnahmen wurden zum Zeitpunkt Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 erhoben und lokal bewertet. Die Anzahl der Zähne wurde zu den erforderlichen Studienvisiten durch einen Zahnarzt festgestellt.
ENB-008-10	
ENB-009-10	Panorex-Aufnahmen wurden zum Zeitpunkt Baseline und zum Zeitpunkt Woche 24 erhoben und lokal bewertet. Die Anzahl der Zähne wurde zu den erforderlichen Studienvisiten durch einen Zahnarzt festgestellt.

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 allen relevanten Studien inklusive der Studie ENB-009-10 ab der Woche 24 handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den 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

Die Studie hat ihr primäres Wirksamkeitsziel, die Verbesserung der Rachitis-Schwere auf radiographischen Aufnahmen des Skeletts gemessen mit dem RGI-C zum Zeitpunkt Woche 24, erreicht. Die Veränderung von der Baseline war statistisch signifikant ($p=0,0039$, FA-Set; p -Werte basieren auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) und wies einem medianen RGI-C-Score von 2 auf, wie in Tabelle 4-93 ausgeführt.

Die Mehrheit der Patienten des FA-Sets (7/11; 63,6%) erreichte RGI-C-Scores von 2 bis < 3 in Woche 24, was mindestens auf eine „deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ im Vergleich zu den Baseline-Radiographien hindeutet. (101) Keiner der Patienten erreichte einen Score von „3“ („fast komplette oder komplette Abheilung“) bis zur Woche 24.

Tabelle 4-93: RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-002-08 / ENB-003-08)

FA Set (n=11)	
Statistik	
MW (SD)	1,67 (0,856)
Median	2,00
Min; Max	0,00; 2,33
p -Wert ^a	0,0039
RGI-C Score = 3, n (%)	0 (0,0)

Abkürzungen: Max: maximum; Min: Minimum; FA: Full Analysis; SD: Standardabweichung; RGI-C: Radiographic global impression of change.

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.

a: p —Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Quelle: (101)

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Tabelle 4-94: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-002-08 / ENB-003-08)

Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=11)							
Endpunkt / Parameter	Behandlungsdauer						
	ENB-002-08		ENB-003-08				
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120	Woche 144
RGI-C^a							
n	10 ^k	10	9 ^l	9	9	9	8
MW (SD)	0,83 (0,920)	1,83 (0,689)	2,41 (0,596)	2,26 (0,494)	2,41 (0,494)	2,44 (0,471)	2,42 (0,584)
Median	1,17	2,00	2,67	2,00	2,00	2,67	2,50
Min; Max	-1,00;2,00	0,00; 2,33	1,33; 3,00	1,67; 3,00	2,00; 3,00	1,67; 3,00	1,67; 3,00
p-Wert ^b	0,0313	0,0039	0,0039	0,0039	0,0039	0,0039	0,0078
95% CI	0,43; 1,24	1,43; 2,24	2,01; 2,84	1,87; 2,70	2,01; 2,84	2,05; 2,88	1,95; 2,79
RGI-C Responderⁿ Analyse							
n	10	10	9	9	9	9	8
Responder: n (%)	1 (10,0)	7 (70,0)	8 (88,9)	7 (77,8)	9 (100,0)	8 (88,9)	6 (75,0)
RSS^{c, g}							
n	10	9	9	9	9	9	8
MW (SD)	-0,85 (1,987)	-3,67 (2,634)	-5,78 (3,212)	-5,94 (3,157)	-5,72 (3,183)	-4,56 (4,179)	-5,94 (2,896)

Median	-1,00	-4,00	-6,50	-7,00	-6,50	-5,50	-6,25
Min;Max	-4,0; 3,5	-8,0; 0,0	-10,0; 0,0	-9,5; 0,0	-10,0; 0,0	-9,5; 3,0	-9,5; 0,0
p-Wert ^b	0,2031	0,0156	0,0078	0,0078	0,0078	0,0234	0,0156
95% CI	-2,91; 1,28	-5,82; -1,60	-7,88; -3,65	-8,05; -3,82	-7,82; -3,59	-6,66; -2,43	-7,52; -3,24

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RGI-C: Radiographic global impression of change; RSS: Rickets severity scale

a: RGI-C im Zeitverlauf

b: P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

c: Veränderung auf der Rachitis-Schwere-Skala (Baseline bis zu jedem Besuch)

g: Baseline ist definiert als der letzte Wert am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikamentes in ENB-002-08.

k: Ein Patient ist an Tag 1 der Behandlung ausgeschieden.

l: Ein Patient schied aus der Studie aus und verstarb anschließend (Sepsis, wahrscheinlich Woche 32).

n: Ein Patient wird als Responder angesehen, wenn der Durchschnitt der Auswerter-Scores zu der jeweiligen Visite den Wert „2“ oder höher annimmt. Fehlende Auswertungen wurden nicht imputiert.

Quelle: (101)

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) im Zeitverlauf

Wie aus Tabelle 4-94 hervorgeht, zeigen die medianen RGI-C-Scores bereits in Woche 12 eine Verbesserung der Rachitis-Schwere (Median: 1,17; Min, Max: -1,00; 2,00; p-Wert=0,0313 (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)). Diese wird auch im Zeitverlauf beibehalten. In Woche 48 hatten acht von neun Patienten (88,9%) einen RGI-C-Score von ≥ 2 (und wurden daher als Responder eingestuft). Drei von diesen acht Patienten erreichten den höchsten Score von 3. Sechs Patienten erhielten den Score ≥ 2 bis zur Woche 144 aufrecht, was darauf hindeutet, dass die Verbesserungen mit einer Fortsetzung der AA-Behandlung erhalten werden können. Ein Patient, über den in Woche 4 „sehr minimale Ossifikation / keine erkennbaren Verbesserungen zur Baseline“ berichtet wurden, sprach langsam auf die AA-Therapie an. Allerdings hatte dieser Patient in Woche 36 einen RGI-C-Score von 1 erreicht, der sich auf „2“ in Woche 36 steigerte. Einhergehend mit diesen Ergebnissen stieg ebenso der Anteil der Patienten mit höheren RGI-C-Scores (d.h. von 1 oder höher, von 2 oder höher usw.) im Zeitverlauf. Dies zeigt, dass die Behandlung mit AA im Laufe der Zeit zu nachhaltigen und progressiven Verbesserungen der Rachitis führt.

Rickets severity scale (RSS) im Zeitverlauf

Der mittlere (mediane) RSS-Gesamtscore zum Zeitpunkt Baseline von 8,25 (8,25) deutet auf eine schwere Rachitis hin, was wiederum konsistent mit der zugrunde liegenden Diagnose HPP ist. Ein Patient erhielt einen Score von 10 bei jeder Visite. Dieser Patient hatte eine minimale Ossifikation in Woche 4 und eine minimale Skelettmineralisierung in Woche 24. Dennoch stieg die Größenordnung der durchschnittlichen Veränderung von der Baseline hinsichtlich der RSS-Score in der gesamten Population im Behandlungsverlauf an (-0,85 in Woche 12; -5,94 in Woche 144), wie aus Tabelle 4-94 hervorgeht. Das ist stimmig mit den Verbesserungen in den RGI-C-Ergebnissen, die im vorherigen Abschnitt dargestellt worden sind. Dies lässt darauf schließen, dass mit einer Fortsetzung der AA-Therapie die Verbesserungen in Bezug auf die Rachitis aufrechterhalten werden können. Verbesserungen wurden bereits zum Zeitpunkt Woche 24 erzielt ($p=0,0156$, basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). (101)

Zahnärztliche Beurteilung

Zahnausbrüche und -verluste wurden während des Verlaufs der Studie ENB-003-08 dokumentiert. (101)

ENB-010-10**Primäre Wirksamkeitsanalyse**

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt dieser Studie war die Veränderung der Rachitis-Schwere auf radiographischen Aufnahmen des Skeletts, gemessen mit der RGI-C-Skala von Baseline bis Woche 24. Der mediane RGI-C-Score zum Zeitpunkt Woche 24 lag für das FA-Set bei 1,67 (siehe Tabelle 4-95). In Woche 24 erzielte die Mehrheit der auswertbaren Patienten in dem FA-Set (21/28, 75%) RGI-C-Scores von 1 oder größer. Dies deutet zumindest auf eine „minimale Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ hin. 13 von 28 Patienten (46,4%) hatten RGI-C-Scores von +2 oder größer, was auf eine „deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ hindeutet. Schließlich hatten vier von 28 Patienten (14,3% des FA-Sets) einen Score von +3 erreicht, hinweisend auf eine „fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis“.

Tabelle 4-95: RGI-C: Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-010-10)

Full Analysis Set^a (N=28)	
RGI-C Score	
MW (SD)	1,51 (1,109)
Median	1,67
Min, Max	-1,67; 3,00
p-Wert ^b	<0,0001

MW: Mittelwert; Max: Maximum; Min: Minimum.

a: Patienten, die sich noch in der Studie befinden und einen Follow-up von weniger als 127 Tagen hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen (Anmerkung: kein noch in der Studie befindlicher Patient wurde aus diesem Grund ausgeschlossen, da alle mindestens einen Follow-up von 127 Tagen aufwiesen). Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden. Die letzte verfügbare Bewertung vor dem Zeitpunkt Woche 24 wurde für solche Patienten herangezogen, bei denen die Daten zur Woche 24 fehlten. Patienten, die gar keine Daten hatten, wurden so imputiert, als hätten sie keine Veränderung aufgewiesen.

^b p-Wert aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Quelle: (102)

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Tabelle 4-96: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-010-10)

Endpunkt / Parameter ^g	Mit AA-behandelte Patienten Full Analysis Set (N=28)					
	Behandlungsdauer					
	PTP		ETP			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
RGI-C ^a						
n	27	26	15	12	11	10
MW (SD)	1,12 (1,170)	1,69 (0,894)	2,27 (0,440)	2,17 (0,674)	2,45 (0,601)	2,43 (0,498)
Median	1,00	1,83	2,00	2,17	2,67	2,50
Min, Max	-1,67;3,00	-0,33; 3,00	1,67; 3,00	1,00; 3,00	1,67; 3,00	1,67; 3,00
95% CI	0,80; 1,45	1,32; 1,97	1,75; 2,52	1,62; 2,45	1,79; 2,64	1,71; 2,59
p-Wert ^b	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0005	0,0010	0,0020
RGI-C Responder ^l Analyse						
n	27	26	15	12	11	10
Responder: n (%)	8 (29,6)	13 (50,0)	14 (93,3)	8 (66,7)	8 (72,7)	9 (90,0)
RSS ^c						
n	26	25 ^d	12	11	11	10
MW (SD)	-0,94 (1,734)	-1,86 (2,995)	-4,46 (3,769)	-2,18 (2,473)	-1,91 (2,606)	-2,65 (3,083)
Median	-1,00	-1,00	-4,00	-1,50	-1,50	-1,50
Min,Max	-5,5; 3,5	-7,5; 4,0	-9,5; -0,5	-7,0; 1,0	-8,0; 1,5	-8,5; 0,0
95% CI	-1,92;0,02	-2,78;-0,82	-4,85;-2,47	-4,18;-1,73	-3,91;-1,46	-4,72;-2,20
p-Wert ^b	0,0035	0,0029	0,0005	0,0068	0,0273	0,0078
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert;SD: Standardabweichung; RGI-C: Radiographic global impression of change; RSS: Rickets severity scale; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.						
^a RGI-C im Zeitverlauf						
^b p-value basiert auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.						
^c Veränderung des Schweregrads der Rachitis (Baseline zu jeder Visite)						
^d Patienten, die sich noch in der Studie befinden und einen Follow-up von weniger als 127 Tagen hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.						
^g Baseline ist definiert als der letzte Wert am oder vor dem Datum der ersten Applikation des Studienmedikamentes.						
^l Ein Patient wird als Responder angesehen, wenn der Durchschnitt der Auswerter-Scores zu der jeweiligen Visite den Wert „2“ oder höher annimmt. Fehlende Auswertungen wurden nicht imputiert.						
Quelle: (102)						

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) im Zeitverlauf

Wie in Tabelle 4-96 dargestellt, zeigten die durchschnittlichen RGI-C-Scores ab Woche 12 und darüber hinaus signifikante Verbesserungen bei der Rachitis-Schwere, wobei die RGI-Scores im Zeitverlauf anstiegen ($p < 0,0001$). Mit diesen Ergebnissen im Einklang steht ebenfalls, dass der Anteil der Patienten mit höheren RGI-C-Scores (d.h. von 1 oder höher, von 2 oder höher usw.) im Zeitverlauf zunahm.

Zudem nahm im Verlauf der Studie der Anteil an Patienten zu, die als Responder (d.h. mit RGI-C-Scores von 2 oder höher) klassifiziert wurden. Dies steht im Einklang mit der andauernden Verbesserung der Rachitis unter einer laufenden AA-Behandlung. Eine Ausnahme zu diesem Trend trat in Woche 72 auf, als vier Patienten eine leichte Abnahme bei den RGI-C-Scores zeigten. Gleiches gilt für Woche 96, als drei Patienten eine Abnahme bei den RGI-C-Scores aufwiesen. Zwei der drei Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 96 als Non-Responder bewertet wurden, wurden zum Zeitpunkt Woche 120 als Responder eingestuft. Ein Patient, der in Woche 96 als Responder eingestuft wurde, war zum Zeitpunkt Woche 120 ein Non-Responder.

Rickets severity scale (RSS) im Zeitverlauf

Der mittlere (mediane) RSS-Score zum Zeitpunkt Baseline betrug 5,33 (4,50) und deutet auf eine moderate Rachitis hin, was mit der zugrunde liegenden Diagnose HPP einhergeht. Die Größenordnung der durchschnittlichen Veränderungen von der Baseline tendiert im Zeitverlauf zuzunehmen. Dies steht im Einklang mit den oben berichteten Ergebnissen zu den RGI-C-Scores, was darauf hindeutet, dass die Verbesserungen unter fortlaufender AA-Therapie weiter zunehmen werden.

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. 15 Patienten (15/28; 15,6%) wiesen Zahnausfälle bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse auf, mit einer durchschnittlichen Gesamtzahl verlorener Zähne von 2,4 (Spanne = 1 bis 7). (102)

ENB-006-09/ENB-008-10**Primäre Wirksamkeitsanalyse**

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt dieser Studie war die Veränderung der Rachitis-Schwere auf radiographischen Aufnahmen des Skeletts von Baseline bis Woche 24, gemessen mit der RGI-C-Skala. Wie Tabelle 4-97 zeigt, konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere zum Zeitpunkt Woche 24 im Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe beobachtet werden ($p = 0,0007$). Die Ergebnisse in Woche 24 waren in beiden AA-Dosierungsgruppen ähnlich. (53)

Innerhalb der kombinierten AA-Behandlungsgruppe erzielte die Mehrheit der Patienten (9/13; 69%) RGI-C-Scores von +2 oder besser, was mit einer „deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ gleichzusetzen ist. Statistisch signifikante Verbesserungen in der Rachitis-Schwere im Vergleich zur Baseline konnten bei den mit AA behandelten Patienten schon in Woche 6 beobachtet werden ($p < 0,0001$). Die Verbesserungen konnten im Zeitverlauf aufrechterhalten werden. Im Gegensatz dazu lag der mediane RGI-C-Score für die historische Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Woche 24 bei 0, was keine Veränderung der Rachitis bedeutet. Für die Woche 24-Auswertung lag die Differenz zwischen den Röntgenbild Paaren für die historischen Kontrollpatienten bei 69,5 Wochen (Bereich 40,1 bis 109,9) (siehe Tabelle 4-97).

Tabelle 4-97: RGI-C-Scores in Woche 24 - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10)

Variable	Historische Kontrollen ^a (N=16)	Asfotase alfa 2 mg/kg/3x (N=6)	Asfotase alfa 3 mg/kg/3x (N=7)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)
RGI-C Score				
Median	0,00	2,00	2,00	2,00
Min, Max	-1,3; +2,0	1,0; 2,3	0,0; 2,3	0,0; +2,3
p-Wert ^b	-	0,0057	0,0077	0,0007
Schätzer ^c	-	--	--	+1,67
95% CI	-	--	--	(1,00; 2,33)
<p>Abkürzungen: MW: Mittelwert; CI = Konfidenzintervall; Min = Minimum; Max = Maximum; RGI-C=radiographic global impression of change.</p> <p>Anmerkung: Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden. Patienten ohne Post-Baseline Auswertungen wurden imputiert, als hätten sie keine Veränderung gehabt. 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.</p> <p>a: Die mediane Differenz zwischen den Röntgenbild Paaren für die historischen Kontrollpatienten lag bei 69,5 Wochen (Bereich 40,1 bis 109,9). Siehe hierzu auch Tabelle 14.2.1.20.1 des CSR.</p> <p>b: Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test vergleicht den medianen RGI-C-Score der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe.</p> <p>c: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der gepoolten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe.</p> <p>Quelle: (53)</p>				

Wie in Tabelle 4-98 ausgeführt, konnten die statistisch signifikanten Verbesserungen der Rachitis-Schwere, die bei mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu den historischen Kontrollen zum Zeitpunkt Woche 24 beobachtet werden konnten, in den Wochen 48 und 96 aufrechterhalten werden. Die medianen RGI-C-Scores lagen bei der AA-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt Woche 48 und Woche 96 bei 1,67 bzw. 2,0, was für eine „deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“ spricht. Die Mehrheit der Patienten erreichte RGI-C-Scores von 1 oder höher. Der mediane RGI-C-Score für die historische Kontrollgruppe lag hingegen zu den Zeitpunkten Woche 24 und 96 bei 0.

Tabelle 4-98: RGI-C-Scores im Zeitverlauf - FA-Set (ENB-006-08 / ENB-008-10)

Variable	Woche 24 ^f		Woche 48 ^g		Woche 96 ^h	
	Hist. Kontrollen ^a (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)	Hist. Kontrollen ^b (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)	Hist. Kontrollen ^c (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)
RGI-C Score						
Median	0,00	2,00	0,33	1,67	0,00	2,00
Min, Max	-1,3; 2,0	0,0; 2,3	-1,3; 2,0	0,0; 2,3	-1,0; 2,0	0,0; 2,3
p-Wert ^d	--	0,0007	--	0,0015	--	0,0011
Schätzer ^e	--	1,67	--	1,33	--	1,67
95% CI	--	(1,00; 2,33)	--	(0,67; 2,00)	--	(1,00; 2,33)
<p>Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; RGI-C: radiographic global impression of change.</p> <p>a: Mediane Differenz (Wochen) zwischen den RGI-C-Röntgenbild-Paaren für Woche 24 in der historischen Kontrollgruppe = 69,50.</p> <p>b: Mediane Differenz (Wochen) zwischen den RGI-C-Röntgenbild-Paaren für Woche 48 in der historischen Kontrollgruppe = 69,50.</p> <p>c: Mediane Differenz (Wochen) zwischen den RGI-C-Röntgenbild-Paaren für Woche 96 in der historischen Kontrollgruppe = 103,71.</p> <p>d: Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test vergleicht den medianen RGI-C-Score der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe.</p> <p>e: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der gepoolten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe.</p> <p>f: Die letzte verfügbare Auswertung vor dem Zeitpunkt Woche 24 wird verwendet, um fehlende Woche 24 Daten zu ersetzen.</p> <p>g: Die letzte verfügbare Auswertung vor dem Zeitpunkt Woche 48 wird verwendet, um fehlende Woche 48 Daten zu ersetzen</p> <p>h: Die letzte verfügbare Auswertung vor dem Zeitpunkt Woche 96 wird verwendet, um fehlende Woche 96 Daten zu ersetzen</p> <p>Quelle: (53)</p>						

Konsistent mit der oben dargestellten primären Wirksamkeitsanalyse, wurden neun von 13 (69,2%) der AA-Patienten zum Zeitpunkt Woche 24 als Responder angesehen, im Vergleich zu einem von 16 Patienten (6,3%) aus den historischen Kontrollen (p=0,0010).

Sekundäre und explorative Wirksamkeitsanalysen

Tabelle 4-99: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte-Analyse (ENB-006-09 / ENB-008-010)

	Alle mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=13)					
Endpunkt / Parameter ^b	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
RGI-C^{a,b}						
n	12	12	12	12	12	11
MW (SD)	1,56 (0,656)	1,94 (0,372)	1,78 (0,296)	2,03 (0,460)	1,83 (0,461)	1,94 (0,534)
Median	1,83	2,00	1,67	2,00	2,00	2,00
(Min, Max)	0,3; 2,3	1,0; 2,3	1,3; 2,3	1,0; 2,7	1,0; 2,3	0,7; 2,7
95% CI	1,26; 1,85	1,65; 2,24	1,48; 2,07	1,73; 2,32	1,54; 2,13	1,66; 2,26
p-Wert ^c	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0010
RGI-C Responder Analyse						
n	12	12	12	12	12	11
Responder, n (%)	6 (50,0)	9 (75,0)	5 (41,7)	9 (75,0)	9 (75,0)	9 (81,8)
Gesamt- BMC (g): CFB^d						
n		12		12	12	10
MW (SD)		81,64 (36,678)		223,80 (140,033)	298,49 (170,898)	424,99 (199,505)
Median	--	68,26	--	211,67	285,35	431,89
Min, Max		41,8; 167,7		-19,3; 568,7	-24,6; 700,0	47,3; 838,2
p- Wert ^e		<0,0001		0,0002	<0,0001	<0,0001
<p>Abkürzungen: CFB: Change from baseline; BMC: Bone mineral content; DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry; PRP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period; BMC: Bone mineral content.</p> <p>a: RGI-C Scores bei jeder Visite</p> <p>b: Jeder Visitationszeitpunkt 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>c: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test</p> <p>d: Baseline ist definiert als der letzte Wert an oder vor dem Datum der ersten AA-Dosis in Studie ENB-006-09.</p> <p>e: p-Wert testet, ob der Durchschnitt zu jeder Visite 0 ist, basierend auf einem t-Test.</p> <p>Quelle: (53)</p>						

Tabelle 4-100: Veränderung der RSS-Score von der Baseline im Zeitverlauf und Vergleich mit historischen Kontrollen - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10)

Variable	Woche 24		Woche 48		Woche 96	
	Historische Kontrollen (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)	Historische Kontrollen (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)	Historische Kontrollen (N=16)	Asfotase alfa kombiniert (N=13)
RSS Baseline						
n	16	12	16	12	15	12
MW (SD)	1,44 (0,964)	2,75 (1,390)	1,44 (0,964)	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 Veränderung zur Baseline						
n	16	12	16	12	15	12
MW (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
Vergleich zur historischen Kontrollgruppe						
p-Wert ^b	--	0,0008	--	0,0070	--	0,0025
Schätzer ^c	--	-1,50	--	-1,50	--	-2,00
95% CI ³	--	(-2,00; -1,00)	--	(-2,00; -0,50)	--	(-2,50; -1,00)
<p>Abkürzungen: MW: Mittelwert; CI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; RSS= Rickets Severity Scale; SD = Standardabweichung.</p> <p>a: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht</p> <p>b: p-Wert basiert auf dem Wilcoxon Rangsummen-Test, der die gepoolte Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe vergleicht.</p> <p>c: Schätzer und Konfidenzintervall nach Moses basieren auf dem Hodges-Lehmann-Sen Verfahren für eine Verschiebung der Verteilung zwischen der gepoolten Behandlungsgruppe und historischen Kontrollgruppe</p> <p>Quelle: (53)</p>						

Tabelle 4-101: Veränderungen in ausgewählten histomorphometrischen Parametern der transiliakalen Beckenkammbiopsie: Veränderungen von Baseline bis Woche 24 - FA-Set (ENB-006-09 / ENB-008-10)

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung von Baseline
Osteoid-Dicke (µm)				
Rohwerte	N	13	12	12
	MW (SD)	13,386 (3,2525)	9,283 (4,6567)	-3,858 (4,2784)
	Median	14,000	7,700	-5,450
	Min, Max	7,70; 18,50	5,80; 22,40	-9,20; 7,10
	p-Wert ^a	--	--	0,0097
% des gesunden Durchschnitts ^b	n	13	12	12
	MW (SD)	221,78 (55,717)	152,88 (82,083)	-64,34 (72,924)
	Median	237,30	123,25	-84,60
	Min, Max	114,9; 313,6	86,6; 386,2	-156,0; 122,4
	p-Wert ^a	--	--	0,0109
Osteoidvolumen / Knochenvolumen (%)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mean (SD)	13,753 (7,2277)	8,092 (6,7268)	-4,225 (7,5582)
	Median	13,900	5,750	-3,250
	Min, Max	5,60; 30,98	3,00; 28,10	-15,50; 14,20
	p-Wert ^a	--	--	0,0789
% des gesunden Durchschnitts ^b	n	13	12	12
	Mean (SD)	505,45 (281,723)	284,48 (169,103)	-165,29 (239,073)
	Median	440,80	271,25	-131,90
	Min, Max	183,9; 1173,6	105,8; 707,8	-587,1; 357,7
	p-Wert ¹	--	--	0,0355
Mineralisierungszeit (Tage)				
Rohwerte	n	13	12	12
	Mean (SD)	150,432 (247,7267)	103,850 (205,1273)	20,392 (208,9814)
	Median	87,200	37,750	-15,800
	Min, Max	24,60; 954,12	16,50; 750,40	-167,10; 663,20
	p-Wert ^a	--	--	0,7417
% des gesunden Durchschnitts ^b	n	13	12	12
	MW (SD)	1.048,12 (1763,361)	658,19 (1221,107)	86,63 (1276,749)
	Median	531,70	250,85	-110,00
	Min, Max	147,3; 6766,8	117,0; 4493,4	-1.185,1; 3971,2
	p-Wert ¹	--	--	0,8185

Parameter	Statistik	Baseline	Woche 24	Veränderung von Baseline
Abkürzungen: Min; Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; SD = Standardabweichung. a: Der p-Wert testet, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht basierend auf einem t-Test. b: Prozent des gesunden Durchschnitts wird als (beobachteter Wert/gesunder Durchschnitt)*100 berechnet; die Werte für den gesunden Durchschnitt wurden von Glorieux 2000 bezogen. (73)				

RGI-C zu jeder Visite

Wie aus Tabelle 4-101 hervorgeht, zeigen die medianen RGI-C-Scores signifikante Verbesserungen in der Rachitis-Schwere, was im Zeitverlauf aufrechterhalten werden konnte.

Veränderungen der RSS-Score im Vergleich zur Baseline

Im Einklang mit den RGI-C-ergebnissen, nahmen die RSS-Scores im Zeitverlauf ab. Die mediane Veränderung zur Baseline war zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu den beobachteten Werten der historischen Kontrollgruppe statistisch signifikant (Tabelle 4-101).

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Die Auswertung der transiliakalen Beckenkammbiopsie-Proben zeigte eine signifikant verbesserte Knochenmineralisierung nach 24 Wochen AA-Behandlung. Mineralisierungskennzahlen inklusive Osteoid-Dicke und Osteoidvolumen / Knochenvolumen wurden zum Zeitpunkt Baseline ausgewertet (> 200% des gesunden Durchschnitts). Alle Proben erfüllten die Bedingungen einer Osteomalazie. Wie aus der Tabelle 4-101 hervorgeht, ging die Osteoid-Dicke unter der AA-Therapie nach 24 Wochen Behandlung signifikant von 13,4 auf 9,3 µm zurück. Dies deutet auf einen „Ersatz“ der unmineralisierten Matrix durch mineralisierte Matrix hin. Diese Entwicklung wurde von einem Rückgang des Osteoidvolumens pro Knochenvolumen begleitet, welches das Produkt aus Osteoid-Dicke und Osteoid-Oberfläche pro Knochenoberfläche repräsentiert. Die durchschnittliche Verzögerungszeit der Mineralisierung, die zum Zeitpunkt Baseline oberhalb des Durchschnittsbereichs lag, veränderte sich unter der Behandlung nicht merklich. (73) Dennoch hatten von zwölf Patienten, die über Post-Baseline-Ergebnisse verfügten (Woche 24), sieben (83%) einen Rückgang der Verzögerungszeit der Mineralisierung zu verzeichnen. Zwei Patienten (16,7%) hatten annähernd die gleichen Ergebnisse zur Baseline und Woche 24, bei zwei weiteren Patienten (16,7%) gab es einen Anstieg von < 20 Tagen. Bei einem Patienten (8,3%) handelte es sich um einen Ausreißer.

DEXA

Wie der Tabelle 4-101 zu entnehmen ist, zeigte der Mineralgehalt des gesamten Körper (BMC) (g) eine signifikante Zunahme bei jedem Visitationszeitpunkt verglichen mit den Baseline-Werten. Im Einklang mit einer systemischen Zunahme der Mineralisierung des Skeletts, konnte innerhalb von Gruppenvergleichen zu jedem Visitationszeitpunkt im Vergleich zu den Baseline-Werten ein signifikanter Anstieg des durchschnittlichen Mineralgehaltes des Körpers gezeigt werden.

ENB-009-10**Primäre Wirksamkeitsanalyse**

Bei der Studie ENB-009-10 handelte es sich für die ersten 24 Behandlungswochen um eine randomisierte Studie, so dass die Daten für diese Periode im Abschnitt 4.3.1 präsentiert werden (Primary Treatment Period).

Sekundäre und explorative Wirksamkeitsanalyse – Post-24-Wochen der AA-Behandlung

Alle randomisierten Gruppen der PTP wurden in einer Behandlungsgruppe mit 3,5mg/kg/Woche für die Dauer von 24 Wochen zusammengeschlossen. Nachdem dieser Zeitraum abgeschlossen war, wurden die Patienten auf 6mg/kg/Woche umgestellt. Die Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe der PTP (initiale 24 Wochen der Studie) erhielten somit bis zu Fertigstellung des Interimreports 48 Wochen lang eine AA-Behandlung, während alle anderen Patienten eine Behandlung über 96 Wochen erhielten.

Transiliakale Beckenkammbiopsie

Veränderungen in den histomorphometrischen Parametern, die für die Bewertung der Knochenmineralisierung relevant sind, wurden nach 48 Behandlungswochen mit den Veränderungen bei den Kontrollpatienten nach 24 Wochen verglichen. Der Unterschied in den Beobachtungszeiträumen zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe ist dem Studiendesign geschuldet, d.h. die Kontrollpatienten wechselten nach der 24-Wochen Visite in die aktive Behandlungsgruppe. Die beiden AA-Behandlungsarme unterschieden sich nur binnen der ersten 24 Wochen der Studie in der Dosierung (0,3mg/kg/Tag vs. 0,5mg/kg/Tag). Nach der 24-Wochen Visite bis zur Woche 48 waren die Patienten auf einem 0,5mg/kg/Tag Dosisregime, das einen Vergleich zwischen den kombinierten AA-Behandlungsgruppen und der unbehandelten Kontrollgruppe erlaubte. Vier Patienten hatten an einer früheren Studie von AA teilgenommen und ihre Baseline-Ergebnisse der Knochenbiopsie von dieser Studie wurden für die vorliegende Analyse herangezogen.

Das durchschnittliche Osteoid-Volumen pro Knochenvolumen in % (SD) betrug zur Baseline in der 0,5mg/kg/Tag-AA-Gruppe 6,549 (3,4848) und ging in Woche 48 auf 3,704 (2,1770) zurück. Die 0,5mg/kg/Tag-AA-Gruppe hatte die größte durchschnittliche Veränderung zur Baseline nach 48 Behandlungswochen (MW [SD]: -2,845 [2,3769]) im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,200 [4,7679]). Die kombinierte AA-Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls einen Rückgang der unmineralisierten Knochen (0,816 [3,4434]). Die 0,3mg/kg/Tag-AA-Gruppe zeigte keine Verbesserungen verglichen mit der Kontrollgruppe für diesen Parameter (Tabelle 4-102).

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

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

Baseline beobachtet werden als in der unbehandelten Kontrollgruppe (-1,132 μm [6,0884]). Dies deutet auf eine verbesserte Knochenmineralisierung unter der Behandlung mit AA hin.

Die 0,3mg/kg-Gruppe zeigte zum Zeitpunkt Woche 48 geringe Veränderungen zur Baseline in Bezug auf die Osteoid-Dicke (mittlere [SD] Veränderung zur Baseline -0,013 μm [3,6333]). Bei einem Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe wurde eine starke Zunahme der Osteoid-Dicke (Baseline: 14,812492 μm ; Woche 24: 25,360587 μm) über 24 Wochen beobachtet (Tabelle 4-102).

Tabelle 4-102: Veränderungen zur Baseline im Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%) und Osteoid-Dicke (μm) - FA-Set (ENB-009-10)

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

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum

Anmerkung: Aufgrund des Studiendesigns bezieht sich die Veränderung zur Baseline für die unbehandelte Kontrollgruppe auf Woche 24 und für die beiden AA-Gruppen auf Woche 48.

a: Baseline ist definiert als der letzte Wert an oder vor dem Datum der Baseline – Visite für die Kontrollgruppe bzw. als der letzte Wert an oder vor dem Datum der ersten AA-Dosis für die beiden Behandlungsgruppen.

Quelle: (95)

Veränderung der BMD gemessen mit DEXA

Es wurde eine Re-Analyse aller Lendenwirbelsäulen- und Gesamtskelett-BMD-Daten für Patienten ≥ 18 Jahren durchgeführt, wobei zwei Fehler in den DEXA-Baseline-Werten korrigiert wurden. (95) Bei der Lendenwirbelsäule konnte keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den behandelten Patienten und den unbehandelten Kontrollpatienten zum Zeitpunkt Woche 24 festgestellt werden. Dennoch zeigten die Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe geringe, aber statistisch signifikante (das 95% Konfidenzintervall für die Veränderung enthielt keine 0) Verbesserungen in der Lendenwirbelsäulen-BMD nach 24 Wochen (mittlere Veränderung [SD] von der Baseline = 0,0312 [0,02137]), 48 Wochen (mittlere Veränderung [SD] von der Baseline = 0,0820 [0,05232]) und 96 Wochen (mittlere Veränderung [SD] von der Baseline = 0,0473 [0,04698]) der Exposition. Hinsichtlich der Gesamtkörper-BMD konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten und unbehandelten Patienten festgestellt werden, noch gab es signifikante Verbesserungen in der Gesamtkörper-BMD bei den behandelten Patienten im Zeitverlauf. (95)

RGI-C

Insgesamt wurden sechs adoleszente Patienten mit dem RGI-C ausgewertet. Patienten mit einem radiographischen Nachweis spezieller Knochenabnormalitäten zum Zeitpunkt Baseline zeigten geringe Verbesserungen im Zeitverlauf der Behandlung. (95)

RSS

Insgesamt wurden drei adoleszente Patienten, die während der PTP in der unbehandelten Kontrollgruppe waren und dann in der ETP mit AA behandelt wurden, mit der RSS beurteilt. Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline einen radiographischen Nachweis einer Rachitis lieferten, zeigten geringe Verbesserungen in den RSS-Ergebnissen im Zeitverlauf nach der Behandlung mit AA (eingeleitet nach der Auswertung in Woche 24) mit anhaltenden Verbesserungen im weiteren Verlauf der Behandlung. (95)

ALX-HPP-502

Primäre Wirksamkeitsmessungen

Radiographische Veränderungen in den Skelettmanifestationen der HPP

Bei den radiographischen Aufnahmen des Skeletts, die für die eingeschriebenen Patienten gesammelt wurden, lag die mittlere (Min; Max) Anzahl auswertbarer Röntgenbild-Paare 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 Röntgenbild-Paaren (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 > 2 fortentwickelt hatte, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ebenso wurde ein Patient im Tanner-Stadium ≤ 2 eingestuft bis ein Tanner-Stadium von ≥ 3 berichtet wurde.

Geringe bis gar keine Verbesserungen in der Rachitis-Schwere wurden in der Gruppe der 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 mediane RGI-C wurde in den Monaten 6 und 18 berichtet). Bei der letzten Auswertung lag der durchschnittliche RGI-C-Score bei 0,34 mit einem medianen Score 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 < 1 bei der letzten Beurteilung war (zwischen „keine Veränderung“ und „minimale Rückbildung der Rachitis“). Sechs Patienten (18,8%) hatten einen RGI-C-Score von -1 bis > 0 (zwischen „minimale Verschlechterung“ und „keine Veränderung“). Jeweils ein Patient (3,1%) wies einen RGI-C-Score von -2 bis < -1 (zwischen „minimale Verschlechterung“ bis „mittelstarke Verschlechterung“) bzw. -3 bis < 2 (zwischen „mittelstarke Verschlechterung“ bis „starke Verschlechterung“) auf. Von den Patienten, die RGI-C-Scores ≥ 1 bei der letzten Bewertung aufwiesen (11/32), hatte die Mehrheit (9 Patienten) einen Wert von 1 bis < 2 (zwischen „minimale Rückbildung“ und „deutliche Rückbildung“), die verbleibenden zwei Patienten hatten einen RGI-C-Score von 2 bis < 3 (zwischen „deutliche Rückbildung“ und „fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP-assoziierten Rachitis“). Tabelle 4-103 fasst die RGI-C-Scores im Zeitverlauf zusammen.

Tabelle 4-103: Radiographic Global Impression of Change für die eingeschlossenen Patienten (ALX-HPP-502)

Statistik	Monat 12 ^a	Monat 24 ^a	Monat 36 ^a	Monat 48 ^a	Monat 72 ^a	Letzte Beurteilung ^a
N*	8	13	9	11	6	32
MW (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
P-Wert ^b	1,0000	0,0386	0,1250	0,1797	0,6250	0,0755
RGI-C Scores						
-3 bis < -2	0 (0,0)	0 (,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
-2 bis < -1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
-1 bis < 0	2 (25,0)	2 (15,4)	1 (11,1)	2 (18,2)	1 (16,7)	6 (18,8)
0 bis < 1	5 (62,5)	7 (53,8)	4 (44,4)	5 (45,5)	4 (66,7)	13 (40,6)
1 bis < 2	0 (0,0)	3 (23,1)	4 (44,4)	3 (27,3)	1 (16,7)	9 (28,1)
2 bis < 3	1 (12,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2 (6,3)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; RGI C: Radiographic Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert</p> <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 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> <p>Quelle: (39)</p>						

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 4-103 dargestellt sind. (39)

Die Mehrheit der Patienten wies keine Veränderung oder eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline (durch Scores von 1 bis inkl. 0 wiedergespiegelt) in den im Folgenden benannten radiographischen Parametern, die in den Hände / Handgelenke 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. (39)

RSS

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 4-104 sind die RSS-Scores sowie die Veränderungen der RSS im Zeitverlauf im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Tabelle 4-104: RSS für eingeschlossene Patienten (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
MW (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)							
n	nicht zutreffend	6	9	7	9	6	26
MW (SD)	nicht zutreffend	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	nicht zutreffend	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	nicht zutreffend	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	nicht zutreffend	1,0000	1,0000	0,5000	0,3750	1,0000	0,4545
<p>Abkürzungen: Max: maximum; Min = Minimum; RSS = Rickets Severity Scale; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>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)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Quelle: (39)</p>							

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 abstrahiert 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 metaphysären Ausfransen und der Becherung zu beiden Zeitpunkten. Die Veränderung von der Baseline bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung war nicht signifikant unterschiedlich von 0 ($p=0,6250$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war (siehe auch Abschnitt 4.3.2.2.2) und eine genetische Erkrankung vorliegt, 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.

4.3.2.3.2.2.1.5 Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität

Studie	Operationalisierung
Studie	Operationalisierung des 6-Minuten Lauftest (6MWT)
ENB-006-09 ENB-008-10	Patienten beendeten den 6MWT zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten. Die Ergebnisse des 6MWT wurden zentral berechnet.
ENB-009-10	Patienten beendeten den 6MWT zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten. Die Ergebnisse des 6MWT wurden zentral berechnet.
Studie	Operationalisierung des Funktions/ Entwicklungs Assessments – Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III), Peabody Developmental Motor Scales (PDMS), Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition (BOT-2)
ENB-002-08 ENB-003-08	Patienten wurden mit einem geeigneten Verfahren (entweder BSID-III, PDMS oder BOT-2) zu Studienbeginn und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten beurteilt. Die Ergebnisse der Bewertung wurden zentral berechnet.
ENB-010-10	Patienten wurden mit einem geeigneten Verfahren (entweder BSID-III, PDMS oder BOT-2) zu Studienbeginn und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten beurteilt. Die Ergebnisse der Bewertung wurden zentral berechnet.
ENB-006-09 ENB-008-10	Patienten beendeten das BOT-2 zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden zentral berechnet.
ENB-009-10	Patienten beendeten das BOT-2 zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten. Die Ergebnisse wurden zentral berechnet.
Studie	Operationalisierung der Dynamometrie (HHD)
ENB-006-09 ENB-008-10	HHD wurde zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten von einem Physiotherapeuten (oder einem lokalen Äquivalent) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zentral berechnet.
ENB-009-10	HHD wurde zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline und bei Bedarf zu Post-Baseline-Zeitpunkten von einem Physiotherapeuten (oder einem lokalen Äquivalent) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zentral berechnet.
Studie	Operationalisierung von Veränderungen der Gehfähigkeit (MPOMA-G and POMA-G)

ALX- HPP- 502s	Videos zurückliegender Zeitpunkte der Patienten, welche funktionale Aufgaben wie bspw. die Gehfähigkeit zeigen, wurden unabhängig voneinander von 3 pädiatrische Physiotherapeuten bewertet. Die Bewertungen wurden bezüglich Patient und Zeitpunkt verblindet durchgeführt und die Bewertung wurden nicht zwischen den Ärzten bekannt gemacht.
----------------------	---

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 inklusive der Studie ENB-009-10 ab der Woche 24 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

Die potentielle Wirkung von AA auf motorische und kognitive Funktionen wurde anhand weit verbreiteter, gut validierter und altersgerechter Instrumente evaluiert. Zum Einsatz kamen dabei der BSID-III sowie der PDMS-2 (für weiterführende Informationen zu den Instrumenten siehe Abschnitt 9.5.1.1.7). Die Entscheidung bezüglich des Einsatzes des jeweiligen Instruments wurde auf Basis des Alters des Patienten, der Funktionsfähigkeit und dem aktuellen physischen Zustand zum Bewertungszeitpunkt getroffen. Da das Alter zu Beginn der Studie zwischen <1 Monat und 39,5 Monaten variierte, wurde der BSID-III zu Beginn für alle Teilnehmer der Studie ENB-002-08 zu Evaluationszwecken eingesetzt. Während der Studie ENB-003-08, 4 wurde die Evaluation von 4 Patienten mit Erreichen eines Alters von 43 Monaten auf den PDMS-2 umgestellt.

Die Einschätzung gemäß BOT-2 wurde dem Zusatz 6 des ENB-003-08 Protokolls hinzugefügt, um Flexibilität hinsichtlich der Motorik-Testung für die Patienten zu ermöglichen, welche 72 Monate oder älter waren. Bis zum Endes des Beobachtungszeitraums dieses CSR erreichte jedoch kein Patient ein Alter, welches den Einsatz der BOT-2 Evaluation ermöglicht hätte. (101)

BSID-III

Zu Beginn der Studie hatten 9 von 11 Patienten (81,8%) einen „Gross Motor Scale Score“ von 1, wodurch von einer erheblichen Entwicklungsverzögerung im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ausgegangen werden muss (Der Mittelwert für die gesunde Vergleichsgruppe liegt bei 10 [3]).

Zwei Patienten der Baseline waren sehr jung und wiesen keine offensichtlichen grobmotorischen Defizite auf, wodurch sich Werte von 8 bzw. 9 bei der Motorik-Einschätzung und der sich in den ersten Folgeevaluationen abzeichnende, augenscheinliche „Niedergang“ erklären lassen.

Der BSID-III wurde bei 9 von 11 Patienten seriell eingesetzt. Alle 9 Patienten (100%) zeigten im Zeitverlauf Anstiege des „Gross Motor Age Equivalent Score“, was darauf hindeutet, dass während der Behandlung mit Asfotase alfa neue grobmotorische Fähigkeiten erworben wurden. Darüber hinaus stellte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (5 von 9, 56%) eine Steigerung des Scaled Scores im Zeitverlauf ein, die darauf hindeutet, dass das Hinzugewinnen von neuen Fähigkeiten schneller vollzogen wurde als bei der gesunden, altersäquivalenten Vergleichsgruppe. Zwei Patienten erreichten Gross Motor Scale Scores innerhalb 1 SD des normalen Referenzmittelwertes, wodurch diese sich im Norm-Bereich der gesunden, altersgleichen Vergleichsgruppe verorten lassen. Von den 4 Patienten, welche keine Steigerung des Scores verzeichnen konnten, hatten zwei – zum Teil bedingt durch ihr sehr junges Alter – bereits hohe Werte zu Beginn der Studie bzw. während des ersten Assessments. Für die übrigen 2 Patienten wurden keine Werte über Woche 48 und Woche 24 hinaus erhoben, da diese zu diesen Zeitpunkten die Altersgrenze für den Test überschritten hatten.

Sowohl hinsichtlich der Subskalen zu Feinmotorik und kognitiven Fähigkeiten erreichten die meisten Patienten (9 von 11, 81,8% bzw. 7 von 11, 63,6%) zu Studienbeginn bzw. bei der ersten Einschätzung einen Wert von mindestens 1 SD unter dem normalen Mittelwert. Allerdings war die Beeinträchtigung bezüglich dieser Parameter nicht so ausgeprägt wie im Kontext der Grobmotorik. Alle 9 Patienten mit seriellen Assessments konnten im Zeitverlauf Steigerungen des Age Equivalent Scores verzeichnen, wodurch von einem Hinzugewinnen von feinmotorischen und kognitiven Fähigkeiten während der Behandlung ausgegangen werden kann. Zudem konnten mehr als die Hälfte (5 von 9 oder 56%) Steigerungsraten im Zeitverlauf vorweisen, die eine schnellere Aneignung neuer Fähigkeiten als die gesunde altersäquivalente Vergleichsgruppe darstellen. (101)

PDMS-2

Da der PDMS-2 für Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten eingesetzt wurde, wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums lediglich 4 Patienten mit diesem Instrument evaluiert, da nur diese das angezeigte Alter erreichten. Zwei der Patienten wurden lediglich einmal mit dem Instrument bewertet, einmal in Woche 192 und einmal in Woche 168. Bei beiden Patienten wiesen sowohl der Locomotion Standard Score (6 sowie 5) als auch der Age Equivalent Score auf eine verzögerte Entwicklung hin. Bei zwei anderen Patienten wurde seriell der PDMS-2 in Woche 72, 96, und 120 bzw. im anderen Fall in

Woche 72, 120, und 144 durchgeführt. Obwohl auch hier der Locomotion Standard Score als auch der Age Equivalent Score auf eine unterdurchschnittliche Funktionsfähigkeit hinwiesen, zeigten beide Patienten einen fortlaufenden Erwerb motorischer Fähigkeiten und ein Ansteigen des Standard Scores in einem Maße, welches die zu erwartende Rate des Fähigkeitenerwerbs in einer altersgleichen Vergleichsgruppe überstieg. (101)

Skelettentwicklung

Acht der 11 (72.7%) Patienten in Studie ENB-002-08 wurden hinsichtlich ihres Knochenalters eingestuft. Die Zeitpunkte dieses Assessments waren neben der Baseline Woche 12 oder Woche 24. Mit Ausnahme eines Falles war das Alter aller eingestuften Knochen zum Analysezeitpunkt jünger als das tatsächliche Alter der Patienten. (101)

ENB-010-10

Motorische und kognitive Fähigkeiten

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, der 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: Bei 23 von 25 Patienten (92%) konnten mithilfe des BSID-III oder des PDMS-2 zu Beginn der Studie signifikante Verzögerungen bezüglich der grobmotorischen Fähigkeiten dargelegt werden, was >1 SD über dem normalen Mittelwert definiert wurde. (102)

BSID-III

Zur Baseline hatten bis auf 2 Ausnahmen alle Patienten Scaled Scores von ≤ 2 im Gross Motor Subtest, was gleichzusetzen ist mit einer erheblichen Verzögerung bei den grobmotorischen Fähigkeiten. Der normale Mittelwert [SD] für den individuellen BSID-III Subtest ist 10, wodurch ein Wert von 2 mehr als 2 SDs unter dem normalen Mittelwert liegt). Ein Patient erreichte einen Scaled Score von 6 und ein weiterer einen von 3; Diese Werte lagen mindestens 1 SD unter dem normalen Mittelwert, wodurch festgestellt werden kann, dass alle Patienten mit BSID-III Ergebnissen zum Zeitpunkt des Studienbeginns signifikante Verzögerungen bezüglich ihrer grobmotorischen Fähigkeiten zeigten. Eine Mehrheit der Patienten verzeichnete darüber hinaus bei kognitiven und feinmotorischen Fähigkeiten einen Wert während des ersten Assessments, der mindestens 1 SD unter dem normalen Mittelwert liegt. Während die Scaled Scores in der Regel während des Studienzeitraums stagnierten, konnte eine Mehrheit der Patienten messbare Verbesserungen hinsichtlich des Age Equivalent Scores bei allen drei Tests erreichen, woraus sich schlussfolgern lässt, dass neue grob- und feinmotorische sowie kognitive Fähigkeiten während des Behandlungszeitraums erworben werden konnten. (102)

PDMS-2

Der PDMS-2 wurde seriell bei 11 Patienten eingesetzt, davon 2, welche ebenfalls mit dem BSID-III eingestuft wurden. Mit Ausnahme von 2 Patienten wiesen bei Baseline einen Standard Score von ≤ 5 bei dem Bewegungs Subtest auf, was auf eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit hinweist, da der normale Mittelwert (SD) für diesen Subtest gleich 10 ist. (3).

Bei wiederholten Assessments stiegen die Standard Scores aller Patienten leicht, was auf einen raschen Erwerb von Fähigkeiten hindeutet, bzw. auf eine quantitativ größere Anzahl als üblicherweise im gegebenen Zeitfenster für Bewegungsfähigkeiten zu erwarten wäre. Konsistent zu diesen Ergebnissen zeigten eine Mehrheit an Patienten messbare Verbesserungen beim Age Equivalent Score dieses Subtests, was im Laufe der Zeit den Erwerb neuer motorischer Fähigkeiten wie Krabbeln bzw. Laufen anzeigt. (102)

BOT-2

Gegeben der Altersrestriktionen des Tests (Patienten zwischen 4 und 21 Jahren) wurde der serielle Einsatz bei 5 Patienten durchgeführt, welche die angegebene Altersspanne im Verlauf der Studie erreichten. Alle diese Patienten wurden zuvor auch mit dem PDMS-2 getestet und zeigten, nach Beendigung aller altersangezeigter Tests bzw. vor der Überführung in den BOT-2, bei diesem signifikante Verbesserungen. Zugleich wird hier deutlich, dass bei keinem der Studienteilnehmer zu Beginn ein BOT-2 Assessment durchgeführt wurde. Für 2 der 5 Patienten liegen Daten einmal für die Wochen 96 und 120 sowie einmal für Woche 120 vor. Aus diesem Grund lassen sich motorische Zugewinne während der fortlaufenden Behandlung mit AA hier nicht abbilden. Zwei weitere Patienten wurden mit dem BOT-2 erstmalig in Woche 48 getestet, während ein weiterer die erste Einstufung mit diesem Instrument in Woche 60 erhielt.

Bei der ersten Begutachtung in Woche 48 hatten 2 Patienten Age-Equivalent Scores bei Laufgeschwindigkeit und Agilität von 3 und 5, wovon sich eine eingeschränkte Funktionalität dieser Dimensionen ableiten lässt (normaler Mittelwert (SD) bei 15). Bis Woche 72 erhöhten sich diese Werte auf 4 bzw. 7. Dieser Anstieg weist auf einen schnelleren Erwerb neuer Fähigkeiten als bei einer altersgleichen Vergleichsgruppe hin. Ein weiterer Patient erreichte bei der ersten Anwendung des Tests einen Laufgeschwindigkeits- und Agilitäts-Subtest Scaled Score von 16 (Woche 60) und wies somit keine Beeinträchtigung auf. Dieser Patient konnte bei Woche 72 das Fähigkeitenniveau mit einem Wert von 17 halten und zeigte des Weiteren mit einem Scale Score von 21 eine Verbesserung im Kontext des Age Equivalent Scores in Woche 120. Zusätzlich erreichten diese 3 Patienten bei dem Stärke Subtest Werte ≥ 13 bei ihrer ersten Einstufung, was eine normale Funktionsfähigkeit indiziert, da der normale Mittelwert (SD) bei 15 liegt. All diese Patienten zeigten verbesserte Age Equivalent Scores mit Erreichen von Woche 72, während die Scaled Scores innerhalb oder über 1 SD des normalen Mittelwerts verblieben, was ein wirksames Ansprechen im Kontext eines Zugewinns an Stärke andeutet.

ENB-006-09 / ENB-008-10*6MWT*

Tabelle 4-106 zeigt die Veränderung ausgehend von der Baseline bezüglich 6MWT Ergebnissen, operationalisiert in der tatsächlich zurückgelegten Laufstrecke. Es zeigt sich, dass die Laufstrecke mit der Zeit signifikant zunimmt.

Um nachprüfen zu können, ob die erhobenen Verbesserungen bezüglich der zurückgelegten Laufstrecke nicht auf Heranwachsen und Wachstum anstatt auf die Behandlung mit Asfotase alfa zurückzuführen sind, wurden alle 6MWT Ergebnisse in erwartbare Prozente (% predicted) umgerechnet; dies heißt, dass erhobene Werte prozentual im Vergleich zu gesunden Kindern dargestellt wurden, die hinsichtlich Geschlecht, Alter und Größe den Patienten entsprachen. Ausgehend von 59,1% stiegen die mittleren erwartbaren Prozente signifikant in Woche 24 auf 81,4%, in Woche 48 auf 84,2% und auf 82,8% in Woche 96 an. Zu bemerken ist hier, dass 9 Patienten zur Baseline erwartbare Prozente <80% hatten, was typischerweise als Untergrenze für gesunde, alters-, geschlechts- und größengleiche Peers angenommen wird. Alle benannten Patienten überschritten die 80% Schwelle während der Behandlung mit AA, was auf eine Normalisierung der ambulanten Kapazitäten unabhängig von Alter, Geschlecht und Größe hinweist.

Muskelkraft Assessment

Die Mehrzahl der mit AA behandelten Patienten erfuhren während des Studienverlaufs Verbesserungen bezüglich ihrer Muskelkraft, operationalisiert durch Hand-Held Dynamometry (HHD). Nahezu alle Parameter veränderten sich signifikant zum Ausgangswert bis Woche 12 und die erreichten Fortschritte konnten über die folgenden Begutachtungen beibehalten werden. Statistisch signifikante Steigerungen bei Zugkraft und durchschnittlicher Stärke (erhoben über Gewicht sowie durch erwartbare Prozente) wurden nach 24 Wochen der Behandlung auf bilateraler Ebene in der Kniebeuge- und Kniestreckmuskulatur sowie in den Hüftabduktoren und Beugemuskeln beobachtet. Zusätzlich konnten statistisch signifikante Steigerungen bei Zugkraft, durchschnittlicher Stärke sowie bezüglich der erwartbaren Prozente der Muskelkraft in den Hüftgelenken im Verlauf der Studie nachgewiesen werden. (53)

Entwicklung der Grobmotorik: BOT-2

Zu Beginn der Erhebung lag der mittlere Kraft- und Agilitätswert des Composite Standard Scores bei 27,38, was einem Prozentrang von 2,69 entspricht. Dies liegt mehr als 2 SDs unter dem Mittelwert für gesunde Altersgenossen, wodurch von einer stark unterdurchschnittlichen Leistungsfähigkeit gesprochen werden kann. Mit Woche 12 stieg der mittlere Composite Standard Score um 1 SD auf 35,1 (Prozentrang von 12,1) und bis Woche 144 konnte der mittlere Composite Standard Score auf 48,4 verbessert werden (Prozentrang von 44,4). Dabei muss berücksichtigt werden, dass sowohl die mittlere Erhöhung von Kraft und Agilität als auch die korrespondierende Prozenträge gemessen an der Veränderung zur Baseline statistische Signifikanz zu jedem Erhebungszeitpunkt zwischen Woche 12 und Woche 144 aufwiesen. (53)

Tabelle 4-106: Veränderung von 6MWT und BOT-2 gegenüber Baseline (ENB-006-09/ENB-008-10)

Vollständig mit AA behandeltes Sample (N=13)						
Endpunkt / Parameter ^a	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
6MWT						
Laufstrecke (m): CFB ^c						
n	11	11	11	11	11	10
MW (SD)	83,82 (43,051)	125,36 (65,896)	151,36 (56,694)	171,00 (57,138)	159,64 (62,394)	229,20 (100,955)
Median	76,00	124,00	161,00	151,00	180,00	194,00
Min; Max	29,0; 180,0	42,0; 230,0	69,0; 220,0	104,0; 279,0	49,0; 239,0	131,0; 464,0
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
BOT-2						
Kraft & Agilität CSS						
n	11	11	11	11	10	10
MW (SD)	35,09 (7,752)	38,09 (6,670)	38,64 (8,225)	43,18 (9,325)	40,30 (7,056)	44,80 (9,271)
Median	35,00	37,00	41,00	42,00	41,50	45,00
Min; Max	26,0; 52,0	28,0; 52,0	21,0; 48,0	25,0; 58,0	23,0; 48,0	31,0; 59,0
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; m: Meter; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.						
^a Jeder Visitationszeitpunkt 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.						
Quelle: (53)						

*ENB-006-09**6MWT*

Verbesserungen bei der 6MWT Wegstrecke konnten über den Zeitraum von 48 und 96 Wochen (Gesamtstudie) aufrechterhalten werden. Die Veränderung des Medians (range) zur Baseline nach 48 Wochen Behandlung (alle Patienten, n=18) betrug 48,5 Meter (-123, 197) und nach 96 Wochen (nur Asfotase alfa randomisierte Patienten, n=13) 61 Meter (-70, 217) (Tabelle 4-106).

Für jene Patienten (7 von 19), deren Baseline 6MWT sich zwischen 25 und 75% des erwartbaren Normalen bewegte, wurde eine post-hoc Subgruppenanalyse durchgeführt. In dieser Subgruppe zeigten Patienten der kombinierten AA Gruppe (n=6) eine mittlere Verbesserung zur Baseline von 37,5 Meter (range: 18, 157) bei Woche 24. Demgegenüber stand eine Verbesserung des 1 unbehandelten Patienten von 113 Metern. Nachdem alle 7

Patienten eine 48 wöchige Behandlung mit AA bekommen haben, wies die kombinierte Gruppe eine Verbesserung um 40 zur Baseline auf, was einen erwartbaren Prozentwert von 73,5% entspricht. (95)

Handheld Dynamometry (HHD)

Bei anhaltender Behandlung konnten durch HHD Verbesserungen der Kraft nachgewiesen werden. Zu bemerken ist, dass während der PTP beobachtete Verbesserungen bezüglich der Hüftabduktion bis Woche 96 der ETP aufrechterhalten werden konnten; mittlere Veränderungen zur Baseline betragen mit Woche 96 18,1 erwartbare Prozent (range: -14.0, 47.2). (95)

BOT-2

Deutliche Zugewinne bezüglich der BOT-2 Werte konnten nach 48 und 96 Behandlungswochen beobachtet werden, was eine kontinuierliche Zustandsverbesserung impliziert. Die Verbesserungen lassen sich auf Zugewinne über Zeit bei den Werten für Laufgeschwindigkeit und Agilität der behandelten Patienten zurückführen. Unterschiede bezüglich der Baseline der unbehandelten Kontrollgruppe sowie das Alter der Patientenpopulation und die Notwendigkeit für Hilfsmittel können zu der Variabilität der Werte des Shuttle Run Scores beigetragen haben. Stetige Verbesserungen im Zeitverlauf wurden auch im Weitsprung und bei Sit-ups während der Behandlung mit Asfotase alfa festgestellt. Ein allgemeiner Zugewinn an Kraft wurde für alle Subtest Items mit Ausnahme von Liegestützen festgestellt; orthopädische Fehlstellungen und Schmerzen im Zusammenhang mit Gewichtsbelastung schränkte vermutlich die Möglichkeit einer Durchführung von Push-ups für viele Patienten ein.

Die mittlere Veränderung (SD) zur Baseline in BOT-2 Geschwindigkeits-, Agilitäts- und Kraftwerte im Zeitverlauf sind in Tabelle 4-107 abgebildet.

Tabelle 4-107: Mittlere Veränderung (SD) zur Baseline in BOT-2 Laufgeschwindigkeit-, Agilitäts- und Kraftwerte im Zeitverlauf – Vollständiges Analyseset

Subtest Studienbesuch ^a	Kontrollgruppe (N=6)	Kombinierte Asfotase alfa Gruppe ^b (N=13 von 19)	
Geschwindigkeits und Agilitäts Subtest			
Shuttle Run (sec)			
Woche 12	-0,375 (1,2374)/n=2	0,635 (7,9947)	n=11
Woche 24 (PTP)	1,613 (4,8887)/n=3	-0,245 (8,4864)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	-1,051 (7,7988)	n=14
Woche 48	–	5,409 (63,7176)	n=16
Woche 96	–	0,705 (8,5721)	n=13
Seitlicher Schritt über Balken			
Woche 12	-0,3 (3,06)/n=3	4,3 (6,84)	n=12
Woche 24 (PTP)	-1,3 (2,89)/n=3	5,7 (6,44)	n=12
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	5,4 (5,79)	n=15
Woche 48	–	6,2 (5,70)	n=15
Woche 96	–	6,3 (7,70)	n=13
Einbeiniger Sprung auf der Stelle			
Woche 12	0,0 (0,00)/n=2	2,1 (5,03)	n=11
Woche 24 (PTP)	0,0 (0,00)/n=2	3,2 (6,19)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	2,7 (5,78)	n=13
Woche 48	–	2,8 (8,12)	n=11
Woche 96	–	6,6 (10,21)	n=10
Einbeiniger seitlicher Sprung			
Woche 12	0,0 (0,00)/n=2	0,9 (2,91)	n=11
Woche 24 (PTP)	0,0 (0,00)/n=2	1,0 (2,49)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	0,8 (2,30)	n=13
Woche 48	–	2,4 (6,19)	n=10
Woche 96	–	2,6 (3,74)	n=8
Zweibeiniger seitlicher Sprung			
Woche 12	0,5 (0,71)/n=2	3,0 (3,97)	n=11
Woche 24 (PTP)	0,5 (0,71)/n=2	3,6 (4,34)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	3,4 (4,09)	n=13
Woche 48	–	4,6 (4,57)	n=11
Woche 96	–	6,8 (4,44)	n=10
Laufgeschwindigkeits- & Agilitätswert – Total Score			
Woche 12	0,0 (0,00)/n=2	3,2 (4,83)	n=11

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

Subtest Studienbesuch^a	Kontrollgruppe (N=6)	Kombinierte Asfotase alfa Gruppe^b	
Woche 24 (PTP)	-0,5 (0,71)/n=2	4,3 (4,10)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	4,0 (3,81)	n=13
Woche 48	–	4,4 (5,37)	n=14
Woche 96	–	4,5 (5,70)	n=13
Kraft Subtest			
Weitsprung aus dem Stand (in)			
Woche 12	1,000 (1,4142)/n= 2	3,550 (5,8236)	n=10
Woche 24 (PTP)	1,500 (2,12,13)/n=2	5,682 (5,0610)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	5,115 (4,8911)	n=13
Woche 48	–	6,325 (5,9606)	n=10
Woche 96	–	6,500 (7,2284)	n=11
Push-Ups			
Woche 12	4,0 (6,73)/n=4	2,3 (3,14)	n=12
Woche 24(PTP)	5,5 (6,81)/n=4	1,6 (2,50)	n=12
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	2,6 (4,43)	n=16
Woche 48	–	1,2 (7,59)	n=14
Woche 96	–	1,9 (4,50)	n=11
Sit-Ups			
Woche 12	-0,8 (5,91)/n=4	2,3 (5,00)	n=12
Woche 24(PTP)	-0,5 (10,21)/n=4	2,6 (7,22)	n=12
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	2,9 (6,33)	n=16
Woche 48	–	3,3 (6,12)	n=16
Woche 96	–	5,3 (5,93)	n=11
Wall Sit (sec)			
Woche 12	2,000 (2,8284)/n=2	5,227 (10,0284)	n=11
Woche 24 (PTP)	0,000 (0,0000)/n=2	4,545 (7,3690)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	4,077 (6,8509)	n=13
Woche 48	–	2,618 (4,7685)	n=12
Woche 96	–	10,856 (21,4639)	n=10
V-Up (sec)			
Woche 12	7,000 (16,7730)/n=4	3,349 (14,1586)	n=12
Woche 24 (PTP)	22,000 (33,1964)/n=4	9,016 (14,0690)	n=12
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	6,762 (12,7048)	n=16
Woche 48	–	7,740 (17,5806)	n=13
Woche 96	–	13,283 (19,5383)	n=11

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

Subtest Studienbesuch ^a	Kontrollgruppe (N=6)	Kombinierte Asfotase alfa Gruppe ^b (N=13 von 19)	
Strength Total Score			
Woche 12	0,3 (1,53)/n=3	2,8 (2,15)	n=10
Woche 24 (PTP)	4,0 (4,24)/n=2	3,0 (2,79)	n=11
Woche 24 (PTP/ETP) ^a	–	2,4 (2,93)	n=14
Woche 48	–	1,4 (3,89)	n=15
Woche 96	–	3,4 (4,93)	n=12
Abkürzungen: PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Extensionsphase der Studie. ^a Der Besuch wurde relative zu Beginn der Behandlung mit asfotase alfa berechnet. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt der asfotase alfa Einsatz mit Start der ETP (Woche 24), während für die asfotase alfa Gruppe der Einsatz des Medikaments mit Beginn der PTP startet. Dementsprechend waren die Patienten der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 24 Wochen unbehandelt. ^b Für N=x/y der kombinierten asfotase alfa Gruppe ist x die Anzahl an Patienten in der PTP und y die Anzahl an Patienten in der ETP. Quelle: (95)			

Tabelle 4-108: Veränderung (SD) der zurückgelegten Wegstrecke beim 6MWT im Zeitverlauf – Vollständiges Analyseset

Endpunkt / Parameter ^{a,d,e}	Vollständig mit AA behandeltes Sample (N=19)		
	ETP		
	Woche 24	Woche 48	Woche 96
6MWT			
Laufstrecke (m): CFB			
n	17	18	13
Mittelwert (SD)	64,7 (60,32)	61,5 (78,21)	60,7 (84,04)
Median	40,0	48,5	61,0
Min, Max	-2; 182	-123; 197	-70; 217
95% CI	33,7; 95,7	22,6; 100,4	9,9; 111,5
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; ETP: Extensionsphase der Studie. Anmerkung: Für Patienten der Kontrollgruppe liegen Daten von 48 Behandlungswochen vor. Baseline der Kontrollgruppe in der ETP war der letzte Wert in Woche 24 PTP. ^a Der Besuch wurde relative zu Beginn der Behandlung mit asfotase alfa berechnet. Für Patienten der Kontrollgruppe beginnt der asfotase alfa Einsatz mit Start der ETP, während für die asfotase alfa Gruppe der Einsatz des Medikaments mit Beginn der PTP startet. Dementsprechend waren die Patienten der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 24 Wochen unbehandelt. ^b Erwartbare Prozente wurden nur berechnet, sofern der Patient die vollen 6 Minuten ging. ^c Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes für die Kontrollgruppe oder als Datum der ersten Dosis des Medikamentes für die asfotase alfa Gruppe. Quelle: (95)			

ALX-HPP-502s Studienergebnisse

Primäre Ergebnismessungen

Veränderung des Gangbildes (MPOMA-G)

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Grad der Veränderung des Gangs, ausgehend vom ersten, auswertbaren Video (Baseline), im Vergleich zum folgenden Video, gemessen anhand MPOMA-G, einer 12 Punkte-Skala, wobei der Wert 12 für keine Beeinträchtigung steht und der Grad der Beeinträchtigung mit sinkendem Punktwert zunimmt. 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 4-109 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 4-109: 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

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; ; MPOMA G = Modified Performance-Oriented Mobility Assessment, Gait Subtest

^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 MPOMA G Scores sich von 0 unterscheidet.

Quelle: (40)

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.

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 (Fuß-Abstand >30mm). 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. (40)

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 4-110). (40)

Tabelle 4-110: 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

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert.

^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.

Quelle: (40)

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 (Fuß-Abstand >30mm), 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. (40)

Physiotherapie Deskriptoren

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. (118)

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 $\geq 2/3$ 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.

Verbesserungen in der Gangart (MPOMA-G)

Die historische Vergleichsstudie ALX-HPP-502s verglich die Gangart von 6 Patienten mit einer juvenilen Form HPP (nicht mit AA behandelt aus ALX-HPP-502) mit 8 Patienten einer juvenilen Form von HPP, welche mit AA in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 behandelt wurden. Die Ergebnisse lassen feststellen, dass bei Vergleich mit der unbehandelten Vergleichsgruppe die Behandlung mit AA signifikant den Gang der behandelten Patienten verbesserte. Näheres hierzu in Abschnitt 4.3.1.6.2.

Analyse des „Baseline Gait Scores“

Bei den Analysen der vorliegenden Daten ließ sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Baseline Wert und dem Behandlungseffekt auf Basis der Veränderung des MPOMA-G Scores feststellen. Zum Vergleich der Veränderungsrate pro Jahr in MPOMA-G Scores zwischen der behandelten Gruppe und der unbehandelten, retrospektiv betrachteten Vergleichsgruppe wurde ein allgemeines, lineares ANCOVA-Modell mit Bezug zum Baseline MPOMA-G Wert, Baseline MPOMA-G * Behandlungsinteraktion, und mit Bezug zur Behandlung angewendet. Auch unter Kontrolle des Baselines Wertes und der Interaktion zwischen Baseline und Behandlung konnte ein signifikanter Einfluss der Behandlung auf die

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

Veränderungsrate aufrechterhalten werden. ($p=0.0037$, allgemeine, lineare ANCOVA) (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-111: Veränderungsrate/ Jahr von Baseline zum letzten Assessment auf Basis des MPOMA-G Scores (Angepasst an Baseline) in Patienten behandelt mit AA im Vergleich zur Vergleichsgruppe (juvenile Form der HPP)

Parameter Statistik	Juveniler Krankheitsbeginn Kontrollgruppe (N=6)	Juveniler Krankheitsbeginn behandelte Gruppe (N=8)
MPOMA-G beo Baseline		
n	6	8
Mean (SD)	6,3 (2,94)	4,6 (2,33)
Median (min, max)	6,0 (3; 11)	4,0 (2; 9)
MPOMA-G Veränderungsrate/ Jahr		
n	6	8
Mean (SD)	0,37 (0,306)	2,25 (1,672)
MW (min, max)	0,33 (0,0; 0,9)	2,51 (0,0; 4,6)
p-Wert ^a	--	0,0303
p-Wert ^b	--	0,0175
p-Wert ^c	--	0,0037
p-Wert ^d	--	0,0728
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert. ^a Gruppenweiser Vergleich der Veränderung ausgehend von der Baseline bis zum letzten Assessment durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (exakte Methode) ^b Test zur Baseline MPOMA-G * Behandlungsinteraktion auf basis eines allgemeinen, linearen ANCOVA-Modells mit Bezug zum Baseline MPOMA-G, der Kontrollgruppe und Baseline MPOMA-G * Behandlungsinteraktion. Ein nicht signifikanter p-Wert zeigt an, dass die Annahme auf Parallelität der Kurven zutrifft. ^c Test auf Effekt der Behandlung durch ein allgemeines, lineares ANCOVA Modell mit Bezug zum Baseline MPOMA-G und zum Baseline MPOMA-G * Behandlungsinteraktion sowie zur behandelten Gruppe. ^d Test auf Effekt der Behandlung durch eine Rank ANCOVA unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel Reihenmittelwerte-Tests. Quelle:(93)		

Bei der absoluten Veränderung von der Baseline zum entweder letzten Assessment oder zum Durchschnitt des Post-Baseline-Assessments gab es keine signifikante Wechselwirkung zwischen Baseline-Score und Behandlung und der Einfluss der Behandlung war sowohl für die Analyse unter Verwendung eines ANCOVA-Modell mit Bezug zur Baseline also auch mit Bezug zum MPOMA-G und Behandlungsgruppe nicht nachweisbar.

Zusätzlich wurde eine nicht-parametrische Rank ANCOVA unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel Reihenmittelwerte-Tests verwendet, um den Effekt der Behandlung sowohl für die Veränderungsrate als auch für die absolute Veränderung zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe zu ermitteln. Wurde nur der Baseline MPOMA-G Score kontrolliert, ergab sich ein nahezu signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe bei der Veränderungsrate pro Jahr ($p = 0,0728$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war (siehe auch Abschnitt 4.3.2.2.2) und eine genetische Erkrankung vorliegt, 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.

4.3.2.3.2.1.6 Verringerung von Schmerzen und Behinderung – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Studie	Operationalisierung
	Disability and Pain Questionnaires (Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)), Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI), Lower Extremity Functional Scale (LEFS) und Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF))
ENB-006-09 ENB-008-10	Der CHAQ und das POSNA PODCI wurden zum Zeitpunkt Baseline und zu den geforderten Post-Baseline Zeitpunkten vervollständigt. Die Ergebnisse der Test wurden zentral ausgewertet.
ENB-009-10	Die LEFS und das BPI-SF wurden zum Zeitpunkt Baseline und zu den geforderten Post-Baseline Zeitpunkten vervollständigt. Die Ergebnisse der Test wurden zentral ausgewertet. <i>Anmerkung:</i> Die HOST-Umfrage wurde ebenfalls abgeschlossen.
	Checkliste zu den Aktivitäten des täglichen Lebens und der manuelle Muskeltest
ALX-HPP-502s	Die Daten wurden aus den historischen Krankenakten der Patienten von dem jeweiligen Untersuchungsstandort nach Maßgabe der Protokollvorgaben abstrahiert.

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 inklusive der Studie ENB-009-10 ab der Woche 24 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: CHAQ und PODCI

Die mediane CHAQ Behinderungs-Score verringerte sich von 1,00 zum Zeitpunkt Baseline zu -0,50 zum Zeitpunkt Woche 24 ($p = 0,0068$). Gleichzeitig ging der CHAQ Schmerz-Score von 20,00 zum Zeitpunkt Baseline auf -12,00 zum Zeitpunkt Woche 24 zurück ($p = 0,0818$). Die Veränderung des Medians der kombinierten Gruppe im Vergleich zur Baseline war sowohl für den CHAQ- Behinderungsindex als auch für den CHAQ Schmerzindex zu jedem Auswertungszeitpunkt nach dem Start der AA-Behandlung in Woche 12 und Woche 48 bis

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

zur Woche 144 statistisch signifikant. Die Unterschiede im CHAQ waren jeweils deutlich größer als die zuvor für jeden Test definierten MCID. (54)

Das PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Nach der Behandlung mit AA war die durchschnittliche Veränderung der kombinierten Gruppe zur Baseline zu jedem Messzeitpunkt von Woche 12 bis Woche 144 sowohl für den globalen Funktions-Score als auch den Transfer- und Basis-Mobilitäts-Score statistisch signifikant

Nach Einleitung der Therapie mit AA waren die medianen Wert für den CHAQ und das PODCI innerhalb oder dicht an der Spanne der Normalwerte. Die Unterschiede zur Baseline waren sowohl für den CHAQ als auch das POSNA PODCI deutlich größer als die zuvor für jeden Test definierten MCID. (54)(53)

Tabelle 4-113: Veränderung von Schmerzen und Behinderung nach CHAQ (ENB-006-09 / ENB-008-10)

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

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PRP: primäre Behandlungsphase; ETP: Extensionsphase

a: Jeder Visitationszeitpunkt in Studie ENB-008-10 wird relativ zu dem Start 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.

Quelle: (53)

ENB-009-10*LEFS*

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

BPI-SF

Die Ergebnisse in der ETP, in der alle Patienten eine AA-Behandlung erhielten, waren konsistent mit den beobachteten Werten während der initialen 24-Wochen-PTP.

ALX-HPP-502s*Checkliste für die Aktivitäten des täglichen Lebens und der manuelle Muskeltest*

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 Vereinssportarten 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. (40)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war (siehe auch Abschnitt 4.3.2.2.2) und eine genetische Erkrankung vorliegt, 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.

4.3.2.3.2.2.1.7 Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-114: Operationalisierung der Verringerung von Plasma PLP- und PPI-Konzentrationen

Studie	Operationalisierung
Studie	Operationalisierung von anorganischem Pyrophosphat (PPI), Pyridoxalphosphat (PLP), Parathormon (PTH)
ENB-002-08 ENB-003-08	Blutproben wurden von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu benötigten Post-Baseline Zeitpunkten entnommen. Post-Baseline-Proben wurden vor IP-Gabe bei jedem Besuch gewonnen. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht.
ENB-010-10	Blutproben wurden von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu benötigten Post-Baseline Zeitpunkten entnommen. Post-Baseline-Proben wurden vor IP-Gabe bei jedem Besuch gewonnen. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht.
ENB-006-09 ENB-008-10	Blutproben wurden von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu benötigten Post-Baseline Zeitpunkten entnommen. Post-Baseline-Proben wurden vor IP-Gabe bei jedem Besuch gewonnen. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht.
ENB-009-10	Blutproben wurden von nüchternen Patienten zu Beginn der Studie und zu benötigten Post-Baseline Zeitpunkten entnommen. Post-Baseline-Proben wurden vor IP-Gabe bei jedem Besuch von Patienten gewonnen, die mit asfotase alfa behandelt wurden. Die Proben wurden in zentralen Laboratorien untersucht.
ENB-011-10	Erhebung von historischen Laborergebnissen von im Studienprogramm teilnehmenden Patienten, für die medizinische Aufzeichnungen ab Geburt bis zum Alter von 5 Jahren vorliegen. <i>Anmerkung:</i> Die tatsächlichen Laborwerte wurden nicht erhoben. PTH konnte in dieser Studie nicht angewendet werden.

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 allen relevanten Studien inklusive der Studie ENB-009-10 ab der Woche 24 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 PLP- und PPI-Konzentrationen ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

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

Wie Tabelle 4-115 zu entnehmen ist, steht die Behandlung mit AA bis zum Ende des Beobachtungszentrums in Verbindung mit der Reduktion des Mittelwerts von PPI sowie der PLP Plasmakonzentration. PPI Werte wurden zu Beginn der Studie bei 8 Patienten erhoben. Mit Woche 12 waren die Median PPI Werte nicht über der normalen Referenz. PLP Werte wurden zu Beginn der Studie bei 9 Patienten ermittelt, wobei diese in allen Fällen erhöht werden. PLP Werte innerhalb des normalen Grenzbereichs konnten bis Woche 24 erreicht werden.

Tabelle 4-115: Reduktion des Mittelwerts von PPI sowie der PLP Plasmakonzentration (ENB-002-08 / ENB-003-08)

	Mit AA behandelte Patienten Full Analysis Set (N=11)						
Endpunkt/ Parameter	Behandlungsdauer						
	ENB-002-08		ENB-003-08				
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120	Woche 144
PPI^{hi} (µM): CFB^g							
n	7	7	7	6	7	7	6
MW (SD)	-3.200 (3.2943)	-3.300 (3.4788)	-2.961 (3.0433)	-2.228 (0.6934)	-2.607 (1.6145)	-1.903 (2.4673)	0.902 (6.8796)
Min, Max	-9.48, 0.18	-9.43, 0.92	-8.84, 0.22	-2.94, -1.06	-5.15, -0.87	-6.54, 0.26	-6.89, 13.38
PLP^m (ng/ml): CFB^g							
n	7	8	7	6	6	6	6
MW (SD)	-277,514 (167,1353)	-181,763 (571,1380)	-282,014 (313,6073)	-253,950 (351,0325)	-356,117 (270,3420)	-276,617 (232,1551)	-212,833 (469,8623)
Min, Max	-557,04; - 74,92	-850,30; 1089,00	-840,20; 119,00	-808,90; 148,00	-839,40; - 72,00	-702,00; - 54,40	-830,30; 539,00

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; PTP: Primary treatment period; ETP: Extension treatment period.

h Plasma anorganisches Pyrophosphat

i Datensätze mit Ergebnissen der '<LLOQ' wurden Werte von 1 zugeordnet

^g Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes in ENB-002-08

^m PLP Ergebnisse nach der ersten Dosis von Vitamin B6 bis 14 Tage nach der letzten Dosis von Vitamin B6 wurden aus der Analyse entfernt.

Quelle: (103)

ENB-010-10

Wie Tabelle 4-116 zu entnehmen ist, steht die Behandlung mit AA bis zum Ende des Beobachtungszentrums in Verbindung mit der Reduktion des Mittelwerts von PPI sowie der PLP Plasmakonzentration.

Tabelle 4-116: Reduktion des Mittelwerts von PPI und PLP Plasmakonzentration (ENB-010-10)

	Vollständig mit AA behandeltes Sample (N=28)					
Endpunkt/ Parameter ^g	Behandlungsdauer					
	PTP		ETP			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
PPIⁱ (µM): CFB^g						
n	25	26	15	12	11	10
Mittelwert (SD)	-2.748 (2.7453)	-3.107 (2.6900)	-2.212 (2.4106)	-1.208 (2.3832)	-0.264 (7.0043)	-2.584 (3.0731)
Min, Max	-8.83, 4.08	-10.54, 1.00	-5.79, 2.68	-3.89, 3.19	-5.30, 20.14	-5.67, 5.36
PLP^k (ng/ml): CFB^g						
n	21	17	11	10	9	8
Mittelwert (SD)	-3223,62 (4956,000)	-2185,80 (4091,177)	-1644,78 (2787,546)	-2944,25 (4966,539)	-3916,59 (6039,605)	-2582,05 (5907,115)
Min, Max	-16297,0; 68,9	-13060,9; - 30,6	-8600,0; - 32,6	-16298,0; - 87,1	-15974,0; - 84,6	-16452,4; 2800,0
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Extensionsphase der Studie. ^g Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes ⁱ Plasma anorganisches Pyrophosphat ^k PLP Ergebnisse nach der ersten Dosis von Vitamin B6 bis 14 Tage nach der letzten Dosis von Vitamin B6 wurden aus der Analyse entfernt. Quelle: (102)						

ENB-006-09 / ENB-008-10

Wie Tabelle 4-117 zu entnehmen ist, steht die Behandlung mit AA in Verbindung mit der Reduktion von PPI sowie PLP Plasmakonzentrationen.

Tabelle 4-117: Reduktion von PPI sowie PLP Plasmakonzentrationen durch Behandlung mit AA (ENB-006-09 / ENB-008-10)

	Vollständig mit AA behandeltes Sample (N=13)					
Endpunkt/ Parameter ^b	Behandlungsdauer					
	PTP (ENB-006-09)		ETP (ENB-008-10)			
	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96	Woche 120
PPI (µM): CFB						
n	12	12	12	11	12	11
Mittelwert (SD)	-2.393 (0.9153)	-1.883 (0.7285)	-2.186 (0.7053)	-2.014 (1.3166)	-0.533 (0.8817)	-1.498 (0.8583)
Min, Max	-4.76, -1.44	-3.39, -0.66	-3.68, -1.12	-4.13, 0.61	-2.20, 0.44	-2.62, -0.01
p-Wert ^g	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.0604	0.0002
PLP (ng/ml): CFB						
n	12	12	11	11	12	11
Mittelwert (SD)	-189,758 (127,9294)	-164,533 (121,4840)	-186,755 (133,6080)	-189,657 (132,6819)	-152,925 (122,8375)	-179,736 (132,3585)
Min, Max	-504,00; - 56,20	-463,00; - 19,20	-501,90; - 20,20	-503,10; - 63,80	-464,30; - 11,20	-487,40; - 48,80
p-Wert ^g	0,0003	0,0007	0,0009	0,0008	0,0012	0,0011

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; PTP: primäre Behandlungsphase; ETP: Extensionsphase.

P-Wert basiert auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ob die durchschnittliche Veränderung von der Baseline von 0 abweicht.

^g Baseline ist definiert als der letzte Wert entweder am oder vor dem Datum der ersten Dosis des Medikamentes in ENB-006-09.

ENB-009-10

Veränderung der PPI Plasmawerte zwischen Baseline und Ende des Beobachtungszeitraums (ETP)

In der Extensionsphase sanken die durchschnittlichen PPI-Level der Kontrollpatienten im FA-Set um -1,630 µM und -1,427 µM nach 24 bzw. 48 Wochen Behandlung mit AA. Die Verringerung des PPI konnte über Woche 48 und 96 der Behandlung aufrechterhalten werden. Die durchschnittliche Veränderung zur Baseline betrug -1,417 µM und -2,349 µM nach 48 bzw. 96 Wochen der Exposition (FA-Set, alle mit AA behandelten Patienten).

Zwei Patienten wurden mindestens 120 Wochen mit AA behandelt und zeigten dabei eine anhaltende Verringerung der PPI Werte bis einschließlich Woche 120. (95)

Veränderung der PLP Plasmawerte zwischen Baseline und Ende des Beobachtungszeitraums (ETP)

Abweichend zu den ersten 24 Wochen der Studie, in der die unbehandelte Kontrollgruppe keine Abnahme des Mittelwerts der PLP-Werte zeigte, konnte mit Beginn der Behandlung dieser Gruppe in der erweiterten Behandlungsphase eine Abnahme der Werte beobachtet werden. Der Grad der Reduktion der Werte ist dabei vergleichbar mit dem Ausmaß der Abnahme der innerhalb der ersten 24 Wochen behandelten Treatment-Gruppe. Sobald die Behandlung mit AA begonnen wurde, behielten alle Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erhebliche Reduktionen bei der PLP Plasmakonzentration bei. Bezüglich des Medians lag die Veränderung zur Baseline bei -342.76 ng/mL und -432.05 ng/mL, nach 48 und 96 Behandlungswochen (Vollständig mit AA behandeltes Sample). (95)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war (siehe auch Abschnitt 4.3.2.2.2) und eine genetische Erkrankung vorliegt, 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.

4.3.2.3.2.1.8 Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ENB-002-08 / ENB-003-08	<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.</p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhanden Hospitalisierung^a • 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>Alle UEs wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, Version 13.0) kodiert.</p>
ENB-010-10	<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.</p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhanden Hospitalisierung^a • 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>Alle UEs wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, Version 13.0) kodiert.</p>

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.</p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung^a • 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>Alle UEs wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, Version 13.0) kodiert.</p>
ENB-009-10	<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.</p> <p>Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung^a • 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>Alle UEs wurden gemäß MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, Version 13.0) kodiert.</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 den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 und ENB-010-10 handelt es sich um einarmige, offene Studien und diese sind dementsprechend aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Dies gilt dementsprechend auch für die unerwünschten Ereignisse (UEs).

Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisorientierte Berichterstattung.

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 ENB-002-08/ENB-003-08

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 11 Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden die UEs nur von Patienten berichtet, die mit AA behandelt wurden. Die UEs werden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet. In Tabelle 4-119 wird die Anzahl der UEs, die im Laufe der Studie berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Im vom Interimsbericht des CSRs abgedeckten Zeitraum gab es einen Todesfall, der jedoch in keiner Beziehung der AA Behandlung stand.

Für alle 11 Patienten (100%) der Studie wurden UEs berichtet. Insgesamt wurden 534 UEs für die 11 in der Studie eingeschlossenen Patienten berichtet. 10 Patienten (90,9 %) zeigten mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE). Die bei der Behandlung mit AA aufgetretenen UEs waren in ihrem Schweregrad überwiegend mild (391/534 [73,2%]) oder moderat (112/534 [21,0%]). Zudem wurde die Mehrheit der UEs von den Prüfarzten nicht therapie-assoziiert bewertet (438/534 [82,0%]). Insgesamt traten in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 nur 31 schwere UEs auf (bei 8 Patienten).

Mehr als die Hälfte der Patienten hatte jeweils mindestens 1 IAR (Infusion-assoziierte Reaktionen) (7 Patienten [63,6%]) und 1 ISR (6 Patienten [54,5%]). Keine davon war schwer und wurde als SUE bezeichnet.

3 Patienten hatten ein Ereignis, das zum Absetzen der Studienmedikation führte, bei einem der Patienten allerdings nur temporär: Eine Patientin hatte IARs (Schüttelfrost, Reizbarkeit, Fieber und Piloerektion) bei der ersten Infusion in Studie ENB-002-08, woraufhin ihre Eltern ihr Einverständnis zurückzogen. Ein zweiter Patient entwickelte in der Extensionsphase der Studie ENB-003-08 einen septischen Schock. Daraufhin wurde die Studienmedikation abgebrochen und der Patient verstarb kurz darauf. Beim dritten Patienten wurde die Behandlung mit AA für 4 Tage unterbrochen, als dieser an einer schweren Lungenentzündung litt. Sowohl der septische Schock als auch die Lungenentzündung wurden den SUEs zugerechnet. (101)

Tabelle 4-119: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (Safety Set)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (n=11)	
	Ereignisse n	Patienten n(%) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE)	534	11 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	438	10 (90,9)
Therapie-assoziierte UE ^b	96	10 (90,9)
ISR	51	6 (54,5)
IAR ^c	24	7 (63,6)
IV Infusions-assoziierte UE	17	5 (45,5)
SC Injektions-assoziierte UE	7	2 (18,2)
Milde UE	391	10 (90,9)
Moderate UE	112	11 (100,0)
Schwere UE	31	8 (72,7)
Studienabbruch durch UE ^a	6	3 (27,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	64	10 (90,9)
Nicht therapie-assoziierte SUE	61	10 (90,9)
Therapie-assoziierte SUE	3	2 (18,2)
ISR	0	0 (0,0)
IAR ^c	0	0 (0,0)
Milde SUE	3	2 (18,2)
Moderate SUE	31	10 (90,9)
Schwere SUE	30	8 (72,7)
Studienabbruch durch SUE	2	2 (18,2)
Tod ^d	--	1 (9,1)
<p>Abkürzungen: UE = unerwünschtes Ereignis; IAR = Injektions assoziierte Reaktionen; ISR = Reaktionen an der Injektionsstelle; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>^a Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.</p> <p>^b Therapie-assoziierteUEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie.assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p> <p>^c 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.</p> <p>^d Ein Patient war eigentlich nur eine vorübergehende Unterbrechung der Studienmedikation, nicht ein dauerhafter Studienausschluss.</p> <p>Quelle: (101)</p>		

Tabelle 4-120 zeigt eine Auflistung von unerwünschten Ereignissen (UEs), die mindestens bei einem Patienten auftraten, geordnet nach Systemorganklassen (SOC). Eine vollständige Auflistung der UEs ist im CSR verfügbar. (ENB-002-08/ENB-003-08 CSR). (101)

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

Tabelle 4-120: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 berichtet wurden

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Safety Set (n=11)		
	Mild, n (%) ^b	Moderat, n (%) ^b	Schwer, n (%) ^b
Patienten mit einem Ereignis^c	10 (90,9)	11 (100,0)	8 (72,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (9,1)	3 (27,3)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0,0)	3 (27,3)	3 (27,3)
Kraniosynostose	0 (0,0)	3 (27,3)	3 (27,3)
Augenerkrankungen	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Bindehautentzündung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (36,4)	5 (45,5)	0 (0,0)
Verstopfung	4 (36,4)	1 (9,1)	0 (0,0)
Diarrhoea	3 (27,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flatulenz	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (27,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (36,4)	5 (45,5)	1 (9,1)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatom an der Injektionsstelle	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knoten an der Injektionsstelle	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Schmerzen	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	5 (45,5)	2 (18,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	3 (27,3)	5 (45,5)
Akute Sinusitis	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0,0)
Lungenentzündung	2 (18,2)	0 (0,0)	3 (27,3)
Sinusitis	1 (9,1)	2 (18,2)	0 (0,0)
Tracheitis	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)
Infektionen der oberen Atemwege	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0,0)

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

Varicella	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektionen	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (36,4)	3 (27,3)	1 (9,1)
Schmerzen	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingriffsbedingte Komplikationen	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (9,1)	6 (54,5)	1 (9,1)
Verringertes Hämoglobin	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Urin Kalzium/Kreatinin Verhältnis erhöht	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (27,3)	1 (9,1)	1 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)
Kopfschmerzen	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhter Hirndruck	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (36,4)	3 (27,3)	0 (0,0)
Drogenabhängigkeit	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Hydronephrose	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (18,2)	4 (36,4)	3 (27,3)
Atemnot	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wheezing (Pfeifatmung)	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (45,5)	3 (27,3)	0 (0,0)
Übermäßiges Granulationsgewebe	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautirritationen	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)
ZVK Entfernung	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)
Abkürzungen: UE = unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. ^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. ^c Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden. Quelle: (101)			

Insgesamt wurden 534 UEs für die 11 in der Studie eingeschlossenen Patienten berichtet.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt. Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.(101)

Studie ENB-010-10

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 28 Patienten der Studie ENB-010-10 herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden die UEs nur von Patienten berichtet, die mit AA behandelt wurden. Die UEs werden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet. In Tabelle 4-121 wird die Anzahl der UEs, die im Laufe der Studie berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Im vom Interimsbericht des CSRs abgedeckten Zeitraum gab es drei Todesfälle, die jedoch in keiner Beziehung mit der AA Behandlung standen.

Für jeden der 28 Patienten (100%) der Studie wurde mindestens UE berichtet. Insgesamt wurden 796 UEs für die 28 in der Studie eingeschlossenen Patienten berichtet. Die bei der Behandlung mit AA aufgetreten UEs waren in ihrem Schweregrad überwiegend mild (557/796 [70,0 %]) oder moderat (185/796 [23,2 %]). Nur 6,8 % der UEs waren schwer (Tabelle 4-121). 27 Patienten erlebten milde UEs, 22 moderate UEs und 12 Patienten erlitten schwere UEs. Die überwiegenden UEs (602/796 [75,6 %]) wurden von den Prüfern als nicht therapie-assoziiert bewertet und die Mehrzahl der therapie-assoziierten UEs waren Reaktionen an der Injektionsstelle (180/194 [92,8 %]) sowie Injektions assoziierte Reaktionen (IAR) (4/194 [2,1 %]). Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 15 Patienten (53,6 %) berichtet. Nur drei Patienten erlitten IARs.

Für zwei der drei Patienten mit einer IAR wurde nur ein einziges Ereignis berichtet. Der Schweregrad wurde jeweils mit mild beurteilt (ein Ereignis steht wahrscheinlich, das andere möglicherweise in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation). Der dritte Patient hatte 2 IARs, die jeweils als moderat und schwer eingeschätzt wurden, und möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Einen Überblick der UEs zeigt Tabelle 4-121.

Tabelle 4-121: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-010-10

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (n=28)	
	Ereignisse n	Ereignisse n ^a
Patienten mit Ereignis	--	28 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	796	28 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	602	28 (100,0)
Therapie-assoziierte UE ^b	194	19 (67,9)
ISR	180	15 (53,6)
IAR ^c	4	3 (10,7)
Milde UE	557	27 (96,4)
Moderate UE	185	22 (78,6)
Sschwere UE	54	12 (42,9)
Studienabbruch durch UE	1	1 (3,6)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	105	17 (60,7)
Nicht therapie-assoziierte SUE	102	16 (57,1)
Therapie-assoziierte SUE	3	2 (7,1)
ISR	0	0 (0,0)
IAR ^c	2	1 (3,6)
Milde SUE	27	7 (25,0)
Moderate SUE	43	13 (46,4)
Schwere SUE	35	10 (35,7)
Studienabbruch durch SUE	1	1 (3,6)
Tod	-	3 (10,7)
<p>Abkürzungen: UE = unerwünschtes Ereignis; IAR = Injektions assoziierte Reaktionen; ISR = Reaktionen an der Injektionsstelle; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. ^a Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. ^b Therapie-assoziierteUEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie.assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden. ^c 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. Quelle: (102)</p>		

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

Tabelle 4-122: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-010-10 berichtet wurden (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Safety Set (n=28)		
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b
Patienten mit einem Ereignis^c	27 (96,4)	22 (78,6)	12 (42,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (53,6)	5 (17,9)	2 (7,1)
Zahnverlust	12 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfung	5 (17,9)	2 (7,1)	0 (0,0)
Erbrechen	4 (14,3)	2 (7,1)	1 (3,6)
Diarrhoea	4 (14,3)	1 (3,6)	1 (3,6)
Magenschmerzen	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karies	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	2 (7,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (42,9)	7 (25,0)	2 (7,1)
Erythem an der Injektionsstelle	12 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexia)	8 (28,6)	4 (14,3)	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	4 (14,3)	1 (3,6)	0 (0,0)
Verhärtung an der Injektionsstelle	5 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizbarkeit	1 (3,6)	3 (10,7)	0 (0,0)
Hämatom an der Injektionsstelle	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geräte Okklusion (Device occlusion)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Grippeähnliche Symptome	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (3,6)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Ödeme	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (21,4)	8 (28,6)	6 (21,4)
Infektionen der oberen Atemwege	4 (14,3)	2 (7,1)	1 (3,6)
Lungenentzündung	1 (3,6)	3 (10,7)	2 (7,1)
Nasopharyngitis	5 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0,0)
Gastroenteritis	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiolitis	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (3,6)
Gerätebezogene Infektion (device-related infection)	0 (0,0)	2 (7,1)	0 (0,0)

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

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Safety Set (n=28)		
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b
Hordeolum	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Infektion	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
Infektion der Atemwege	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Virale Infektion	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (35,7)	5 (17,9)	1 (3,6)
Hautausschlag	4 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Windeldermatitis	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Trockene Haut	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ekzem	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Hauterkrankung	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (17,9)	3 (10,7)	7 (25,0)
Atemstörung (Respiratory disorder)	0 (0,0)	2 (7,1)	3 (10,7)
Husten	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Dyspnoe (Atemnot)	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (7,1)
Respiratory distress (Atemnot/Lungenversagen)	1 (3,6)	2 (7,1)	0 (0,0)
Acute respiratory failure (Akutes Lungenversagen)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
Apnoea (Atemstillstand)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)
Atelektase	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
Tracheomalazie	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (35,7)	2 (7,1)	2 (7,1)
Komplikationen mit Magensonde	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)
Quetschung	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Komplikationen mit Intubation	0 (0,0)	2 (7,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	5 (17,9)	4 (14,3)	2 (7,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sauerstoffsättigung verringert	0 (0,0)	2 (7,1)	1 (3,6)
Abfall des Hämoglobinwertes	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Pseudomonas-Test positiv	0 (0,0)	2 (7,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,7)	5 (17,9)	2 (7,1)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	1 (3,6)	2 (7,1)	0 (0,0)
Hyperkalzämie	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)

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

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Safety Set (n=28)		
	Mild n (%) ^b	Moderat n (%) ^b	Schwer n (%) ^b
Hypokaliämie	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatriämie	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Bindegewebes und der Knochen	3 (10,7)	5 (17,9)	1 (3,6)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (14,3)	4 (14,3)	0 (0,0)
Kraniosynostose	2 (7,1)	3 (10,7)	0 (0,0)
Hühnerbrust	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	5 (17,9)	3 (10,7)	0 (0,0)
Papillenödem	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (10,7)	4 (14,3)	1 (3,6)
Erhöhter Hirndruck	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0,0)
Krampf	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Hydrocephalus	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	6 (21,4)	1 (3,6)	0 (0,0)
Nephrokalzinose	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämaturie	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10,7)	2 (7,1)	0 (0,0)
Lymphadenopathie	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3 (10,7)	0 (0,0)	1 (3,6)
Bluthochdruck	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
Bradykardie	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
Tachykardie	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatomegalie	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)
Agitation	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0,0)

Abkürzungen:
 UE = unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
^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.
^c Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.
 Quelle: (102)

Eine vollständige Auflistung der UEs in Studie ENB-010-10 ist im CSR der Studie verfügbar, weitere Details befinden sich in Abschnitt 12.2. (102)

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt. Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

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

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 13 Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden die UEs nur von Patienten berichtet, die mit AA behandelt wurden. Die UEs werden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet. In Tabelle 4-123 wird die Anzahl der UEs, die im Laufe der Studie berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Im vom Interimsbericht des CSRs der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 abgedeckten Zeitraum gab es weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, noch Todesfälle oder Studienabbrüche durch UEs. Ausführliche Auflistungen aller UEs sind im Studienreport verfügbar. (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR). (53)

Im Studienverlauf traten insgesamt 456 UEs über beide Behandlungsgruppen auf. Jeder Patient berichtete mindestens ein Ereignis. Die meisten UEs waren in ihrem Schweregrad mild (392/456 [86 %]) oder moderat (63/456 [13,8%]), eines war schwer. Die Hälfte aller Ereignisse (229/456 [50,2 %]) stand laut Prüfern in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation, wovon die meisten ISRs waren (220/229 [96 %]), die bei 12 Patienten (92,3%) berichtet wurden. Vier Patienten (30,8 %) erfuhren eine IAR und ebenso viele hatten eine ektope Kalkeinlagerung.

Tabelle 4-123 zeigt eine Übersicht der UEs und eine Ordnung nach Schweregrad. Milde UEs traten bei 13 Patienten auf und moderate UEs bei 12. Nur bei einem Patienten wurde ein UE vom Schweregrad schwer berichtet. Da mit Ausnahme dieses einen Falls alle Ereignisse leicht bis moderat waren, fasst Tabelle 4-124 nur die leichten und moderaten Ereignisse zusammen.

Die Häufigkeit des Auftretens des Großteils der moderaten UEs war mit Ausnahme der ISRs zwischen den zwei Dosierungsgruppen ähnlich. Obwohl die Anzahl der Patienten sehr klein war, traten moderate ISRs in der Gruppe der Patienten mit einer Dosierung von 3 mg/kg/Woche häufiger auf.

Tabelle 4-123: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 geordnet nach randomisierten Behandlungsgruppen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Asfotase alfa 2 mg/kg/Woche (n=6)		Asfotase alfa 3 mg/kg(Woche (n=7)		Asfotase alfa kombiniert (n=13)	
	Events n	Patienten n (%) ^a	Events, n	Patienten n (%) ^a	Events, n	Patienten n (%) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE)	246	6 (100,0)	210	7 (100,0)	456	13 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	128	6 (100,0)	99	7 (100,0)	227	13 (100,0)
Therapie-assoziierte UE ^b	118	6 (100,0)	111	6 (85,7)	229	12 (92,3)
Milde UE	218	6 (100,0)	174	7 (100,0)	392	13 (100,0)
Moderate UE	27	6 (100,0)	36	6 (85,7)	63	12 (92,3)
Schwere UE	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Studienabbruch durch UE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
ISR	114	6 (100,0)	106	6 (85,7)	220	12 (92,3)
IAR ^c	5	1 (16,7)	5	3 (42,9)	10	4 (30,8)
Ektopische Kalzifikation	2	2 (33,3)	2	2 (28,6)	4	4 (30,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	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)
Studienabbruch durch SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Abkürzungen:
 UE = unerwünschtes Ereignis; IAR = Injektions assoziierte Reaktionen; ISR = Reaktionen an der Injektionsstelle; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.
^a Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.
^b Therapie-assoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie.assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.
^c 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.
 Quelle: (53)

Tabelle 4-124 führt die UEs geordnet nach Systemorganklassen auf, welche mindestens bei einem Patienten im Studienverlauf aufgetreten sind.

Die meisten moderaten UEs über beide Behandlungsgruppen traten in den Systemorganklassen

- „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (7 Patienten),
- „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (7 Patienten),
- und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (4 Patienten)

auf.

Die häufigsten, als moderat eingestuft, Ereignisse innerhalb der Systemorganklassen waren

- prozedurale Schmerzen (6 Patienten),
- Erythem an der Injektionsstelle (4 Patienten)
- und Lipohypertrophie (3 Patienten).

Alle weiteren moderaten Ereignisse traten bei ≤ 2 Patienten auf.

Tabelle 4-124: Auflistung unerwünschter Ereignisse geordnet nach randomisierter Behandlungsgruppe, die, unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation, bei mehr als einem Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 berichtet wurden (Safety Set)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Asfotase alfa 2 mg/kg (n=6) ^b		Asfotase alfa 3 mg/kg (n=7) ^b		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13) ^b	
	Mild	Moderat	Mild	Moderat	Mild	Moderat
Patienten mit einem Ereignis^c	6 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	6 (85,7)	13 (100,0)	12 (92,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (100,0)	2 (33,3)	7 (100,0)	5 (71,4)	13 (100,0)	7 (53,8)
Erythem an der Injektionsstelle	5 (83,3)	1 (16,7)	7 (100,0)	3 (42,9)	12 (92,3)	4 (30,8)
Fleck an der Injektionsstelle	4 (66,7)	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	9 (69,2)	0 (0,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	4 (66,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (14,3)	6 (46,2)	2 (15,4)
Schmerzen an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	2 (28,6)	6 (46,2)	2 (15,4)
Verfärbung an der Injektionsstelle	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Müdigkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (7,7)	2 (15,4)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (28,6)	1 (7,7)	2 (15,4)
Atrophie an der Injektionsstelle	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (23,1)	1 (7,7)
Schwellung an der Injektionsstelle	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (15,4)	2 (15,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (83,3)	4 (66,7)	6 (85,7)	3 (42,9)	11 (84,6)	7 (53,8)
Schmerzen	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (14,3)	2 (28,6)	2 (15,4)	6 (46,2)
Sturz	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
Verletzungen der Gliedmaßen	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	1 (7,7)
Arthropoden Biss	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Exkoration	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (83,3)	1 (16,7)	5 (71,4)	1 (14,3)	10 (76,9)	2 (15,4)
Infektion der oberen Atemwege	4 (66,7)	1 (16,7)	4 (57,1)	1 (14,3)	8 (61,5)	2 (15,4)
Gastroenteritis	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (83,3)	1 (16,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	8 (61,5)	4 (30,8)

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

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Asfotase alfa 2 mg/kg (n=6) ^b		Asfotase alfa 3 mg/kg (n=7) ^b		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13) ^b	
	Mild	Moderat	Mild	Moderat	Mild	Moderat
Schmerzen in den Extremitäten	4 (66,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	5 (38,5)	0 (0,0)
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Myalgie (Muskelschmerzen)	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (23,1)	1 (7,7)
Muskelschwäche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (83,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	1 (14,3)	9 (69,2)	1 (7,7)
Erbrechen	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	6 (46,2)	0 (0,0)
Karies ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Diarrhoea	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (66,7)	1 (16,7)	4 (57,1)	1 (14,3)	8 (61,5)	2 (15,4)
Husten	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (7,7)
Oropharyngeale Schmerzen	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (7,7)
Nasenbluten	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	2 (15,4)	1 (7,7)
Nasalkongestion	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	4 (66,7)	1 (16,7)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (53,8)	1 (7,7)
Konjunktivale Ablagerung	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Sehnervenkrankung	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (50,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	7 (53,8)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (50,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	7 (53,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (28,6)	2 (28,6)	5 (38,5)	3 (23,1)
Lipohypertrophie	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (28,6)	3 (23,1)	3 (23,1)
Kontaktdermatitis	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Saisonallergie	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (23,1)	1 (7,7)
Angst	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Asfotase alfa 2 mg/kg (n=6) ^b		Asfotase alfa 3 mg/kg (n=7) ^b		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13) ^b	
	Mild	Moderat	Mild	Moderat	Mild	Moderat
Hautpapillom	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)

Abkürzungen:

UE = unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

^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.

^c Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.

^d Karies wurde bei einem Patienten als schweres Ereignis berichtet.

Quelle: (53)

Eine vollständige Auflistung der UEs in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 ist im CSR der Studie verfügbar, weitere Details befinden sich in Abschnitt 12.2. (53)

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt. Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

Studie ENB-009-10

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 19 Patienten der Studie ENB-009-10 herangezogen. Die UEs werden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet. In Tabelle 4-125 wird die Anzahl der UEs, die im Laufe der Studie berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Im Verlauf der Studie wurde für jeden Patienten mindestens ein UE berichtet.

Der Großteil der UEs war im Schweregrad mild (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 229/314 Ereignisse [73 %]) und stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 172/314 Ereignisse [55 %]). Im Studienverlauf kam es zu keinem Todesfall und keinem Studienabbruch durch die Studienmedikation. Für die Patienten der Kontrollgruppe, die in den ersten 24 Wochen der Extensionsphase eine AA Medikation erhielten, wurden in diesem Zeitraum insgesamt 77 UEs berichtet. Bei sechs Patienten in der kombinierten mit AA behandelten Gruppe wurden UEs berichtet, die nach Ansicht der Prüfarzte in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Dies war nur bei einem Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Von diesen Therapie-assoziierten UEs waren die meisten ISRs, welche von den Prüfarzten als leicht bis moderat bewertet wurden. Beachtenswert ist, dass Patienten der zunächst unbehandelten Kontrollgruppe in den ersten 24 Studienwochen mehr schwere UEs erlebten als die Patienten der Kontrollgruppe in der behandelnden Extensionsphase (1/6 [16,7 %]) und die Patienten der kombinierten AA-

Behandlungsgruppe (4/13 [30,8 %]). Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Altersgruppen der erwachsenen und adoleszenten Patienten den Schweregrad der UEs betreffend.

Tabelle 4-125 gibt einen Überblick der UEs in Studie ENB-09-10.

Tabelle 4-125: Auftreten unerwünschter Ereignisse in Studie ENB-009-10 geordnet nach randomisierten Behandlungsgruppen

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0,3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0,5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		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	46	6 (100,0)	234	7 (100,0)	80	6 (100,0)	314	13 (100,0)	77	6 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	46	6 (100,0)	234	7 (100,0)	80	6 (100,0)	314	13 (100,0)	77	6 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	45	6 (100,0)	104	7 (100,0)	68	6 (100,0)	172	13 (100,0)	20	5 (83,3)
Therapie-assoziierte UE ^b	1	1 (16,7)	130	4 (57,1)	12	2 (33,3)	142	6 (46,2)	57	4 (66,7)
Milde UE	21	6 (100,0)	174	7 (100,0)	55	5 (83,3)	229	12 (92,3)	69	5 (83,3)
Moderate UE	17	4 (66,7)	39	5 (71,4)	23	5 (83,3)	62	10 (76,9)	5	3 (50,0)
Schwere UE	8	3 (50,0)	21	2 (28,6)	2	2 (33,3)	23	4 (30,8)	3	1 (16,7)
Studienabbruch durch UE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
ISR	1	1 (16,7)	130	4 (57,1)	12	2 (33,3)	142	6 (46,2)	59	4 (66,7)
IAR ^c	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektopische Kalzifikation	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	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)
Nicht therapie-assoziierte SUE	4	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)
Therapie-assoziierte SUE ^b	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0,3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0,5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		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
Milde SUE	0	0 (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 (0,0)	2	1 (16,7)
Studienabbruch durch SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
ISR	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
IAR ^c	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Ektopische Kalzifikation	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)

Abkürzungen:

UE = unerwünschtes Ereignis; IAR = Injektions assoziierte Reaktionen; ISR = Reaktionen an der Injektionsstelle; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

^a Patientenanteile, n in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

^b Therapie-assoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie.assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.

^c 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.

Quelle: (95)

Tabelle 4-126: Zusammenfassung von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die während der ersten Behandlungsphase und den ersten 24 Wochen der Extensionsphase mindestens bei 2 Patienten pro Behandlungsgruppe aufgetreten sind, geordnet nach Behandlungsgruppe (Safety Set)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0.3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0.5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		Kontrollgruppe (n=6)	
	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)
Patienten mit Ereignissen	46	6 (100,0)	234	7 (100,0)	80	6 (100,0)	314	13 (100,0)	77	6 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1	1 (16,7)	142	5 (71,4)	16	5 (83,3)	158	10 (76,9)	19	4 (66,7)
Erythem an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	61	3 (42,9)	5	2 (33,3)	66	5 (38,5)	2	2 (33,3)
Hämatom an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	14	3 (42,9)	2	1 (16,7)	16	4 (30,8)	0	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	17	4 (57,1)	0	0 (0,0)	17	4 (30,8)	4	2 (33,3)
Müdigkeit	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)	0	0 (0,0)
Verfärbung an der Injektionsstelle	0	0 (0,0)	9	2 (28,6)	0	0 (0,0)	9	2 (15,4)	6	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)
Periphere Ödeme	0	0 (0,0)	7	1 (14,3)	1	1 (16,7)	8	2 (15,4)	0	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0.3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0.5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		Kontrollgruppe (n=6)	
	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)
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 (Gelenkschmerzen)	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)
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)
Infektionen der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	1	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)
Schwindel	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0.3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0.5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		Kontrollgruppe (n=6)	
	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)
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)
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)
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)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8	3 (50,0)	3	2 (28,6)	10	2 (33,3)	13	4 (30,8)	2	2 (33,3)
Quetschung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	5	2 (33,3)	5	2 (15,4)	0	0 (0,0)
Sturz	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	1 (16,7)	10	2 (28,6)	4	2 (33,3)	14	4 (30,8)	37	2 (33,3)
Dermoidzyste	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)	0	0 (0,0)
Erythema	0	0 (0,0)	8	1 (14,3)	0	0 (0,0)	8	1 (7,7)	15	1 (16,7)

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

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Erste Behandlungsphase [Primary Treatment Period (PTP)]								Erste 24 Behandlungswochen der Extensionsphase	
	Kontrollgruppe (n=6)		Asfotase alfa 0.3 mg/kg (n=7)		Asfotase alfa 0.5 mg/kg (n=6)		Kombinierte Asfotase alfa- Behandlungsgruppe (n=13)		Kontrollgruppe (n=6)	
	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)	Ereignisse n	Patienten n(%)
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)
Ohrbeschwerden	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)

Abkürzungen:

UE = unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 13.0).

^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.

^c Die Patienten können in mehr als einer Spalte genannt werden.

Quelle: (95)

Die am häufigsten berichteten UEs in der kombinierten Gruppe der mit AA behandelten Patienten (158 Ereignisse bei 10/13 Patienten) traten in der Systemorganklasse (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Hierzu zählten vor allem die Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle (Tabelle 4-126). Von den 158 Ereignissen bei den mit AA behandelten Patienten wurden die meisten in der Behandlungsgruppe mit einer Dosierung von 0,3 mg/kg Körpergewicht berichtet (5 Patienten mit 142 Ereignissen). Im Vergleich dazu wurden von fünf Patienten der Gruppe mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht nur 16 Ereignisse berichtet. Dieses beobachtete Ungleichgewicht kann möglicherweise auf Inkonsistenzen in der Berichterstattung von ISRs zurückzuführen sein, welche von unterschiedlichen Prüfern in verschiedenen Studienzentren durchgeführt wurde. So kann es durchaus geschehen sein, dass verschiedene ISRs, wie Verfärbung, Rötung usw., an einer einzigen Einstichstelle beobachtet wurden und infolgedessen als mehrere UEs berichtet wurden. Bemerkenswerterweise wurde bei einem Patienten der Kontrollgruppe im Laufe der ersten Behandlungsphase, in welcher der Patient keine Studienmedikation erhalten hat, ein ISR (Therapie-assoziiertes UE, Erythem an der Injektionsstelle) berichtet. (95)

Der Großteil der berichteten leichten und moderaten UEs waren ISRs. In der kombinierten mit AA behandelten Gruppe traten die am häufigsten berichteten schweren UEs in der SOC der „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (3 Patienten) in Form von Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie und Knochenschmerzen auf.

Weitere Details über die unerwünschten Ereignisse werden in Abschnitt 12.2 des ENB-009-10 CSRs berichtet. (95)

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt. Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

Integrierte Sicherheitsanalysen

Wie beschrieben, umfasst das klinische Programm von AA insgesamt sieben laufende bzw. abgeschlossene klinische Studien.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums der integrierten AA Sicherheitsanalysen wurde insgesamt 102 Patienten (gepooltes Safety Set) AA verabreicht. Darüber hinaus befinden sich insgesamt 90 Patienten in fortlaufenden Studien weiterhin unter Behandlung. Von den zuvor genannten 102 Patienten befanden sich 79 in der Gruppe der Patienten mit infantilem HPP Krankheitsbeginn, 20 wiesen einen juvenilen HPP-Ausbruch auf, bei 2 Patienten brach die Erkrankung im Erwachsenenalter aus und in einem Fall war der Zeitpunkt der ersten Symptome von HPP unbekannt.(93)

Die Patientenpopulation der klinischen Studien und somit des gepoolten Safety Sets repräsentieren ein breites Spektrum von HPP Patienten, was sich auch in deren klinischen

Verläufen, den Baseline Charakteristika sowie hinsichtlich des Alters bei Ausbruch der ersten Symptome, beim Zeitpunkt der ersten Frakturen sowie bei der Anzahl an Frakturen widerspiegelt. (93)

Exposition der Patienten

Die angezeigte Dosierung liegt bei 6 mg/kg Körpergewicht subkutan verabreichtem AA. Patienten können entweder 1 mg/kg Körpergewicht AA 6-mal wöchentlich oder 2 mg/kg Körpergewicht 3-mal wöchentlich erhalten.

Analog zur Darstellung in der Literatur zeigen die Baseline Charakteristika der Patientenpopulation des gepoolten Safety Sets, dass die Patientengruppe mit infantilem Ausbruch von HPP die schwerwiegendste Manifestation der Erkrankung aufwies und, zumeist aufgrund erkrankungsbedingter Komorbiditäten, auch die meisten UEs erlitten.

Die Verabreichungsdauer von AA variierte zwischen 0,1 und 311,9 Wochen. Die Gesamtanzahl an Packungsjahren (PY) von AA lag bei 239,8.

Die mittlere Verabreichungsmenge für alle Patienten des gepoolten Safety Sets betrug 1,90 PY. Demgegenüber standen 2,53 PY in vorhergegangenen integrierten Sicherheitsanalysen. Die Verringerung der mittleren Verabreichungsmenge kann auf die kürzlich vollzogene Rekrutierung von 31 weiteren Patienten mit infantiler HPP für Studie ENB-010-10 zurückzuführen sein. Mit Ende des Beobachtungszeitraums reichte die mittlere Verabreichungsmenge von AA innerhalb der Studien von 1,36 PY bei der Gruppe mit infantilem Beginn von HPP bis 3,68 PY bei Patienten, welche sowohl in der Gruppe der Patienten mit juvenilem Beginn von HPP als auch in der Gruppe der Patienten mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter vertreten waren.

Einer Mehrzahl der Patienten (n=54) wurde mindestens für 96 Wochen mit AA behandelt und 42 Patienten erhielten mehr als 168 Wochen eine Behandlung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen Schwierigkeiten der Rekrutierung und Behandlung von Patienten mit HPP in einem klinischen Studiensetting ist die Datengrundlage für Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 240 Wochen begrenzt.

Insgesamt wurden 148,54 PY AA an Patienten verabreicht, die eine wöchentliche Dosis von ≥ 6 mg/kg erhielten und 220,97 PY bei Patienten mit einer wöchentlichen Dosis von < 9 mg/kg. AA Gaben in einer höheren Dosierung wurden in begrenzter Anzahl vollzogen, wodurch sich < 19 PY für eine wöchentliche Dosis von ≥ 9 mg/kg und < 8 PY für eine wöchentliche Dosis von ≥ 12 mg/kg ergaben. Die überwiegend angewandte Dosierung lag zwischen einem wöchentlichen Einsatz von ≥ 3 mg/kg bis < 9 mg/kg Asfotase alfa (212,29 PY); dies lag zum Großteil am gewählten Studiendesign.

Für Patienten mit pädiatrischem Ausbruch von HPP konnte kein Trend zwischen Pharmakogenetik (PK; patientenspezifische durchschnittliche Konzentration von AA) und relevanten Sicherheitsvariablen (ektopische Kalzifikation, Injektions-assoziierte Reaktionen [IARs] oder Reaktionen an der Einstichstelle [ISRs]) festgestellt werden. (93)

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Alle Patienten der Studie unterlagen mindestens einem oder mehreren UEs. Insgesamt wurden 3.676 UEs über alle Patienten hinweg berichtet. (93)

Die Mehrzahl der hier berichteten UEs (2542/3676 berichtete Fälle bei 101 von 102 [99.0%] Patienten) wurden von den Prüfern als nicht auf die Behandlung mit AA zurückführbar eingestuft. Des Weiteren wurde der größte Anteil der UEs (2758/3676 Fälle bei 100 von 102 [98.0%] Patienten) als schwach ausgeprägt berichtet. Vier Patienten erfuhren UEs, die dazu führten, dass die Behandlung mit AA abgebrochen wurde und die Patienten aus der Studienpopulation ausschieden. Mehr als 45% (1716/3676) der berichteten UEs traten innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen auf und alle (100%) Patienten zeigten mindestens eine UE innerhalb dieser Zeitspanne an. (93)

Gut 25% (1079/3676) aller UEs wurden als Injektions-assoziierte Reaktionen (IARs) oder Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) klassifiziert. Von den 1134 UEs, welche ursächlich auf die Behandlung mit AA zurückgeführt wurden, erhielten 1026 (90,5 %) eine Klassifikation als ISRs und 53 (4.67%) eine Klassifikation als IARs (Anmerkung: Sowohl ISRs als auch IARs wurden per Definition als behandlungsindizierte UEs gewertet). Unter ISR fallen unter anderem Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verfärbung der Injektionsstelle, Juckreiz und Flecken am Injektionsort, Schwellungen, Lipohypertrophie, Atrophie und Hämatome am Injektionsort, Verhärtung der Injektionsstelle (nicht spezifiziert) und Knötchen der Injektionsstelle.

Unter Nichtberücksichtigung von IARs und ISRs bei den angezeigten UEs lassen sich insbesondere Komplikationen nennen, die typischerweise mit HPP in Verbindung gebracht werden (wie bspw. atmungs- und schmerzbedingte Vorfälle). Die berichteten UEs unterlagen in der Regel altersbedingten Einflüssen. Gewisse atmungs-, Magen-Darm- und neurologischbedingte Vorfälle wurden zumeist bei Babys und Kleinkindern beobachtet, während Schmerzen und Verkalkungen der Augen vornehmlich bei älteren Patienten und Erwachsenen auftraten. Insgesamt waren diese Beobachtungen im Einklang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung und die Angabe dieser UEs fiel überwiegend in den Beginn der Behandlungsphase. Das Auftreten dieser Ereignisse war am höchsten in den ersten 24 Wochen der Behandlung. Über Woche 24 hinaus zeigte sich eine fallende Tendenz bezüglich UEs, was sich auf die allgemeine Verbesserung der Patienten im Verlauf der Behandlung zurückführen lässt.

Im Vergleich zu Patienten mit juveniler HPP Form wurden überproportional viele UEs für die Subgruppe der HPP Patienten mit infantiler Form berichtet. Die zuvor benannten 4 Patienten, die aufgrund UEs nicht weiter mit AA behandelt werden konnten und darauffolgend aus dem Studienprogramm ausschieden entstammten alle aus dieser HPP-Gruppe. (93)

Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Insgesamt wurden 274 nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) von 48 (47,1%) Patienten des gepoolten Safety Sets berichtet, mit einer Gesamtinzidenzrate von 114,2 Ereignissen pro 100 PYs AA Dosierung. (93)

Die Mehrheit der SUEs (262/274) trat bei Patienten mit einem infantilen Krankheitsbeginn der HPP auf und hierbei insbesondere bei Patienten im Alter von <5 Jahren. Diese Ereignisse waren im Allgemeinen mit den Manifestationen und Komplikationen der zugrunde liegenden HPP Erkrankung im Einklang und typisch für das Krankheitsbild bei Patienten mit infantilem Ausbruch der HPP. Dementsprechend wurden diese SUEs als nicht therapie-assoziiert bewertet. Diese Ergebnisse blieben nicht unberücksichtigt, da diese Patientensubgruppe einerseits nahezu zwei Drittel der Patientenpopulation der Analyse zur Sicherheit von AA ausmachte und andererseits Patienten in dieser Untergruppe in der Regel deutlich stärker von der Erkrankung betroffen und auch häufiger potentiell tödlichen Komplikationen ausgesetzt sind.

Schwerwiegende UEs mit Bezug zur Behandlung mit AA umfassten Kraniosynostose, chronische Hepatitis, Schalleitungsschwerhörigkeit sowie Lungenentzündung. Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl der Lippen und Schmerzen in den Extremitäten waren weitere schwerwiegende UEs, welche bei 2 Patienten in Verbindung mit der Injektion von AA berichtet wurde.

Keine der beobachteten Patienten widerfuhren Komplikationen, welche mit Anaphylaxie nach Verabreichung von AA in Verbindung gebracht werden können. Zudem gab es keine Hinweise darauf, dass Patienten, welche zu einem beliebigem Behandlungszeitpunkt positiv auf anti-AA Antikörper oder neutralisierende Antikörper getestet wurden, ein Sicherheitsprofil aufwiesen, welches sich von Patienten unterschied, die ausschließlich negative Testergebnisse für diese Antikörper vorweisen konnten.

Allgemeine Laborergebnisse sowie Überprüfungen der Vitalzeichen waren grundsätzlich im Einklang mit der zugrundeliegenden Manifestation von HPP, insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraums. Während des Behandlungszeitraums mit AA wurden Normalisierungen und/oder eine Stabilisierung der benannten Parameter beobachtet, von denen einige erwarteten Veränderungen entsprachen, die in Verbindung mit dem Knochenmineralisierungsprozess stehen. (93)

Todesfälle

Insgesamt wurden in den klinischen Studien von AA 8 Todesfälle berichtet. 7 traten studienbegleitend auf (6 in Studie ENB-010-10 und 1 in Studie ENB-002-08/ENB-003-08) und ein Todesfall ereignete sich bei einem Patienten noch bevor dieser die erste Studienmedikation erhalten hatte.

Alle Todesfälle traten bei Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn der HPP auf, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses überwiegend jünger als ein Jahr alt (7 Patienten) waren und zudem einen oder mehrere prognostische Faktoren, wie rachitische Thoraxdeformität, Störung der Atmung und/oder Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle, aufwiesen. (15,16,119) Vier

Patienten starben innerhalb von ca. 8 Monaten nach Erhalt der ersten Studienmedikation, wovon einer bereits nach drei Wochen verstarb. Vier Patienten erhielten eine AA Dosierung von mehr als 6 mg/kg/Woche. Auf Grund der Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt Studieneinschluss bekam ein Patient einleitend 14 mg/kg/Woche und ein weiterer 12 mg/kg/Woche. Im Studienverlauf erhielt 1 Patient eine Dosissteigerung auf 9 mg/kg/Woche wegen einer Hyperkalzämie und 1 Patient eine Dosiserhöhung auf 12 mg/kg/Woche wegen eines Lungenödems.(93)

Die Ereignisse vor dem Tod dieser Patienten gingen mit den zu erwartenden Komplikationen, die die HPP Erkrankung mit sich bringt, einher und standen in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Ein Tod als Folge einer Lungenentzündung wurde durch den Prüfarzt in direkten Zusammenhang mit der Behandlung mit AA gebracht (aufgrund eines Problems mit der Sauerstoffversorgung desaturierte der Patient zu Hause und starb noch am selben Tag an einem Herzstillstand).

Außerdem ist ein sieben Monate alter Junge verstorben, nachdem er zwei Tage zuvor durch das Studienscreening gefallen war. Zunächst hatte dieser zwar eine Einwilligung erhalten, in die klinische Studie mit aufgenommen werden zu können, auf Grund eines Screeningversagens wurde jedoch zum Zeitpunkt des Todes noch keine AA verabreicht.

Kurze Zusammenfassungen zu den Todesfällen in Studie ENB-010-10 geben die Abschnitte 12.3.1.1 und 14.3.3 des ENB-010-10 CSRs.(120). Der Todesfall in Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wird in Abschnitt 12.3.1 und 14.3.3 des CSRs der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 berichtet.(121)

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlüsse, das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Asfotase alfa betreffend, ziehen:

- ISRs und IARs waren die am häufigsten berichteten UEs. Dies war auf Grund der Verabreichung der AA Medikation via subkutane Injektion zu erwarten. .
- Ohne Berücksichtigung der ISRs und IARs waren die meisten UEs mit den Manifestationen und des Managements der HPP Erkrankung vereinbar.
- Nur relativ wenige UEs standen nach Meinung der Prüfarzte in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation.
- Das Auftreten von UEs und SUEs wurde vor allem vom Alter der Patienten beeinflusst. Ereignisse, die eher bei schweren Manifestationen der HPP zu erwarten wären, wurden meist bei jüngeren Patienten beobachtet (<5 Jahre). Ereignisse wie Schmerzen und Verkalkungen der Augen wurden dagegen eher bei älteren Patienten festgestellt. Diese Ergebnisse sind mit dem Gesamtbild der HPP Erkrankung konsistent.

4.3.2.3.2.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sechs verschiedene Subgruppenanalysen der klinischen Studienpopulation wurden durchgeführt. Diese sind wie folgt charakterisiert:

1. Vergleichende Analyse des Einflusses der Asfotase alfa-Therapie auf die Mortalität (Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung) von Hypophosphatasie-Patienten mit perinatalem und infantilem Beginn mit hohem Risiko einer vorzeitigen Mortalität (gepoolte Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 vs. ENB-011-10). Der Datenschnitt für diese vorgeplanten Analysen war am 20. November 2013. Eine Analyse derselben Patientenpopulation nach geographischer Region und Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde durchgeführt. (12,38,93,97)
2. Analyse des Einflusses von Geschlecht, Alter, Dosis, Applikationsfrequenz und Antikörperstatus auf die Effektivität der AA-Therapie bei HPP-Patienten mit kindlichem Beginn. Diese Analyse basiert auf den Datenschnitten vom 16. November 2012 für ENB-002-08/ENB-003-08, vom 20. November 2013 für ENB-010-10, vom 20. Januar 2013 für ENB-006-09/ENB-008-10 und vom 29. Januar 2013 für ENB-009-10. (93)
3. Vergleich der Ergebnisse in den Endpunkten RGI-C und RSS hinsichtlich des Alters des Beginns der HPP-Symptome (infantiler versus juveniler Beginn) anhand der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 (s. entsprechender Clinical Study Report). Zusätzlich wurde eine vorgeplante Vergleichsanalyse der zwei unterschiedlichen Dosierungsgruppen in der Studie durchgeführt.
4. Vergleichsanalyse der Wirkung der AA-Therapie auf die skelettale Struktur, das Wachstum und das Gangbild bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP: Vergleich zwischen der Studie ENB-006-09/ENB-009-10 und der Studie ALX-HPP-502/ALX-HP-502s. Hierbei handelte es sich um eine vorgeplante Analyse, basierend auf dem Datenschnitt vom 20. Januar 2013. (93)
5. Analyse der gepoolten Daten von 52 behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der Hypophosphatasie aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10. (93)
6. Subpopulationsanalyse sämtlicher behandelten HPP-Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn. (93)

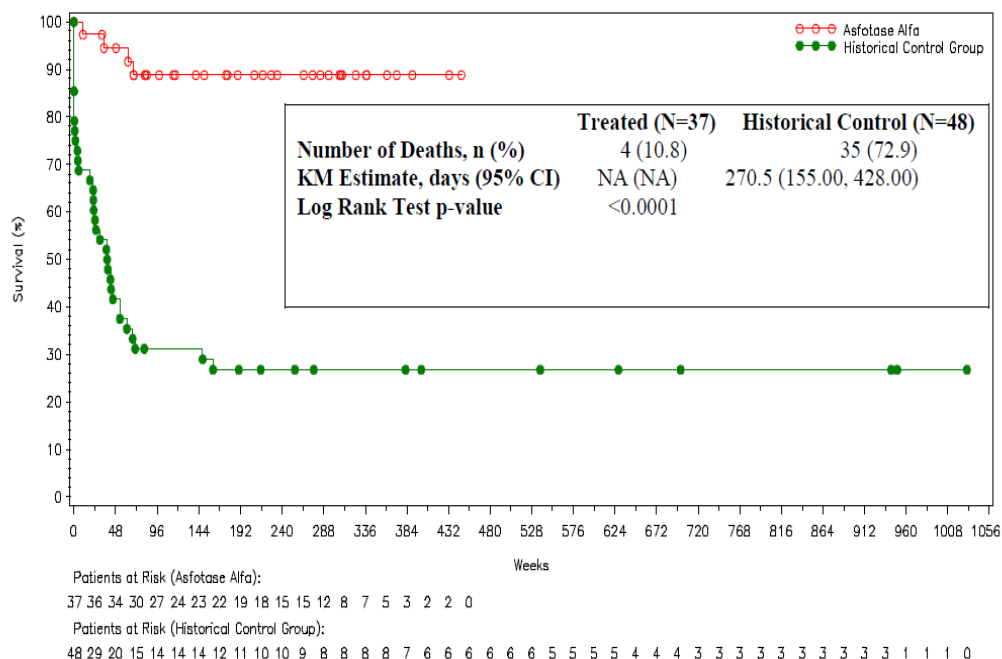
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zusammengefasst.

1. Einfluss der Asfotase alfa-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 ein vorzeitigen Tod wurde das Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren in der Anamnese der Patienten definiert: 1) Atemeinschränkung, 2) Vitamin B6-responsible Krampfanfälle, 3) rachitische Deformität des Brustkorbs. Die mit Asfotase alfa behandelten Patientendaten stammten aus den Studien ENB-002-10/ENB-003-10 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 beziehungsweise infantilem Beginn herangezogen.

Die Analyse ergab, dass die Behandlung mit Asfotase alfa das Gesamtüberleben signifikant verbesserte im Vergleich zum Krankheitsverlauf der historischen Kontrollpatienten. Nur 4 von 37 der behandelten Patienten starben, entsprechend 10,8 % des Kollektivs (ein Patient in der Studienpopulation ENB-002-08/ENB-003-08 und drei Patienten in der Studienpopulation ENB-010-10). Im Gegensatz hierzu verstarben 72,9 % der unbehandelten Patienten (35 von 42) während der evaluierten Periode ($p < 0,0001$). Die vier Todesfälle in der Studiengruppe waren nicht durch die Gabe des Medikaments verursacht. Die unbehandelten Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 270,5 Tagen, während bei den behandelten Studienpatienten die mediane Überlebenszeit nicht abgeschätzt werden konnte, da mehr als die Hälfte dieser Patienten jenseits des Datenschnittpunktes überlebte.

Abbildung 4-20: Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten mit perinatalem / infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe



Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben

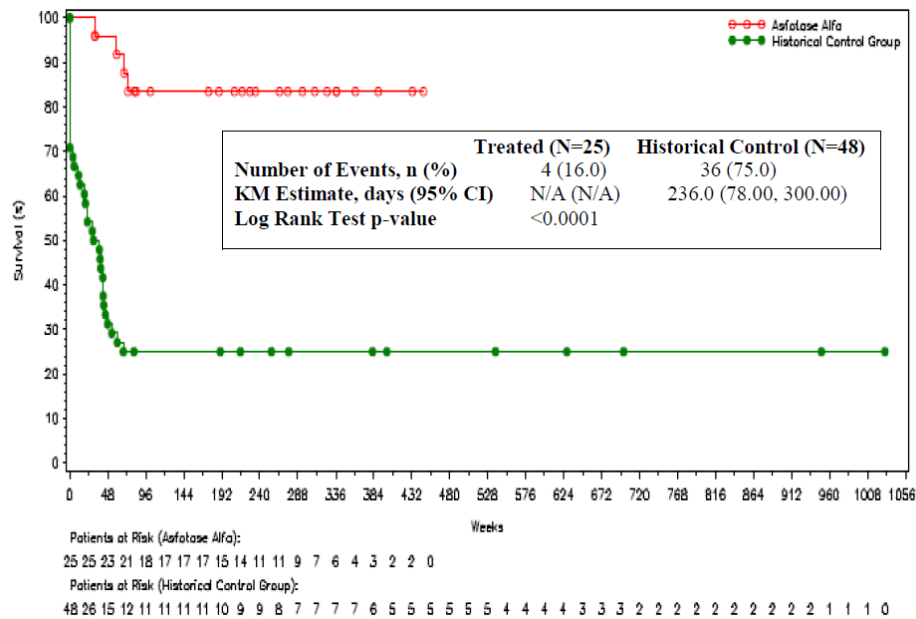
Der Anteil der Patienten in der mit AA behandelten Gruppe, der überlebte, war unabhängig vom Vorliegen von einem oder mehreren der prognostischen Faktoren, die bekanntermaßen das Sterberisiko von HPP-Patienten erhöhen. Die Mehrheit der Patienten in der Interventions- und in der Kontrollgruppe litten an einer rachitischen Verformung des Brustkorbs und an respiratorischen Einschränkungen (>70%), wohingegen ein kleinerer Anteil der Patienten an Vitamin B6-responsiblen Krampfanfällen litt (35,1 % in der Interventionsgruppe und 20,8 % in der Kontrollgruppe).

Von den Patienten mit Einschränkungen der Atmung verstarben 11,1 % in der behandelten Gruppe (3/27) und 82,5 % in der Kontrollgruppe (33/40). Von den Patienten mit einer rachitischen Verformung des Brustkorbs verstarben 10 % in der behandelten Gruppe (3/30) und 67,5 % in der Kontrollgruppe (27/40). Von den Patienten mit Vitamin B6-responsiblen Krampfanfällen verstarben 15,4 % in der behandelten Gruppe (2/13) und 100 % in der Kontrollgruppe (10/10). Von den Patienten, die alle drei Risikofaktoren trugen, verstarb ein Patient in der behandelten Gruppe (12,5 %; 1/8) und alle Patienten in der Kontrollgruppe (8/8).

Einfluss der Behandlung auf das Überleben ohne invasive Beatmung

Die Behandlung mit AA erhöhte die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben in der behandelten Patientengruppe signifikant gegenüber der unbehandelten historischen Gruppe. In dem erstgenannten Kollektiv benötigten nur vier von 25 Patienten (16,0 %) eine invasive Beatmung, wohingegen 75,0 % der unbehandelten Patienten (36/48) einer invasiven Beatmung im Auswertungszeitraum bedurfte ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse blieben unverändert, wenn bei den behandelten Patienten ab der ersten Gabe von Asfotase alfa und bei den historischen Kontrollpatienten ab Geburt gerechnet wurde.

Abbildung 4-21: Überleben ohne invasive Beatmung bei Patienten mit perinatalem / infantilem Beginn der HPP - behandelte vs. unbehandelte Patienten



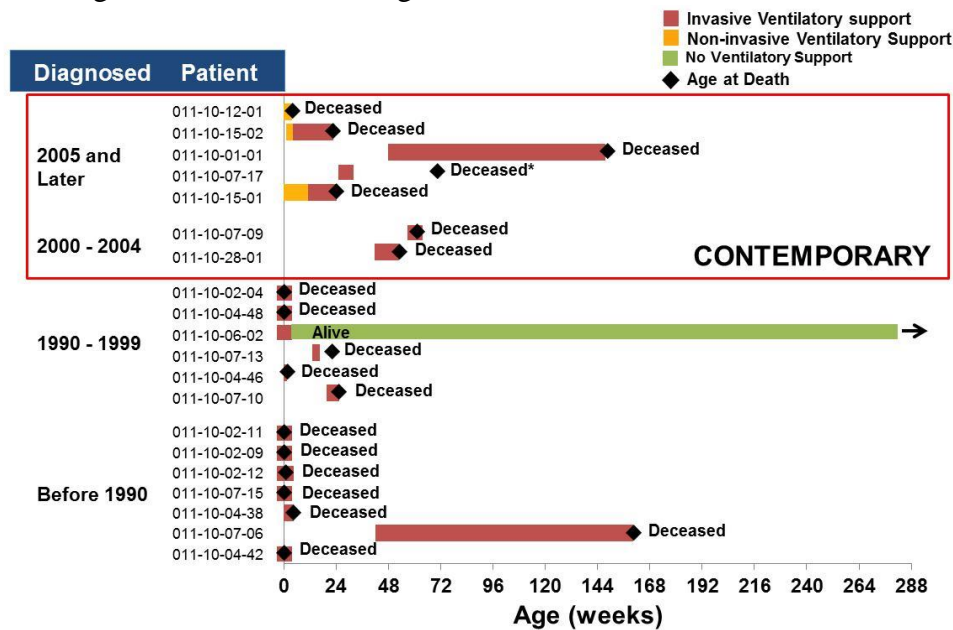
Abkürzung: CI=Konfidenzintervall; KM=Kaplan-Meier; NA= Nicht anwendbar

Quelle: (38,97)

Exploratorische Analyse: Einfluss auf das Jahr der Diagnosestellung

Um festzustellen, ob der Zeitpunkt der Diagnosestellung in den Kollektiven, die mehr als 15 Jahre umspannen, einen Einfluß auf die schlechte Prognose der Erkrankung haben könnte, wurden diverse statistische Analysen durchgeführt, die hier nicht weiter ausgeführt werden sollen. Die folgende Abbildung fasst die natürlichen Verläufe der Patienten in einer Kalenderjahr-der-Diagnose-bezogenen Clusterung zusammen. Es scheint einen Trend zu einem geringfügig längeren Überleben unter invasiver Beatmung bei den zeitgenössischen Fällen („CONTEMPORARY“) zu geben, was möglicherweise auf einen Fortschritt der intensivmedizinischen Behandlung zurückzuführen ist. Gleichwohl hat auch in der zeitgenössischen Gruppe kein Patient die Erkrankung überlebt, was verständlich erscheint, da die Behandlung rein symptomatisch und nicht kausal für die Hypophosphatasie ist.

Abbildung 4-22: Natürlicher Verlauf der unbehandelten HPP-Patienten mit invasiver Beatmung; historische Clusterung



Quelle: Studie ENB-011-10, (93)

Einfluss des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (vorgeplante Sensitivitätsanalyse)

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 war 27 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehr als 30 % der 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.

Ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe, die mindestens 27 Wochen überlebt hatten, wurden mit allen behandelten Patienten verglichen. Das Gesamtüberleben bei den behandelten Patienten war signifikant größer als bei den Kontrollen ($p=0,0030$). 8 % der behandelten und 51,9 % der unbehandelten Patienten verstarben während der analysierten Periode (38).

Ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe, die zumindest 14 Tage überlebt hatten, wurden mit behandelten Patienten, die bis zu 72 Wochen in der Studie eingeschlossen wurden, verglichen. Die Mehrzahl der historischen Kontrollpatienten starb während der ersten zwei Lebenswochen, während das Mortalitätsrisiko erheblich reduziert schien bei Patienten, die 72 Wochen und länger überlebten. Deshalb führten diese Anpassungen zu einem Vergleich von Kontrollpatienten mit einem möglichen Überlebensvorteil (d.h. Überleben länger als zwei Wochen) mit behandelten Patienten, die möglicherweise zu einer Gruppe mit einem höheren Risiko gehörten (d.h. Alter jünger als 72 Wochen). Nichtsdestotrotz war das Gesamtüberleben bei behandelten Patienten signifikant größer als bei den Kontrollpatienten ($p=0,0097$). 13,3 % der behandelten Patienten starben gegenüber 63,9 % der unbehandelten Patienten. Die mediane geschätzte Überlebenszeit für die unbehandelten Patienten betrug

399,5 Tage. Demgegenüber war die mediane Überlebenszeit für die mit Asfotase alfa behandelten Patienten nicht abschätzbar. (38)

Ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe, die zumindest 27 Wochen überlebt hatten, wurden mit behandelten Patienten, die bis zu 72 Wochen eingeschlossen wurden, verglichen. Der Unterschied im Gesamtüberleben bei behandelten versus unbehandelten Patienten näherte sich der Signifikanz ($p=0,0778$). 13,3 % der behandelten Patienten starben im evaluierten Zeitrahmen gegenüber 41,9 % der unbehandelten Kontrollen. Die mediane geschätzte Überlebenszeit von Geburt lag für die unbehandelten Patienten dieses Subkollektivs bei 1.123 Tagen. Demgegenüber war die mediane Überlebenszeit für die mit Asfotase alfa behandelten Patienten nicht abschätzbar. (38)

Einfluss der geographischen Region auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit infantilem Beginn der HPP

Die Anzahl und der Anteil der verstorbenen Patienten wurden nach geographischer Region ausgewertet (USA/Kanada, Europa, Asien, RoW). Die größte Anzahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, stammte aus Nordamerika und entsprechend ereigneten sich die meisten Tode bei Patienten aus Nordamerika sowohl in der behandelten als auch in der Kontrollgruppe. Die Todesraten der übrigen drei Regionen reichten von 0,0 % bis 2,7 % aller Patienten der Interventionsgruppe und von 2,1 % bis 4,2 % aller Patienten in der historischen Kontrollgruppe. Die Anzahl der Patienten, die außerhalb Nordamerikas eingeschlossen wurde, war sehr gering, was die Interpretation der Überlebensdaten in den jeweiligen Regionen limitiert und das Verzerrungspotential der Geographie auf die Überlebensanalysen minimiert. (93)

2. Einfluss von Geschlecht, Alter, Dosis, Frequenz der Verabreichung und Antikörperstatus auf den Effekt von AA bei Patienten mit pädiatrischem Beginn der Hypophosphatasie (97)

Schweregrad der Rachitis

Für HPP-Patienten mit infantilem Beginn ($n=43$) zeigten die Analysen der Subsets keinen Effekt des Geschlechts der Patienten auf den Effekt von AA bei der Verbesserung der Schwere der Rachitis, gemessen mittels RGI-C oder RSS. Da 42 von 43 Patienten (97,7 %) dreimal pro Woche Asfotase alfa erhielten, konnte ein möglicher Effekt der Frequenz der Verabreichung nicht analysiert werden. Es gab keinen erkennbaren Effekt der Dosis oder der analysierten Altersgruppen (0-2 versus 2-11 Lebensjahre; unter fünf Lebensjahre versus \geq fünf Lebensjahre). Aufgrund der ungleichen Altersverteilung der Patienten in einigen Populationen lassen sich allerdings keine belastbaren Schlüsse zu möglichen Effekten dieser Variablen auf die Schwere der Rachitis ziehen.

Die Minderung des Schweregrads der Rachitis war gleich bei Patienten mit positiven Anti-AA-Titern und bei Patienten, bei denen sich niemals ein Antikörper gegen Asfotase alfa nachweisen ließ. Gleiches gilt auch für die Patienten mit nachgewiesenen neutralisierenden Antikörpern. Ebenso gab es keinen wahrnehmbaren Effekt der Höhe des Antikörpertiters auf

die Verbesserung der rachitischen Symptome. Ebenso konnten keine Unterschiede bei der Verbesserung des Schweregrads der Rachitis zwischen den Patienten mit schwerer Hypophosphatasie (n = 37) und der Gesamtgruppe (n = 43) nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse lieferten die Analysen für Patienten mit juvenilem Beginn der HPP. Weder das Geschlecht, die Dosis oder der Antikörperstatus hatten einen Einfluss auf den Rachitis-mindernden Effekt von AA. Aufgrund der Homogenität der Altersgruppen (87,5 % zwischen 2 und 11 Jahren) waren keine altersbezogenen Auswertungen möglich.

Wachstum

Zwischen den Subgruppen konnten keine bedeutsamen Unterschiede bei Körpergröße oder Gewicht festgestellt werden. Sowohl die Körpergröße als auch das Gewicht nehmen bei den behandelten Patienten generell über die Zeit zu und es gab keine Unterschiede in der Altersgruppe unter fünf Jahren (n = 39) und über fünf Jahren (n = 5). Ebenso hatte der Schweregrad bei den Patienten mit infantilem Beginn keinen Einfluss und die Profile dieses Subsets glichen dem der Gesamtpopulation.

Körperliche Funktion

Der Effekt der AA-Therapie auf die körperliche Funktion wurde mittels des BSID-III analysiert. Bei keiner der gebildeten Subgruppen konnten Korrelationen nachgewiesen werden, wobei die geringe Gruppengröße die statistische Aussagekraft ohnehin erheblich einschränkt. Einzig der Vergleich der Kinder, die zum Ausgangszeitpunkt eine invasive Beatmung benötigten (n = 12) mit den Kindern, die niemals irgendeine Atemunterstützung brauchten (n = 22), lieferte einen Anhaltspunkt dafür, dass erstgenannte unter der Therapie weniger robuste Verbesserungen der körperlichen Funktionalität erfahren.

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben wie auch für das Überleben ohne invasive Beatmung zeigten die Analysen der Subsets keinen klaren Einfluss der Items auf den Therapieeffekt von AA. Da in der untersuchten Population nur vier Todesfälle auftraten, können keine aussagekräftigen Analysen erhoben werden. Bei der Fragestellung des Überlebens ohne invasive Beatmung zeigten sich keine klaren Effekte des Geschlechts, der Dosis oder der Frequenz der Medikamentengabe, die zu einer belastbaren Schlussfolgerung führen.

3. Vergleich der Ergebnisse in den Endpunkten RGI-C und RSS hinsichtlich des Alters des Beginns der HPP-Symptome (infantiler versus juveniler Beginn) anhand der Studien ENB-006-09/ENB008-10 (53) (96)

Obwohl alle Patienten mit Hypophosphatasie denselben zugrunde liegenden genetischen und biochemischen Defekt teilen, wurde die Erkrankung historisch in Subgruppen klassifiziert, die sich am Lebensalter zu Beginn der Krankheit orientieren. In der vorliegenden Subgruppenanalyse der Effektivitätsdaten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden deshalb die folgenden Untergruppen gebildet:

- infantiler Beginn wurde definiert als das Auftreten von HPP-Symptomen in einem Lebensalter unter 6 Monaten (einschließlich Beginn in utero). Diese Untergruppe bestand aus 5 AA-behandelten Patienten und 7 historischen Kontrollpatienten;
- juveniler Beginn wurde definiert als das Auftreten von HPP-Symptomen in einem Lebensalter ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren. Diese Untergruppe bestand aus 8 AA-behandelten Patienten und 9 historischen Kontrollpatienten

Die Ergebnisse beinhalten die Daten der 13 behandelten HPP-Patienten für einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen (24 Wochen in der Studie ENB-006-09 und bis zu weiteren 96 Wochen in der Studie ENB-008-10). Die Ergebnisse für alle AA-behandelten Patienten wurden für diese Subgruppenanalyse in einer Gruppe zusammengefasst. Dies war deshalb notwendig, weil je Untergruppe nur wenige Patienten vorhanden waren, was sich bei einer Aufteilung nach Lebensalter beim Beginn der Erkrankung noch verstärkt hätte. Da alle Patienten in der Extensionsphase der Studie (ENB-008-10) schließlich dieselbe Dosis bekamen, scheint dieses Vorgehen gerechtfertigt.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten beide Untergruppen typische Symptome der HPP einschließlich des Vorhandenseins einer Rachitis (nachgewiesen mittels RSS-Scores). In beiden Altersgruppen waren das Ausmaß bzw. der Schweregrad der Rachitis und die Einschränkung des Ganges sehr ähnlich.

Die Patienten beider Altersgruppen, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, zeigten eine klare und konsistente Evidenz der Verbesserung im radiografischen Erscheinungsbild der Rachitis, was durch die RGI-C-Skala und den RSS im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte. Während die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nur bei den Patienten mit juvenilem Beginn der HPP eine statistische Signifikanz zeigte, sind die Richtung und die Größenordnung des Behandlungseffekts bei den Patienten mit infantilem Beginn hierzu identisch.

Der primäre Endpunkt für diese Studie war die Veränderung im Schweregrad der Rachitis im Vergleich von Ausgangszeitpunkt und Woche 24, was auf radiologischen Aufnahmen des Skeletts mittels der RGI-C-Skala gemessen wurde. Der RGI-C ist ein 7 Schritte umfassendes Einschätzungsinstrument, das vom Wert -3 (starke Verschlechterung der HPP-assoziierten Rachitis) bis zu +3 (komplette oder nahezu komplette Heilung der HPP-assoziierten Rachitis) reicht. Die Patienten mit infantilem Beginn der Erkrankung, die mit AA behandelt wurden, hatten einen medianen Score von +2 zum Zeitpunkt Woche 24, was für eine substantielle Heilung der Rachitis gegenüber der Baseline spricht. Die Patienten der unbehandelten historischen Kontrollgruppe zeigten einen medianen Wert von 0 was für keine Veränderung im Schweregrad der Rachitis gegenüber dem Ausgangszeitpunkt spricht. Obwohl der Unterschied zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten zum Zeitpunkt Woche 24 keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,1614$), ist bemerkenswert, dass 60 % der behandelten Patienten (3/5) zum Zeitpunkt Woche 24 RGI-C-Scores von ≥ 2 hatten gegenüber nur 14,3 % der unbehandelten Patienten (1/7).

Ebenso wie die Subgruppe der behandelten Patienten mit infantilem Beginn zeigten die AA-behandelten Patienten mit juvenilem Beginn zum Zeitpunkt Woche 24 einen medianen Score

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

von 2 auf der RGI-C-Skala was für eine substantielle Heilung der Rachitis gegenüber dem Ausgangszeitpunkt spricht. Auch in dieser Untergruppe zeigten die unbehandelten Patienten keine Veränderung entsprechend einem medianen Score von 0 zum Analysezeitpunkt. In dieser Untergruppe war der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven hochsignifikant ($p = 0,0034$) und 75 % der behandelten Patienten hatten RGI-C-Werte von ≥ 2 . Dieser Score wurde von keinem der Kontrollpatienten erreicht.

Tabelle 4-127: RGI-C-Scores der Studien ENB-006-09/ENB-008-10 zum Zeitpunkt Woche 24 bei Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set

Variable	Infantiler Beginn		Juveniler Beginn	
	Historische Kontrolle (N=7)	Asfotase alfa [¶] (N=5)	Historische Kontrolle (N=9)	Asfotase alfa (N=8)
RGI-C-Score				
Median	0,00	2,00	0,00	2,00
Min, Max	-1,3;2,0	0,0; 2,0	-1,0; 1,0	1,7;2,3
P-Wert	NA	0,1614	NA	0,0034
Schätzer	NA	1,00	NA	2,00
95% CI	NA	(-0,67; 2,33)	NA	(1,33;2,67)
RGI-C-Stufen				
-3 bis <-2, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-2 bis <-1, n(%)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
-1 bis <0, n(%)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)
0 bis <1, n(%)	2 (28,6)	1 (20,0)	3 (33,3)	0 (0,0)
1 bis <2, n(%)	2 (28,6)	1 (20,0)	2 (22,2)	2 (25,0)
2 bis <3, n(%)	1 (14,3)	3 (60,0)	0 (0,0)	6 (75,0)
=3, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; NA = nicht anwendbar; RGI-C = Radiographic Global Impression of Change.

Quelle: (96)

Konsistent mit den Ergebnissen zum Zeitpunkt Woche 24 blieben die Effekte auf den Schweregrad der Rachitis in der behandelten Patientengruppe im Verlauf der Behandlung stabil. Die Patienten mit infantilem Beginn, die mit AA behandelt wurden, zeigten mediane RGI-C-Scores von >1 zu den Zeitpunkten Woche 24, 48 und 96, was zumindest auf eine minimale Heilung der Rachitis zu diesen Zeitpunkten hindeutet. Im Gegensatz hierzu zeigten

die Kontrollpatienten keine Veränderung zum Ausgangswert der Rachitis-Schwere (medianer RGI-C-Score von 0) zu den Zeitpunkten Woche 24 und 48 und eine Verschlechterung des medianen RGI-C-Scores auf -0,67 zum Zeitpunkt Woche 96. Die Unterschiede zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$) zu allen 3 genannten Zeitpunkten bei den Unterschieden zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten mit juvenilem Beginn der Erkrankung. Zu allen 3 Zeitpunkten war der mediane RGI-C-Score in der Interventionsgruppe bei 2, was für eine substantielle Heilung der Rachitis spricht, während die medianen RGI-C-Scores der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten $< 0,5$ war.

Für die sekundäre Analyse der Effektivität wurde die Veränderung des Schweregrades der Rachitis zusätzlich mittels des RSS evaluiert. Gleichgerichtet mit den oben beschriebenen Ergebnissen für den RGI-C gingen bei den behandelten Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn die mittleren totalen RSS-Werte zu den Zeitpunkten 24,48 und 96 Wochen stärker zurück als bei den nicht behandelten Patienten. Bei den Unterschieden wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Im Gegensatz hierzu zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung der RSS-Scores zu den genannten Zeitpunkten bei behandelten Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn im Vergleich zu den historischen Kontrollen ($p < 0,01$). (96)

Tabelle 4-128: RGI-C-Scores über die Zeit (LOCF) aus den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 für Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set

	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			Asfotase alfa			Historische Kontrolle			Asfotase alfa		
Variable	Woche 24 (n=7)	Woche 48 (n=7)	Woche 96 (n=6)	Woche 24 (n=5)	Woche 48 (n=5)	Woche 96 (n=5)	Woche 24 (n=9)	Woche 48 (n=9)	Woche 96 (n=9)	Woche 24 (n=8)	Woche 48 (n=8)	Woche 96 (n=8)
RGI-Score												
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
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
p-Wert	NA	NA	NA	0,1614	0,3022	0,0596	NA	NA	NA	0,0034	0,0033	0,0062
Schätzer	NA	NA	NA	1,00	0,67	1,67	NA	NA	NA	2,00	1,67	1,67
95% CI	NA	NA	NA	-0,67; 2,33	-0,33; 2,00	0,33; 3,00	NA	NA	NA	1,33; 2,67	1,00; 2,00	1,00; 2,33
RGI-C Stufen												
-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)
-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)
-1 bis <0, n (%)	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 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)

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			Asfotase alfa			Historische Kontrolle			Asfotase alfa		
	Woche 24 (n=7)	Woche 48 (n=7)	Woche 96 (n=6)	Woche 24 (n=5)	Woche 48 (n=5)	Woche 96 (n=5)	Woche 24 (n=9)	Woche 48 (n=9)	Woche 96 (n=9)	Woche 24 (n=8)	Woche 48 (n=8)	Woche 96 (n=8)
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)
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)
=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)

Abkürzungen: CI =Konfidenzintervall; LOCF = last observation carried forward; Max = Maximum; Min = Minimum; NA = nicht anwendbar; RGI-C = Radiographic Global Impression of Change; Wk = Woche.

Quelle: (96)

Tabelle 4-129: Veränderungen gegenüber der Baseline im Rickets Severity Scale (RSS)-Score aus den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 RSS bei Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP – Full Analysis Set

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			Asfotase alfa			Historische Kontrolle			Asfotase alfa		
	Woche 24 (n=7)	Woche 48 (n=7)	Woche 96 (n=6)	Woche 24 (n=5)	Woche 48 (n=5)	Woche 96 (n=5)	Woche 24 (n=9)	Woche 48 (n=9)	Woche 96 (n=9)	Woche 24 (n=8)	Woche 48 (n=8)	Woche 96 (n=8)
RSS-Baseline												
N	7	7	6	4	4	4	9	9	9	8	8	8
Mittel-wert (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
RSS-Veränderung gegenüber Baseline												
N	7	7	6	4	4	4	9	9	9	8	8	8
Mittel-wert (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

Variable	Infantiler Beginn						Juveniler Beginn					
	Historische Kontrolle			Asfotase alfa			Historische Kontrolle			Asfotase alfa		
	Woche 24 (n=7)	Woche 48 (n=7)	Woche 96 (n=6)	Woche 24 (n=5)	Woche 48 (n=5)	Woche 96 (n=5)	Woche 24 (n=9)	Woche 48 (n=9)	Woche 96 (n=9)	Woche 24 (n=8)	Woche 48 (n=8)	Woche 96 (n=8)
Vergleich innerhalb der Gruppe												
p-Wert	0,5156	0,5156	0,3750	0,1250	0,2500	0,5000	1,0000	0,2813	0,5781	0,0078	0,0078	0,0078
Vergleich zur historischen Kontrolle												
p-Wert	NA	NA	NA	0,3069	0,9241	0,2249	NA	NA	NA	0,0039	0,0074	0,0062
Schätzer	NA	NA	NA	-0,50	0,00	-1,50	NA	NA	NA	-2,00	-1,50	-2,00
95% CI	NA	NA	NA	-2,00; 0,50	-2,00; 1,0	-3,50; 0,50	NA	NA	NA	-3,00; -1,00	-2,50; -1,00	-3,00; -1,00

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; NA = nicht anwendbar; RSS = Rickets Severity Scale; SD = Standardabweichung; Wk = Woche.

Quelle: (96)

Nebenbemerkung: 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. (53) (96)

4. Vergleichsanalyse der Wirkung der Asfotase alfa-Therapie auf die skelettale Struktur, das Wachstum und das Gangbild bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

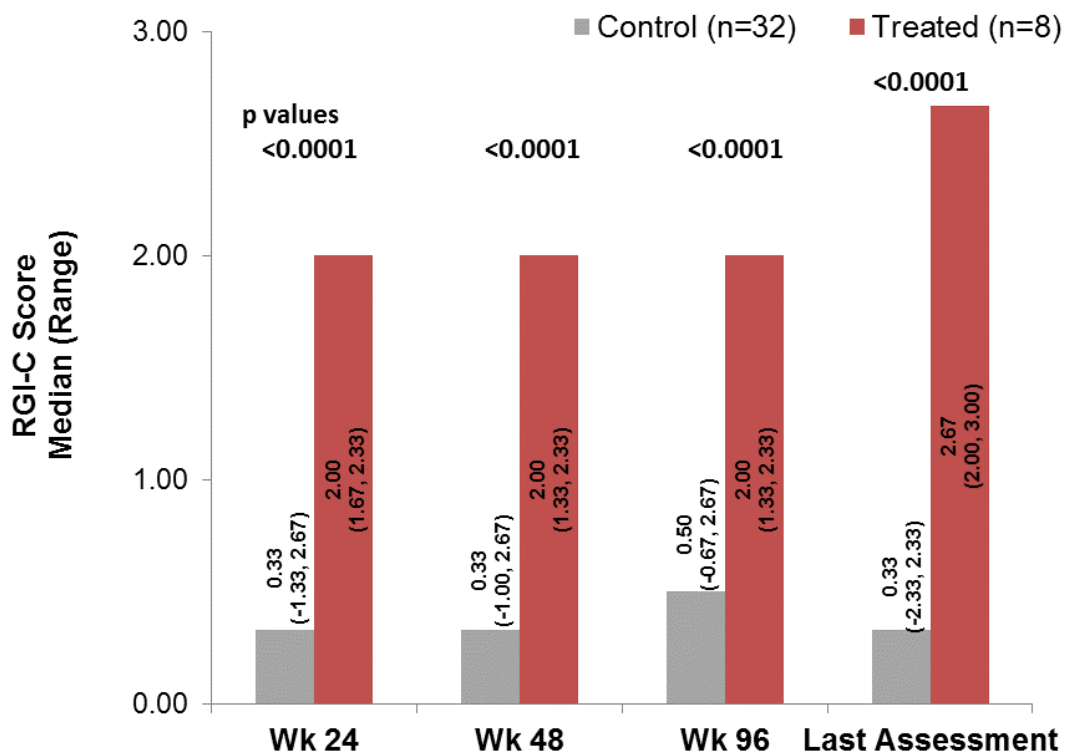
In dieser Subgruppenanalyse wurden die Effekte auf das Wachstum, den RGI-C-Score und den RSS aus der natürlichen Verlaufsstudie ALX-HPP-502, in der 32 Patienten mit juvenilem Beginn der HPP erfasst waren, mit den Daten der 8 Asfotase alfa-behandelten Patienten mit juvenilem Beginn aus der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 verglichen. (93)

A) Verbesserungen der Knochenstruktur und des Wachstums bei AA-behandelten Patienten mit juvenilem Beginn der Erkrankung gegenüber historischen Kontrollen

Wie in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 mit statistischer Signifikanz gezeigt werden konnte, verbesserte sich der Schweregrad der Rachitis in der behandelten, 5-12 Jahre alten Patientenpopulation. Im Vergleich mit dem historischen Kontrollkollektiv aus der Studie ALX-HPP-502 zeigten sich signifikante Verbesserungen beim Rachitisgrad, der mit dem RGI-C gemessen wurde ($p < 0,0001$).

Bei den behandelten Patienten ($n = 8$) wies der festgestellte mediane RGI-C-Score von 2 zu den Zeitpunkten Woche 24, 48 und 96 auf eine substantielle Verbesserung der Rachitis hin, wohingegen der mediane Score der historischen Kontrollpatienten ($n = 32$) $\leq 0,50$ lag, was letztlich keine Veränderung oder bestenfalls eine minimale Verbesserung bedeutet. Zu allen 3 Zeitpunkten war die Differenz zwischen den beiden Gruppen hochsignifikant. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Analyse, die auf dem RSS basierte und Baseline-kontrolliert war.

Abbildung 4-23: Mediane RGI-C-Scores zu den Zeitpunkten Woche 24, 48, 96 und letzte Untersuchung; Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP



Abkürzungen: RGI-C = Radiographic Global Impression of Change; Wk: Woche
MinMax-Werte in den jeweiligen Balkendiagrammen; Quelle: Alexion; (93)

Aufgrund des retrospektiven Charakters der natürlichen Verlaufsstudie ALX-HPP-502 wurden die verfügbaren Röntgenaufnahmen, die die Zeitpunkte Woche 24, 48 und 96 repräsentierten, nicht exakt 24, 48 und 96 Wochen nach der Baseline-Erhebung erstellt. Vielmehr wurden Paarungen von Röntgenbildern ausgewählt, die so nah wie möglich an diesen Zeitintervallen lagen. Die Röntgenbilder in der behandelten Patientenpopulation korrespondieren relativ eng mit den oben angegebenen Zeitpunkten. Im historischen Kontrollkollektiv lag der mediane Unterschied zwischen der Baseline und den Wochen 24, 48 und 96 bei 778,5, bzw. 813,0 und 944,5 Tagen. Über die Zeit näherte sich das Intervall für die historische Kontrollgruppe immer weiter an das des behandelten Kollektivs an: die medianen Tage von Ausgangszeitpunkt bis zur letzten Untersuchung waren in der Kontrollgruppe schließlich bei 1.551,5 Tagen und in der behandelten Patientengruppe bei 1.274,0 Tagen; $p = 0,0681$. Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass aufgrund des größeren Zeitintervalls vom Ausgangszeitpunkt bis zu den späteren Röntgenaufnahmen bei den Patienten aus dem Kollektiv der Studie ALX-HPP-502, dieses Kollektiv auch mehr Zeit hatte für eine eventuelle Spontanheilung.

Anteil der AA-behandelten Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen bei Knochenstruktur und Wachstum im Vergleich zur historischen Kontrolle

Eine zusammengesetzte Responder-Analyse wurde durchgeführt, um die Effekte von Asfotase alfa auf die skelettalen Manifestationen der Hypophosphatasie und die klinischen Effekte auf eine verbesserte Knochenmineralisation zu bewerten. Der Endpunkt bestand aus der gleichzeitigen Erhebung der Verbesserung des Schweregrades der Rachitis (gemessen mittels RGI-C-Score) und der Verbesserung der Körpergröße, die durch Veränderungen vom Ausgangswert des Größen Z-Scores bestimmt wurde. Damit wurde sichergestellt, dass die Verbesserung in der Knochenstruktur auch von klinisch bedeutsamen Verbesserungen im Wachstum begleitet wurden. Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die eine positive Veränderung vom Ausgangswert unter Behandlung zeigten: beim Größen Z-Score von mindestens 0,3 nach 3 Jahren und beim RGI-C von $> 1,5$ zum Zeitpunkt Woche 24 oder 48. Wie die unten stehende Tabelle zeigt, konnten im behandelten Patientenkollektiv mit juvenilem Beginn der HPP zum Zeitpunkt Woche 24 75% der Patienten (6/8) und zum Zeitpunkt Woche 48 62,5% der Patienten (5/8) als Responder identifiziert werden. Im Gegensatz hierzu fand sich in der historischen Kontrolle nur ein einziger Patient (3,2 %), der als Responder eingeschätzt werden konnte.

Tabelle 4-130: Effekt von Asfotase alfa auf einen zusammengesetzten Endpunkt von Wachstum und Schweregrad der Rachitis bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Parameter	Patientenpopulation	
	Historische Kontrolle (N=32)	Behandelte Patienten (N=8)
Analysezeitpunkt Woche 24		
Größen Z-Score (Veränderung von der Baseline zum Zeitpunkt 3 Jahre)		
≥0,3	5 (15,6)	6 (75,0)
<0,3	27 (84,4)	2 (25,0)
RGI-C zum Zeitpunkt Woche 24		
≥1,5	2 (6,3)	8 (100,0)
<1,5	30 (93,8)	0 (0,0)
Zusammengesetzter Endpunkt Responder zum Zeitpunkt Woche 24^a		
Ja	1 (3,1)	6 (75,0)
Nein	31 (96,9)	2 (25,0)
p-Wert ^b	<0,0001	
Analysezeitpunkt Woche 48		
Größen Z-Score (Veränderung von der Baseline zum Zeitpunkt 3 Jahre)		
≥0,3	5 (15,6)	6 (75,0)
<0,3	27 (84,4)	2 (25,0)
RGI-C zum Zeitpunkt Woche 48		
≥1,5	3 (9,7)	7 (87,5)
<1,5	28 (90,3)	1 (12,5)
Zusammengesetzter Endpunkt Responder zum Zeitpunkt Woche 48^a		
Ja	1 (3,2)	5 (62,5)
Nein	30 (96,8)	3 (37,5)
p-Wert ^b	0,0005	

Parameter	Patientenpopulation			
	Historische (N=32)	Kontrolle	Behandelte (N=8)	Patienten

Abkürzungen: RGI-C = Radiographic Global Impression of Change.

^a ein Patient wird als Responder eingeschätzt, wenn der RGI-C zum Untersuchungszeitpunkt $\geq 1,5$ beträgt und eine Vergrößerung des Größen-Z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 0,3 nach 3 Jahren aufweist

^b p-Wert, Fisher's Exact Test.

Quelle: (93)

B) Vergleichende Analyse des Gangbildes bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Mittels des POMA (Performance-oriented Mobility Assessment)-Instruments und einer modifizierten POMA-G-Skala, die dazu diente, die Sensitivität für Gangstörungen bei der Hypophosphatasie zu erhöhen (MPOMA-G), wurden vergleichende Untersuchungen des Gangbildes der Patienten durchgeführt.

Veränderungsrate auf der MPOMA-G und der POMA-G-Skala

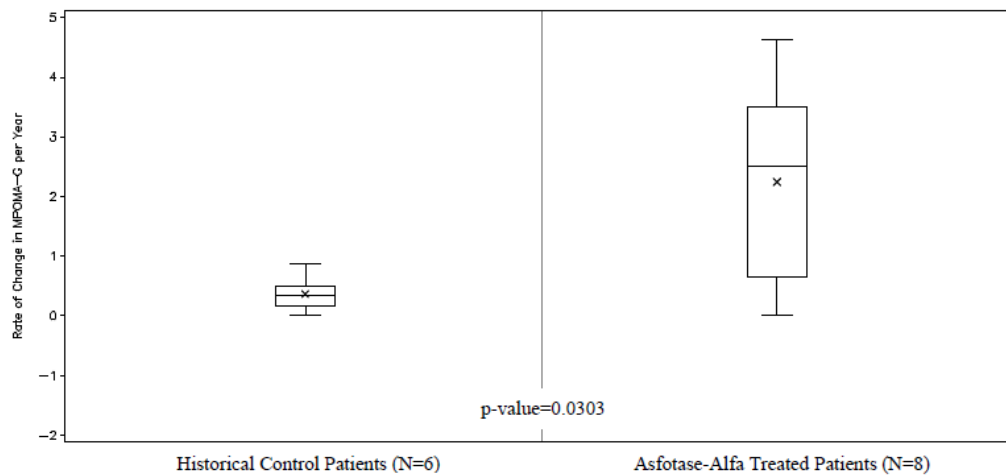
Von Patienten, die in der Studie ALX-HPP-502s, einer multizentrischen, nicht-interventionellen, funktionellen, natürlichen Verlaufsstudie der ALX-HPP-502, erfasst waren, wurden mindestens 2 Videoaufnahmen angefertigt, die die grundlegende Mobilität während zweier unterschiedlicher Routinebesuche in der betreuenden Klinik dokumentierten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme zwischen 5 und 15 Jahren alt. Insgesamt wurden 6 Patienten in der Studie ALX-HPP-502s erfasst und dienten als nicht parallele historische Kontrollgruppe für die 8 behandelten Patienten in den Studien-ENB-006-09/ENB-008-10. Von diesen 8 Patienten existierten Daten sowohl vor als nach dem Beginn der Behandlung mit Asfotase alfa und so können in einer weiteren Analyse auch longitudinale Betrachtungen des Gangbildes vor Beginn der Therapie und unter Therapie angestellt werden.

Vergleich von behandelten Patienten mit historischen Kontrollen

In der primären Analyse zeigten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP, die mit AA behandelt wurden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der jährlichen Veränderungsrate im MPOMA-G-Score (Baseline bis zur letzten Untersuchung). Die mediane Veränderungsrate pro Jahr lag bei behandelten Patienten bei 2,51 (Range: 0,0; 4,6) und bei unbehandelten Patienten der historischen Kontrolle bei 0,33 (Range: 0,0; 0,9; $p = 0,0303$). (93)

Im POMA-G zeigte sich eine identische Ausprägung wie im MPOMA-G, allerdings mit einer größeren Veränderungsrate der behandelten Patienten gegenüber den nicht behandelten Patienten.

Abbildung 4-24: jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score; behandelte versus unbehandelte Patienten mit juvenilem Beginn der HPP



Erläuterung: Die obersten und untersten Querbalken repräsentieren die maximalen und minimalen Werte. Die oberen und unteren Grenzen des Balkens repräsentieren die 3. und 1. Quartile. Der Querstrich im Balken repräsentiert den medianen Wert und das X den Mittelwert. Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon Rangsummen Test (exakte Methode), der die medianen Werte miteinander vergleicht.

Quelle: (93)

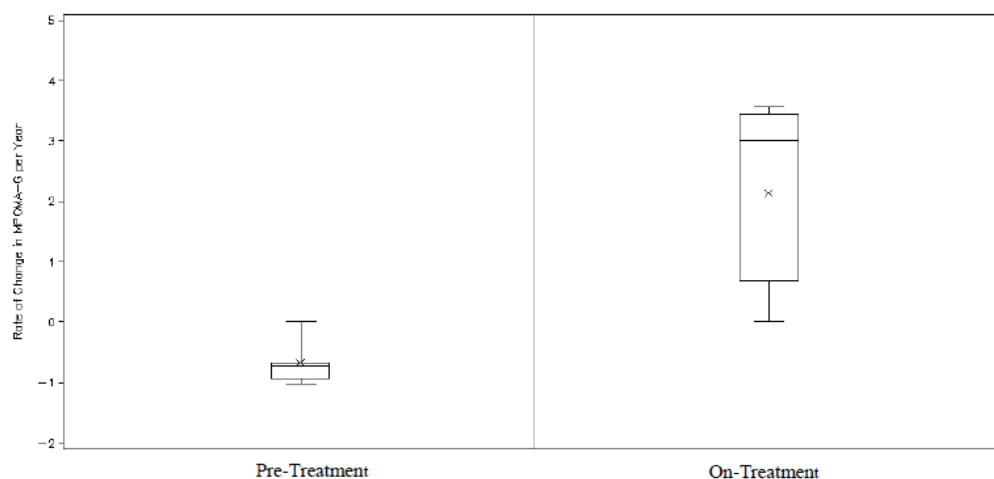
Tabelle 4-131: Jährliche Veränderungsrate von der Baseline bis zur letzten Untersuchung im MPOMA-G Score bei behandelten versus unbehandelten Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Statistischer Parameter	Historische Kontrolle (n=6)	Behandelte Patienten (n=8)
Baseline MPOMA-G		
n	6	8
Mittelwert (SD)	6,3 (2,94)	4,6 (2,33)
Median (min; max)	6,0 (3; 11)	4,0 (2; 9)
MPOMA-G Veränderungsrate (pro Jahr)		
n	6	8
Mittelwert (SD)	0,37 (0,306)	2,25 (1,672)
Median (min; max)	0,33 (0,0; 0,9)	2,51 (0,0; 4,6)
p-Wert (longitudinal) ^a	0,0625	0,0156
p-Wert (Gruppenvergleich) ^b	0,0303	
Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung		
^a longitudinaler Vergleich innerhalb der Gruppe von Baseline bis zu letzter Untersuchung, basierend auf dem Wilcoxon Vorzeichen-Rang Test		
^b Vergleich der Werte zwischen den Gruppen von Baseline bis zu letzter Untersuchung, basierend auf dem Wilcoxon Rangsummen-Test		
Quelle: (93)		

Vergleich vor Behandlung versus unter Behandlung

Für die Patienten aus der Studie ENB-006-09/ENB-008-10, bei denen ein Video aus der Zeit vor Behandlungsbeginn vorlag (n= 5), wurden die jährlichen Veränderungsrate im MPOMA-G-Score für den Zeitraum vor und nach dem Beginn der Enzyersatztherapie mit AA bestimmt. Eine Verschlechterung des Gangbildes im natürlichen Verlauf der Erkrankung konnte vor dem Beginn der AA-Therapie beobachtet werden (mediane Veränderungsrate pro Jahr -0,72 [-1,0; 0,0]). Im Gegensatz hierzu war die mediane Veränderungsrate pro Jahr unter Behandlung mit einem Wert von 3,01 erheblich höher (0,0; 3,6). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den oben beschriebenen Ergebnissen des Vergleichs der behandelten Patienten mit den unbehandelten historischen Kontrollen.

Abbildung 4-25: Jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score; vor und nach Beginn der Behandlung mit AA bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP (n=5)



Erläuterung: die obersten und untersten Querbalken repräsentieren die maximalen und minimalen Werte. Die oberen und unteren Grenzen des Balkens repräsentieren die 3. und 1. Quartile. Der Querstrich im Balken repräsentiert den medianen Wert und das X den Mittelwert. Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon Rangsummen Test (exakte Methode), der die medianen Werte miteinander vergleicht.

Quelle: (93)

Tabelle 4-132: Jährliche Veränderungsrate im MPOMA-G Score vor und nach Beginn der Behandlung mit AA bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Statistischer Parameter	Vor Behandlung (n=5)	Unter Behandlung (n=5)
MPOMA-G Veränderungsrate (pro Jahr)		
n	5	5
Mittelwert (SD)	-0,67 (0,401)	2,14 (1,669)
Median (min; max)	-0,72 (-1,0; 0,0)	3,01 (0,0; 3,6)
p-Wert	0,125	0,125

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung

Longitudinaler Vergleich innerhalb der Gruppe von Baseline bis zu letzter Untersuchung, basierend auf dem Wilcoxon Vorzeichen-Rang Test

Quelle: (93)

Veränderungen zwischen Anfangszeitpunkt und letzter Untersuchung auf der MPOMA-G- und der POMA-G-Skala*Behandelte Patienten im Vergleich zu historischen Kontrollpatienten*

Die Veränderungen in den absoluten Werten in den MPOMA-G-Scores war ähnlich wie die Veränderungsrate. Behandelte Patienten zeigten eine größere mediane Veränderung zwischen Baseline und letzter Untersuchung im Vergleich zum Kontrollkollektiv (mediane Veränderung 3,0 versus 1,5). Während in beiden Gruppen der vordefinierte MCID von 0,6 übertroffen wurde, zeigten die behandelten Patienten eine doppelt so große mediane Verbesserung des Scores.

Tabelle 4-133: Veränderung des MPOMA-G Scores von Baseline bis zu letzter Untersuchung; behandelte versus unbehandelte Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Baseline	Historische Kontrolle (n=6)		Behandelte Patienten (n=8)	
	Aktueller Score	Veränderung gegenüber Baseline	Aktueller Score	Veränderung gegenüber Baseline
n	6	--	8	--
Mittelwert (SD)	6,3 (2,94)	--	4,6 (2,33)	--
Median (min; max)	6,0 (3; 11)	--	4,0 (2; 9)	--
Letzte Untersuchung				
n	6	6	8	8
Mittelwert (SD)	7,7 (2,73)	1,3 (0,82)	7,9 (2,17)	3,3 (2,60)
Median (min; max)	7,5 (4; 11)	1,5 (0; 2)	9,0 (4; 10)	3,0 (0; 7)
p-Wert (innerhalb der Gruppe) ^a	0,0625		0,0156	
p-Wert (zwischen den Gruppen) ^b	0,2561			
Abkürzung: BL=Baseline; max=Maximum; min= Minimum; SD = Standardabweichung				
^a Vergleich der Veränderungen von Baseline bis letzter Untersuchung innerhalb der Gruppe; basierend auf dem Wilcoxon Signal-Rang-Test				
^b Vergleich der Veränderungen von Baseline bis letzter Untersuchung zwischen den Gruppen; basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test				
Quelle: (93)				

Vergleich der Daten vor und nach Beginn der Asfotase alfa-Therapie

Vor dem Beginn der AA-Therapie lag die mediane Veränderung im MPOMA-G Score bei -2,0 (Range: -2; 0). Nach Beginn der Therapie lag die mediane Verbesserung zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei 5,0 (Range: 0; 7). (82) Sowohl die mediane Verschlechterung des Werts vor Behandlung als auch die Verbesserung des Gangbildes unter der Behandlung übertraf den MCID von 0,6 deutlich. Die POMA-G Ergebnisse waren denen der MPOMA-G gleich: die mediane Veränderung des Scores vor Behandlung lag bei -2,0 und unter der Behandlung bei 3,0.

Tabelle 4-134: Veränderungen im MPOMA-G Score vor Behandlung versus unter Behandlung bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Statistische Parameter	Vor Behandlung (n=5)		Unter Behandlung (n=5)	
	Aktueller Wert	Veränderung zu Baseline	Aktueller Wert	Veränderung zu Baseline
	Früheres historisches Ergebnis		ENB-006-09 Baseline	
n	5	--	5	--
Mittelwert (SD)	5,8 (2,95)	--	4,4 (2,70)	--
Median (min; max)	5,0 (4; 11)	--	4,0 (2; 9)	--
	ENB-006-09 Baseline		ENB-006-09/ENB-008-10 Letzte Untersuchung	
n	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	4,4 (2,70)	-1,4 (0,89)	8,2 (1,92)	3,8 (3,11)
Median (min; max)	4,0 (2; 9)	-2,0 (-2; 0)	9,0 (5; 10)	5,0 (0;7)
p-Wert ^a	0,1250		0,1250	

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung

^a Vergleich der Veränderung vom Ausgangszeitpunkt bis zuletzt Untersuchung innerhalb der Gruppen mit Wilcoxon Rangsummen-Test.

Quelle: (93)

5. Analyse von 52 gepoolten, behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der Hypophosphatasie aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10

68 von 71 Patienten, entsprechend 96% des Gesamtkollektivs des klinischen Entwicklungsprogramms für Asfotase alfa, konnten beim vorletzten Datenschnitt als Patienten mit Beginn der Hypophosphatasie im Kindesalter (d.h. Beginn der Symptome im Alter unter 18 Jahren) zum Ausgangszeitpunkt identifiziert werden. In einer post-hoc Analyse wurden die Effektivitätsdaten für diese Subgruppe mit kindlichem Beginn zu den vorhergehenden Datenschnitten der jeweiligen Studien gepoolt (16. November 2012 für die Studie ENB-002-08/ENB-003-08, 22. November 2013 für die Studie ENB-010-10 und 20. Januar 2013 für die Studie ENB-006-09/ENB-008-10). (93)

Das Subgruppen-Analyseset für die Effektivität bestand aus 52 Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP: 44 Patienten mit perinatalem bzw. infantilem Beginn der Erkrankung aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10.

Demographische Informationen

Knapp über die Hälfte der Patienten war männlich (51,9 %), der Altersdurchschnitt lag bei 43,84 Monaten und die Mehrzahl der Patienten war weiß (82,7 %).

Tabelle 4-135: Charakteristika der gepoolten Studienpopulation mit kindlichem Beginn der HPP

Variable	Werte der Studienpopulation (n=52)
Anzahl der Patienten	52
Alter bei Studieneinschluss (Monate) Mittelwert (SD)	43,84 (43,418)
Alter bei Einschreibung (Monate) Median (min, max)	32,95 (0,0; 148,9)
Alter zu Beginn der Erkrankung (Monate) ^a Mittelwert (SD)	41 4,24 (5,967)
Median (min, max)	1,00 (0,0; 22,0)
Geschlecht	
Männlich, n (%)	27 (51,9)

Abkürzungen: max=Maximum; min=Minimum; SD= Standardabweichung

^aDas 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 Hypophosphatasie hatten, bei der die Symptome vor dem 6. Lebensmonat aufgetreten waren.

Quelle: (93)

Insgesamt beinhalteten die Baseline-Charakteristika und die HPP-spezifische Anamnese die folgenden klinischen Manifestationen der Erkrankung:

- biochemische Veränderungen
 - erhöhte Serumkonzentrationen des TNSALP-Substrates PPI
- Skelettsystem
 - erhöhte Osteoidindizes (Osteoid-Volumen und-Dicke), was das Vorhandensein einer erhöhten Menge unmineralisierter Knochenmatrix und einen reduzierten Mineralgehalt des Knochens bestätigt
 - rachitische Verformungen des Skeletts, einschließlich metaphysealer Aufhellung, varus und valgus Verformungen und Verbiegungen der langen Knochen
 - abnorm geformter Brustkorb
 - subnormale Z-Scores für Körpergröße und Gewicht
 - Frakturen und verzögerte Frakturheilung in der Anamnese
- eingeschränkte Mobilität
 - Milde oder bemerkenswerte Schwankungsbewegungen des Rumpfes beim Stehen, was eine Schwäche der proximalen Muskulatur anzeigt
 - Gangdefizite und -störungen: Standbreite, Schrittlänge, Schwankungsbewegungen, Mitbewegungen, Aktionsradius
 - subnormale Gehstrecke beim 6MWT
 - Entwicklungsverzögerung bei motorischen Meilensteinen, zum Beispiel Rollen, Sitzen, Aufstehen, Gehen
 - eingeschränkte physische Aktivitäten (zum Beispiel Laufen, Springen, Hüpfen) im Vergleich zu Gesunden derselben Altersgruppe
- Gesamtüberleben, Mortalität
- Überleben mit Atemunterstützung
 - Ateminsuffizienz
 - invasive Beatmung
 - nicht invasive Beatmung
- Krampfanfälle (bei den jüngsten Patienten ≤ 5 Jahren)
- Nephrokalzinose
- Ausmaß der Behinderung
- Schmerzen
- Lebensqualität
 - Eingeschränkte Fähigkeit zu grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Anziehen, Kämmen, Körperpflege, Essen, Aufstehen)
 - Reduzierte Fähigkeit, an normalen, altersgerechten Aktivitäten teilzunehmen (z.B. Fahrradfahren, Wandern, Sport treiben)

Patientendisposition

Alle Patienten dieser Subpopulation erhielten mindestens eine Dosis Asfotase alfa und 46 davon (88,5 %) wurden mit Asfotase alfa zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte weiterhin behandelt. Alle 6 Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, litten an einer infantilen Form der Hypophosphatasie.

Tabelle 4-136: Patientendisposition – Gesamtkollektiv der AA-behandelten Patienten mit kindlichem Beginn der HPP, Alter ≤ 12 Jahre (n=52)

Status	Anzahl Patienten	Anteil (%)
Eingeschrieben/erfasst	52	100
Behandelt	52	100
unter Behandlung	46	88,5
Behandlung abgebrochen	6	11,5
Unerwünschte Nebenwirkungen	3	5,8
Abgebrochen aufgrund eigener Entscheidung	1	1,9
Todesfälle	1	1,9
Andere Gründe	1	1,9

Quelle: (93)

Beschreibung der Therapieabbrecher

- ein Patient brach die Therapie nach der 1. intravenösen Gabe von Asfotase alfa ab, da eine schwere unerwünschte Nebenwirkungen moderaten Ausmaßes eintrat. Diese zeigte sich durch eine Pyrexie und Schüttelfrost, begleitet von einer Piloerektion, die allesamt definitiv der Gabe des Studienmedikaments zugeordnet werden konnten.
- Ein Patient verstarb an einem septischen Schock nach 30 Wochen unter Therapie. Dieses Ereignis stand mit der Studienmedikation in keinem Zusammenhang.
- Ein Patient brach die Therapie nach 436 Therapietagen wegen einer SAE, die nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand, ab. Der eingetretene Herzstillstand führte im Nachgang zum Tod des Patienten.
- Bei einem Patient entschied die Familie, die Studie nach nur 2 Dosen Asfotase alfa abzubrechen, nachdem ein Kernspintomogramm des Hirns einen Hypoxieschaden bestätigt hatte. Der Patient starb innerhalb einer Woche, was nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

- Ein Patient brach nach 31 Therapietagen die Studie ab, um sich einer selektiven Skoliose-Operation zu unterziehen.
- Ein Patient entwickelte 90 Tage nach Therapiebeginn eine Pneumonie, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Die Gabe von Asfotase alfa wurde währenddessen unterbrochen (21 verpasste Dosen) und danach wieder aufgenommen bis zum Tod des Patienten, 204 Tage nach Therapiebeginn.
- Ausführliche Beschreibungen zu diesen 6 Patienten finden sich in den individuellen Clinical Study Reports (CSRs).

Ergebnisse

Biochemische Parameter

Die enzymatische Aktivität der Asfotase alfa bei den Patienten mit kindlichem Beginn der HPP wurde durch die Reduktion der TNSALP-Substrate PPi und PLP zum Zeitpunkt 24 Wochen, dem primären Effektivitätszeitraum, bestätigt. Die Ergebnisse waren konsistent und unabhängig vom Alter bei Beginn der Therapie und die Reduktion der mittleren und medianen PPi- und PLP-Plasmakonzentrationen war konstant bis mindestens zur 192. Behandlungswoche.

Tabelle 4-137: Veränderung der Plasmakonzentrationen der biochemischen TNSALP-Substrate (PPi und PLP) bei Patienten mit kindlichem Beginn der HPP; Alter \leq 12 Lebensjahre

Veränderungen zum Ausgangswert von PPi μM (n=52)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
n	45	34	30	19	16
Mittelwert (SD)	-2,811(2,4938)	-2,357 (2,1007)	-0,932 (4,3309)	-1,025 (4,4207)	-2,403 (1,7510)
Median	-2,360	-2,010	-1,230	-2,220	-2,095
(min, max)	(-1,054; 1,00)	(-8,84; 2,68)	(-5,30; 20,14)	(-6,89; 13,38)	(-8,05; -0,52)
p-Wert ^a	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0728	<0,0001
Veränderungen zum Ausgangswert von PLP, ng/mL (n=52)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
n	37	29	27	18	16
Mittelwert (SD)	-1.096,950	-762,793	-1.452,635	-1.129,597	-264,788

	(2.922,7931)	(1.815,5848)	(3.795,0926)	(3.383,1619)	(201,9366)
Median	-233,600	-225,210	-209,800	-229,700	-229,385
(min, max)	(-13.060,90, 1.089,00)	(-8.600,00; 119,00)	(-15.974,00; -11,20)	(-14.460,00; 539,00)	(-825,20; -59,20)
p-Wert ^a	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0010	<0,0001

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; PPi = anorganisches Pyrophosphat; PLP = Pyridoxal-5' -phosphat; SD = Standardabweichung.

^a p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test.

Quelle: (93)

Knochenmineralisation

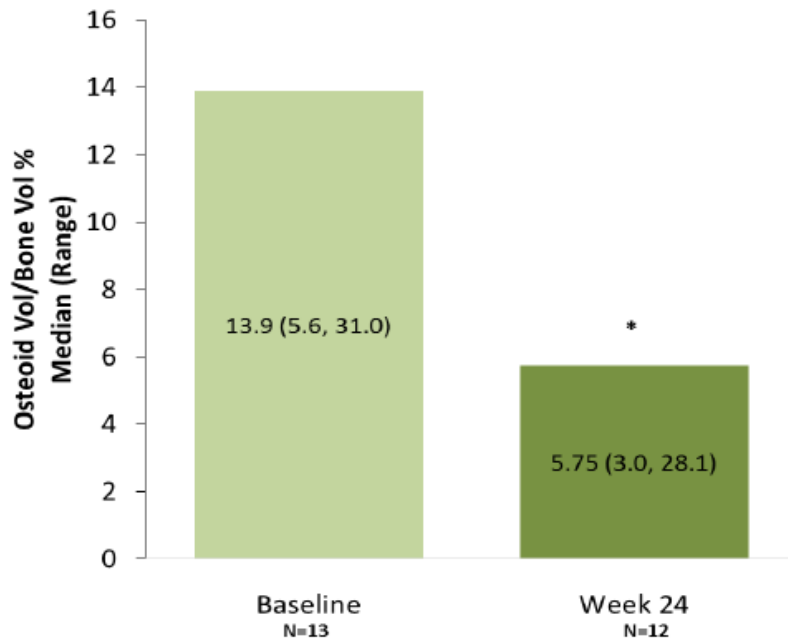
Bei den Patienten der Subpopulation führte die Behandlung mit AA zu signifikanten und konsistenten Verbesserungen der Knochenmineralisation. Es wurden sowohl Knochenbiopsien als auch densitometrische Untersuchungen des Knochens durchgeführt.

Substantielle Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert ließen sich bei dem medianen Verhältnis von Osteoidvolumen-zu-Knochenvolumen unter der Therapie erzielen. Zum Zeitpunkt Woche 24 war der mediane Wert von 13,9 % zu Beginn der Therapie auf 5,75 % gesunken ($p = 0,0269$).

Die Ergebnisse für die Osteoidindices und DEXA bei den Subgruppen mit infantilem Beginn bzw. Beginn im Kleinkindesalter waren generell denen der gesamten Subpopulation ähnlich. Über alle Subgruppen war die Behandlung mit Asfotase alfa assoziiert mit einer signifikanten Reduktion des Osteoidvolumens und einem Zuwachs des Mineralgehalts der Knochen des gesamten Körpers.

Diese Daten sprechen für einen direkten Effekt der AA-Therapie auf die Knochenstruktur der Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP, was zu einer systemischen Mineralisation des Skeletts der betroffenen Patienten führt.

Abbildung 4-26: Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%) – Ausgangswert und Wert zum Zeitpunkt Woche 24 Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (N=13)



p-value based on Wilcoxon signed-rank test, testing whether the median change from Baseline equals 0.

* p=0.0269

Note: Median (minimum, maximum) values are shown in each bar.

Quelle: (93)

Schweregrad der Rachitis

In allen herangezogenen Studien führte die Behandlung mit Asfotase alfa zu einer signifikanten Verbesserung der Rachitis mit einer Normalisierung der Wachstumsplatten und der skelettalen Strukturen gegenüber dem Ausgangsbefund. Dies gilt für die gesamte Subpopulation mit pädiatrischem 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 des RGI-C- und des RSS-Scores bestimmt.

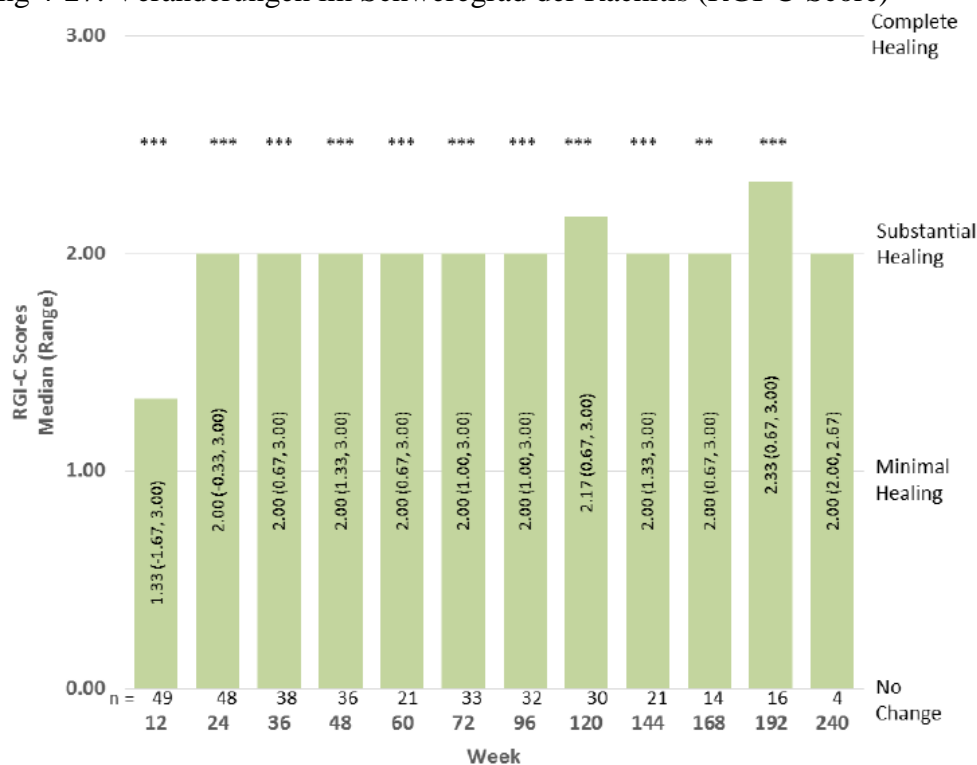
Der primäre Effektivitätspunkt für die pivotalen Interventionsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-08-10) war die Knochenstruktur, die auf Basis radiologischer Untersuchungen mit der RGI-C-Skala analysiert wurde. Werte von >2 bedeuten per Definition eine mindestens substantielle Heilung der Rachitis.

Signifikante Verbesserungen in den medianen RGI-C-Scores gegenüber den Ausgangswerten konnten für die infantilen und juvenilen HPP-Patienten in allen pivotalen Studien zum Zeitpunkt Woche 24 erreicht werden ($p < 0,0001$). Ein medianer RGI-C-Wert von 2 oder mehr konnte bereits in Woche 24 festgestellt werden, was für eine substantielle Heilung der Rachitis spricht und was bis Woche 192 beibehalten wurde und einen nachhaltigen Therapieeffekt bedeutet (siehe Abbildung). Zusätzlich zeigten auch die erhobenen RSS-Werte, dass in der gesamten pädiatrischen Population und in den Subgruppen mit infantilem

bzw. juvenilem Beginn ein kurzfristiger Therapieeffekt hinsichtlich der Verbesserung der Rachitis erzielt werden konnte. Bereits in Woche 12 ließ sich eine signifikante Reduktion des medianen RSS-Scores von -1,00 in der gepoolten Analysegruppe nachweisen ($p < 0,0001$). Die nachhaltige Verbesserung zeigte sich durchgehend bis mindestens zur 144. Therapiewoche, in der eine mediane Verringerung des Scores von -3,50 festgestellt wurde ($p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse bestätigen die hohe Effektivität von Asfotase alfa bei der Behandlung der Knochenmanifestationen der Hypophosphatasie 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.

Abbildung 4-27: Veränderungen im Schweregrad der Rachitis (RGI-C-Score)



Abkürzungen: RGI-C =Radiographic Global Impression of Change.

p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; ** $p=0.0001$; *** $p<0.0001$.

Anm.: Mediane (Minimum, Maximum) sind in jedem einzelnen Balken aufgeführt; Patientenzahlen stehen unter den jeweiligen Balken.

Quelle: (93)

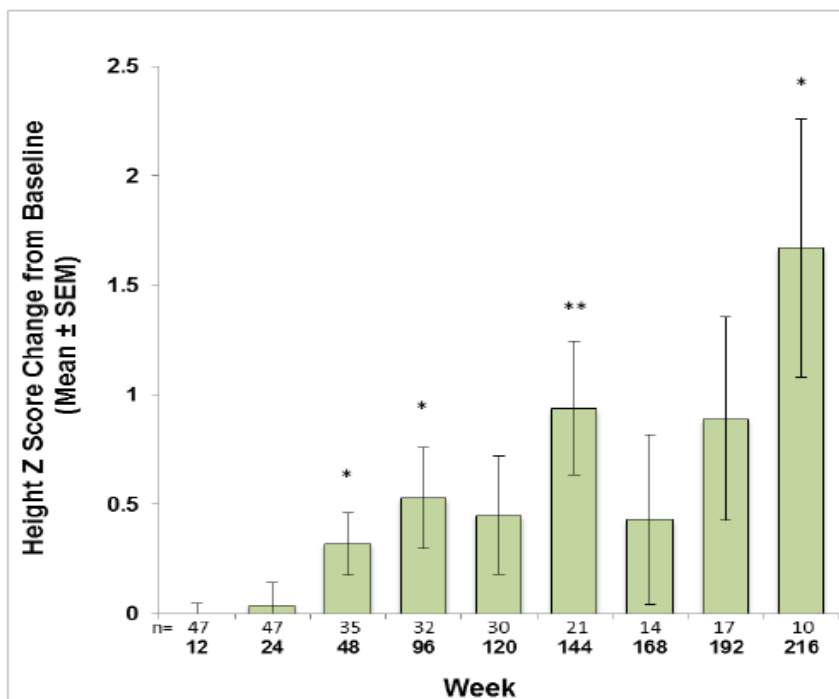
Wachstum

Die nachgewiesenen Verbesserungen durch die AA-Therapie bei der Knochenmineralisation und den radiologischen Befunden übersetzten sich auch in messbare Zuwächse beim

Körperwachstum. Die Messungen (Körpergröße und-gewicht) wurden in allen pivotalen Effektivitätsstudien durchgeführt.

Die mittleren und medianen Veränderungen der Größen-Z-Scores im Vergleich zu den Ausgangswerten nahmen während der Therapiedauer zu und spiegeln eine Verbesserung des Wachstums im Verhältnis zu gesunden Gleichaltrigen wieder. Signifikante Verbesserungen ließen sich bereits zum Zeitpunkt Woche 48 nachweisen und nahmen im Verlauf der Therapie zu.

Abbildung 4-28: Z-Scores für die Körpergröße – Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; gesamte Subgruppe (n=52)



Abkürzungen: SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

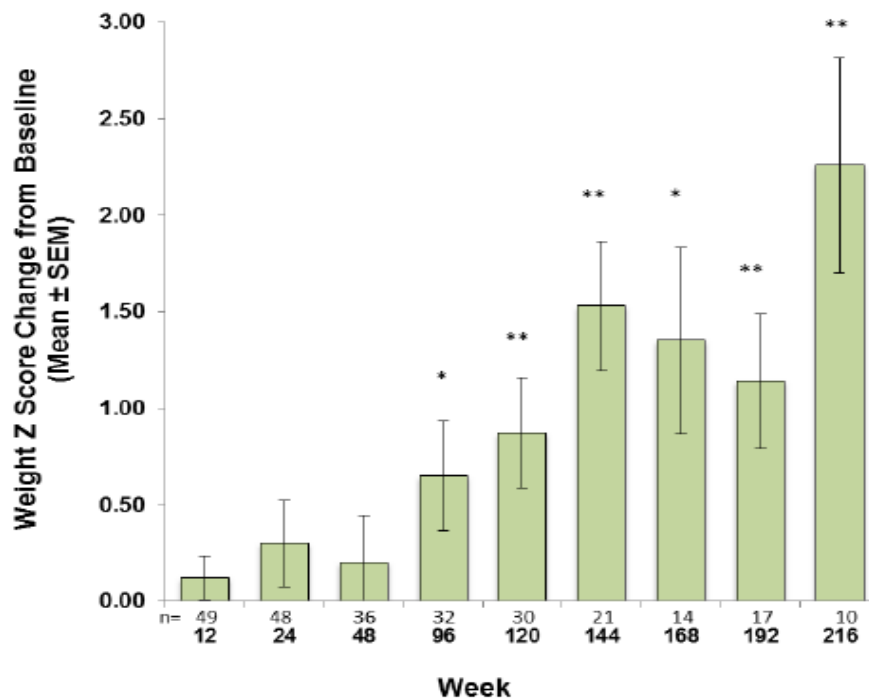
p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-test; *p<0.05, **p<0.01

Anm.: Anzahl der Patienten unter den Balken; Baseline-Werte stammen von der letzten Untersuchung vor Therapiebeginn oder bei Therapiebeginn. Alle Größen- Z-Scores basieren auf den Wachstumstabellen der CDC von 2000. Die 0-36 Monate-Tabelle wurde für die Patienten in den ersten drei Lebensjahren benutzt, die 2-20 Jahre-Tabelle für die Patienten ab 4. Lebensjahr.

Quelle: (93)

Außer der Körpergröße wurde auch die Entwicklung des Gewichts gemessen. Die Methodik des Vergleichs zu den Baseline-Werten und zu den Normwerten gesunder Gleichaltriger war identisch. Beim Gewicht zeigten sich zum Zeitpunkt Woche 96 signifikante Verbesserungen, die durchgehend bis zur Woche 216 anhielten.

Abbildung 4-29: Z-Scores für das Körpergewicht – Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ; gesamte Subgruppe (n=52)



Abkürzungen: SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-test; *p<0.05, **p<0.01

Anm.: Anzahl der Patienten unter den Balken; Baseline-Werte stammen von der letzten Untersuchung vor Therapiebeginn oder bei Therapiebeginn. Alle Größen- Z-Scores basieren auf den Wachstumstabellen der CDC von 2000. Die 0-36 Monate-Tabelle wurde für die Patienten in den ersten drei Lebensjahren benutzt, die 2-20 Jahre-Tabelle für die Patienten ab 4. Lebensjahr.

Quelle: (93)

Entwicklung der körperlichen Kraft

Die Hüftextensormuskulatur, zu der der untere M. gluteus maximus und der M. Adductor magnus zählen, ist verantwortlich für die Bewegungen der Hüfte und der Oberschenkel und spielen eine signifikante Rolle bei täglichen Aktivitäten wie beispielsweise Treppensteigen, Wandern, Laufen, Heben und Aufstehen. Die Hüftabduktoren, zu denen der obere M. gluteus maximus und der M. gluteus medius zählen, haben eine Schlüsselfunktion für die Stabilität der Hüfte und des Rumpfes und damit für den aufrechten Stand. Die Körperkraft der behandelten Patienten wurde mittels HHD und den kraftbezogenen Subtests des BOT-2 in den Studien-ENB-006-09/ENB-008-10 gemessen. Diese Untersuchungen wurden bei Patienten mit kindlichem Beginn der Hypophosphatasie, die mindestens 5 Jahre alt waren, durchgeführt. Die Verbesserung der skelettalen Mineralisation durch die AA-Therapie führte konsekutiv zu einer deutlichen Verbesserung der Muskelkraft.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die Patienten erhebliche Normabweichungen im Sinne einer bedeutsamen Schwächung der Hüftmuskulatur beider Funktionsgruppen: die gemessenen medianen Werte waren unter 50 % derjenigen, die auf Basis eines gesunden Vergleichskollektivs abgeschätzt waren. (79) Die Enzymersatztherapie mit AA führte zu einer signifikanten Verbesserung der Kraft in beiden Muskelgruppen, die ab dem Zeitpunkt Woche 24 für die Hüftabduktoren signifikant war und für die Hüftextensoren bereits ab Woche 12. Die Verbesserung der Muskelkraft in beiden Funktionsgruppen blieb bis zur Woche 192 erhalten und nahm kontinuierlich zu.

Tabelle 4-138: Effekt der AA-Therapie auf die Muskelkraft (HDD-Werte); (N=13)

Statistische Kategorien	Anteil in Prozent vom prognostizierten Istwert (N=13)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
Hüftextension (rechte Seite^a)						
Anzahl Patienten	11	10	11	11	7	8
Mittelwert (SD)	31,55 (15,344)	50,62 (24,230)	55,19 (35,597)	61,24 (37,876)	64,80 (32,986)	62,30 (25,247)
Median (Min; Max)	31,60 (9,4; 52,7)	39,50 (23,5; 91,8)	38,20 (16,9; 116,8)	44,10 (18,1; 123,8)	63,60 (34,7; 122,3)	52,30 (38,2; 100,8)
p-Wert ^{b,c}	-	0,0371	0,0020	0,0039	0,0313	0,0156
Hüftabduktion (rechte Seite^a)						
Anzahl Patienten	11	11	11	11	7	8
Mittelwert (SD)	43,15 (17,989)	62,71 (27,764)	73,15 (34,940)	74,01 (29,376)	79,80 (28,469)	97,30 (37,636)
Median (min; max)	47,60 (15,3; 72,0)	60,20 (20,6; 104,1)	64,80 (30,5; 125,8)	73,10 (37,5; 122,3)	83,00 (45,7; 118,7)	83,15 (54,9; 163,7)
p-Wert ^{b,d}	-	0,0039	0,0020	0,0020	0,0313	0,0156

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung.

^a die rechte Seite war die führende, d.h. stärkere Seite bei allen Patienten

^b p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

^c statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) fanden sich zu den Meßzeitpunkten der Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168 und 192.

^d statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) fanden sich zu den Messzeitpunkten der Wochen 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168 und 192.

Quelle: (93)

Die Körperkraft wurde ebenso mittels der BOT-2-Kraftskala gemessen, die Übungen wie Liegestütze, Standweitsprung, Situps und Klappmesser und den sogenannten „Jägersitz“ umfasst. Die festgestellten Einstufungen repräsentieren die Performance des Patienten im Vergleich zu einer Normgruppe gesunder Gleichaltriger. Der normale Mittelwert für den BOT-2-Score ist 15 (Standardabweichung = 5).

Der Ausgangswert der Patientenpopulation war im Vergleich zu den Normwerten erheblich, um fast 2 Standardabweichungen geringer. Die AA-Therapie führte innerhalb sehr kurzer Zeit, bereits schon bei der 1. Untersuchung zum Zeitpunkt Woche 12, zu einer Verbesserung der Muskelkraft, die über den gesamten Therapieverlauf, bis Woche 192 anhielt. Nach 24 Wochen Therapie bewegte sich der Kraft-Score innerhalb nur einer Standardabweichung des Normalwerts und verblieb in diesem Range bis zur Woche 192.

Tabelle 4-139: Effekt der AA-Therapie auf die Muskelkraft (BOT-2-Werte); (N=13)

Statistische Kategorien	BOT-2-Wert (n=13)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
BOT – 2 Subtest Muskelkraft						
n	13	11	11	10	7	10
Mittelwert	5,23	11,09	12,00	13,10	16,29	14,90
(SD)	(3,678)	(4,182)	(5,477)	(4,606)	(5,438)	(4,818)
Median	4,00	11,00	13,00	12,50	15,00	15,00
(min; max)	(1,0; 13,0)	(4,0; 20,0)	(3,0; 21,0)	(5,0; 19,0)	(10,0; 24,0)	(7,0; 22,0)
p-Wert ^{a,b}	-	0,0010	0,0010	0,0020	0,0156	0,0039

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung

^a p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

^b statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) fanden sich zu den Messzeitpunkten der Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168 und 192

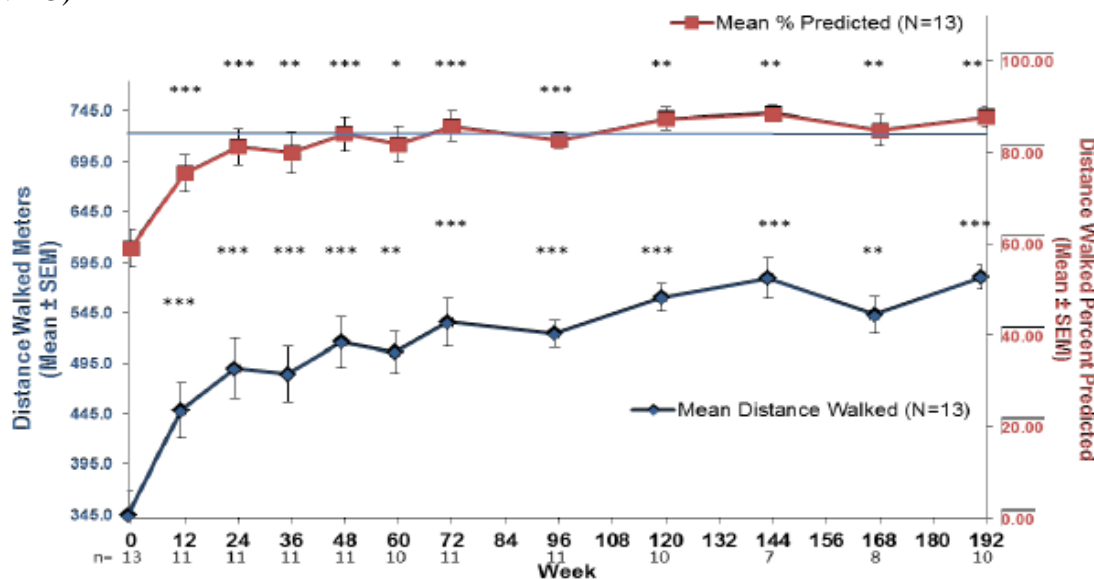
Quelle: (93)

Gang und Mobilität

6 Minuten-Gehtest (6MWT)

Begleitend mit den Verbesserungen der Muskelkraft sowohl der Hüftextensoren und der Hüftabduktoren verbesserte die AA-Therapie bei Patienten mit infantilem, juvenilem und insgesamt pädiatrischem Beginn der HPP die Gehstrecke im 6MWT. Bereits in Woche 12 konnten signifikante Verbesserungen beobachtet werden und blieben konstant bis zu Woche 192. Die Ergebnisse sind ein weiterer Beleg dafür, dass die AA-Therapie bei der Behandlung der HPP, die im Kindesalter auftritt, hoch effektiv ist.

Abbildung 4-30: Gehstrecke beim 6 MWT und Prozentsatz der vorhergesagten Scores; (N=13)



Abkürzungen: 6MWT = Six-Minute Walk Test; SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

Anm.: Patientenzahlen unter der x-Achse; p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-Test; *p<0.05, ** p<0.0005, *** p<0.0001

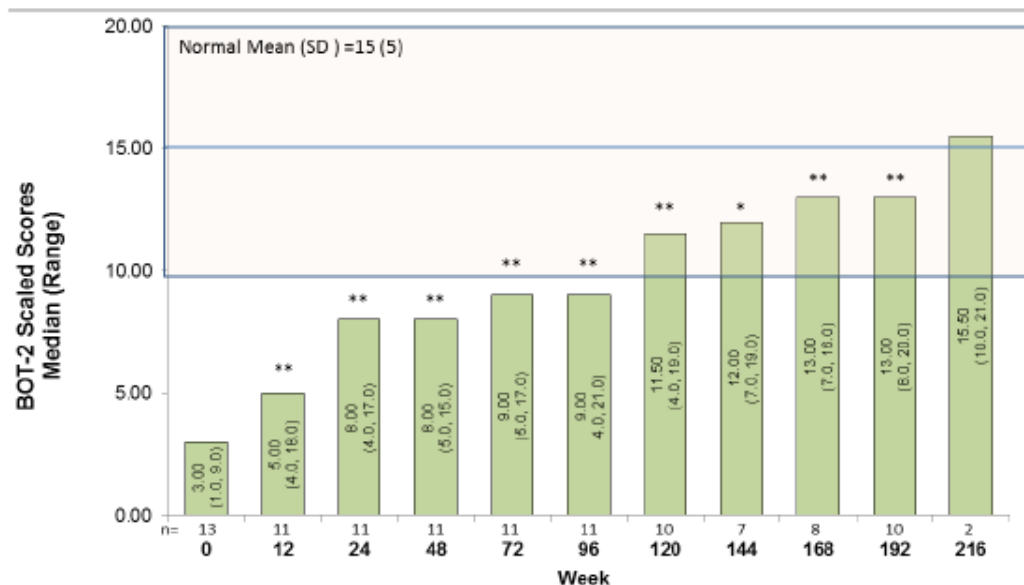
Quelle: (93)

BOT-2

Die körperliche Funktion und Mobilität wurde außerdem mithilfe der Laufgeschwindigkeit und der Agilitätsskala des BOT-2 analysiert, der die Performance des Patienten bei verschiedenen körperlichen Testaufgaben erfasst (zum Beispiel seitliches Springen auf einem oder 2 Beinen, Hüpfen auf der Stelle auf einem Bein, Pendellauf). Der BOT-2 wurde bei allen Interventionsstudien durchgeführt. Da die Ergebnisse aus den Studien ENB-010-10 und ENB-002-08/ENB-003-08 nur für einige wenige Zeitpunkte vorliegen, wurden diese Daten nicht in den Datenpool der Studien eingeschlossen. Die im Datenpool eingeschlossenen Ergebnisse des BOT-2 stammen aus den Studien ENB-006-09/ENB-008-10.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die Patienten in beiden Untergruppen und in der Gesamtgruppe eine eingeschränkte körperliche Funktion mit medianen Scores, die um mehr als 2 Standardabweichungen unter dem mittleren Normwert von 15 lagen (Standardabweichung = 5). Die AA-Therapie führte zu einer fast vollständigen Normalisierung der Funktion und damit der BOT-2-Werte (innerhalb einer Standardabweichung) von Patienten mit infantilem, juvenilem und insgesamt pädiatrischem Beginn der HPP.

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf des BOT-2 Laufgeschwindigkeit und Agilitätsscore; n=13



Abkürzungen: BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition; SD = Standardabweichung

Anm.: Mediane (Minimum, Maximum) Werte sind innerhalb der Balken aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unterhalb der einzelnen Balken.

p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; *p<0.05, **p<0.01

Die Scores der Patienten werden mit den Normwerten einer allgemeinen, gesunden Population verglichen, für die einen mittleren Normwert von 15 und eine Standardabweichung von 5 festgesetzt wurde.

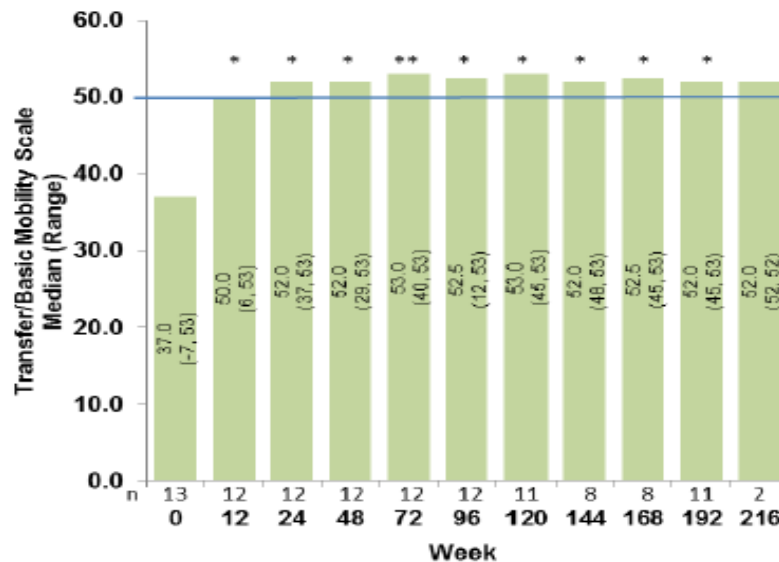
Quelle: (93)

PODCI Transfer/Basis und Mobilität und Sport/körperliche Funktionsskalen

Die Patienten zwischen 5 und 12 Jahren, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, zeigten klinisch bedeutsame und nachhaltige Verbesserungen der Werte auf den PODCI Transfer/Basis und Mobilität und Sport/körperliche Funktionsskalen. Dabei entwickelten sich die Werte in den beiden Subgruppen ähnlich wie die in der gesamten pädiatrischen Population. Der therapeutische Effekt trat sehr frühzeitig ein und zeigte signifikante Verbesserungen bereits ab Woche 12. Diese blieben bis zu Woche 192 stabil (p< 0,05). Die

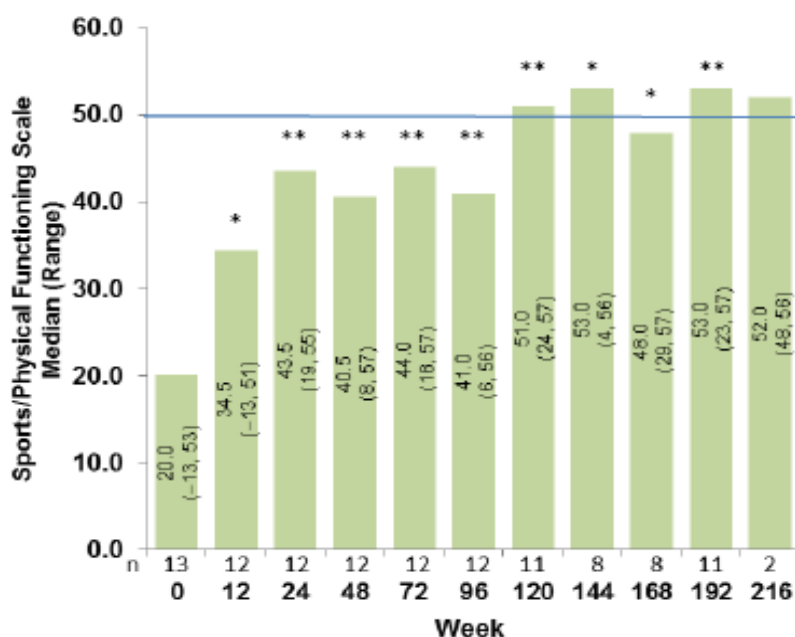
Verbesserungen in den PODCI-Scores übertrafen die beschriebenen MCID von 4,0-4,5 für diesen Endpunkt um ein Vielfaches. (87,122)

Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf der PODCI Transfer/ Basis Mobilitätsskala-Werte; n=13



Gleich gerichtete Ergebnisse ließen sich auch mit den Sport/körperliche Funktionskalen des PODCI darstellen. Die Werte lagen in einem Bereich von -13 bis 57, wobei -13 das schlechteste Ergebnis und 57 das beste Ergebnis darstellte. Referenzmaßstab bildete der Score für die gesunde Allgemeinbevölkerung mit einem normativen Mittelwert von 50 (Standardabweichung = 10).

Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf der PODCI Sport/körperliche Funktionsskala-Werte; n = 13



Abkürzung: PODCI = Pediatric Outcomes Data Collection Instrument.

Anm.: Die Daten basieren auf Elternberichten und -beschreibungen. Mediane (Minimum, Maximum) Werte werden in jedem Balken aufgeführt; die Patientenzahlen stehen unter den jeweiligen Balken. Die p-Werte wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet; $p < 0.05$, $**p < 0.01$

Quelle: (93)

Ausmaß der Behinderung: CHAQ-Behinderungsscore

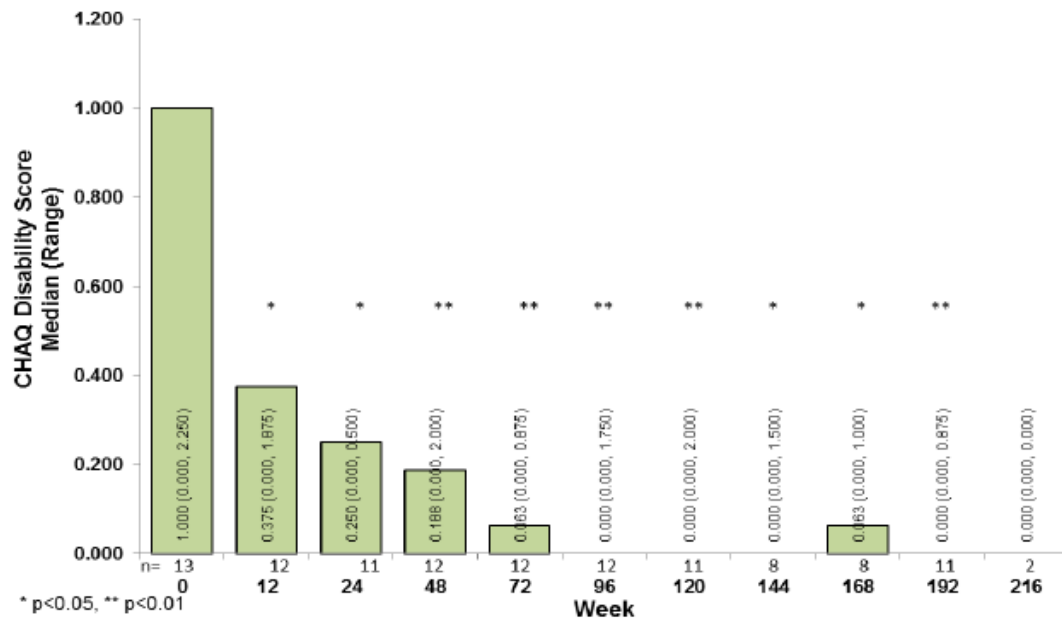
Die Therapie von 5 bis 12-jährigen HPP-Patienten mit AA führte zu klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Verbesserungen beim CHAQ-Behinderungsscore (CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire). Dieses Instrument reflektiert Verbesserungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wie zum Beispiel Anziehen, Kämmen, Aufstehen, Gehen. Der CHAQ ist ein valides Instrument, um die Lebensqualität und die Behinderung bei Kindern und Heranwachsenden zu messen. Ähnlich wie für den PODCI beträgt der MCID für den CHAQ -0,13. (54)

Die CHAQ-Ergebnisse für Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn der HPP waren denen der gesamten Gruppe mit pädiatrischem Beginn gleich. Die Verbesserungen sowohl beim Schmerz als auch bei der Behinderung zeigten sich sehr schnell und waren bereits ab Woche 12 signifikant.

Im gepoolten Kollektiv der Patienten mit pädiatrischem Beginn führte die AA-Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Ausgangswerte für Schmerz ab der Woche 48 ($p = 0,0078$).

Die signifikante Reduktion der Behinderung, gemessen mit dem CHAQ-Behinderungsscore, ließ sich bereits ab Woche 12 nachweisen ($p = 0,0137$) und näherte sich einem 0 Score um Woche 96, der bis Woche 192 erhalten blieb. Die Veränderungen im CHAQ-Score waren bei allen untersuchten Subgruppen wesentlich größer als die beschriebenen MCIDs für diesen Endpunkt (siehe oben).

Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Disability Scores bei behandelten HPP-Patienten mit Krankheitsbeginn im Kindesalter; $n=13$



p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Anm.: Mediane Werte (maximum, minimum) sind in den Balken aufgeführt; die Patientenzahlen finden sich unterhalb der jeweiligen Balken.

Quelle: (93)

6. Subpopulationsanalyse sämtlicher behandelten HPP-Patienten mit infantilem und juvenilem Beginn

Im Folgenden werden die Analysen zur gepoolten pädiatrischen Population von 52 mit Asfotase alfa behandelten HPP-Patienten vorgestellt. Diese Gruppe besteht aus 2 Subpopulationen: 44 Patienten mit infantilem Beginn der HPP (Beginn der Symptome im Alter unter 6 Lebensmonaten) und 8 Patienten mit juvenilem Beginn der HPP. In beiden Subpopulationen sind entsprechende Effektivitätsanalysen durchgeführt worden.

Patienten mit infantilem Beginn der Hypophosphatasie (n = 44)*Demographische Informationen und Baseline-Charakteristiken*

Tabelle 4-140: Eigenschaften der Subpopulation mit infantilem Beginn der HPP

Variable	Patienten mit infantilem Beginn der HPP, < 12 Jahre (n=44)
Alter bei Einschreibung (Monate)	
Mittelwert (SD)	33,32 (37,505)
Median (Min; Max)	17,22 (0,0; 148,9)
Alter bei Beginn der Erkrankung (Monate) ^a	
Mittelwert (SD)	1,57 (1,817)
Median (Min; Max)	1,00 (0,0; 5,5)
Geschlecht	
Männlich, n (%)	21 (47,7)
Weiblich, n (%)	23 (52,3)
Ethnizität, n (%)	
Weiß, n (%)	35 (79,5)
Asiatisch, n (%)	6 (13,6)
Schwarz oder Afroamerikaner, n (%)	0 (0,0)
Andere, n (%)	3 (6,8)

Abkürzungen: HPP = Hypophosphatasie; max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung

^aDas 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 Hypophosphatasie hatten, bei der die Symptome vor dem 6. Lebensmonat aufgetreten waren.

Quelle: (97)

In der folgenden Tabelle werden die HPP-spezifischen Charakteristika der Subpopulation zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) zusammengefasst.

Tabelle 4-141: HPP-spezifische Baseline-Eigenschaften der Subpopulation mit infantilem Beginn der Erkrankung

Parameter	Patienten mit infantilem Beginn der HPP, < 12 Jahre (n=5)
Osteoid-Dicke (μm); 5 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	11,86 (3,938)
Median (min; max)	13,60 (7,7; 16,3)
Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%); 5 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	13,92 (10,165)
Median (min; max)	11,00 (5,6; 31,0)
Ganzkörper-BMC (g), 5 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	689,612 (316,726)
Median (min; max)	564,110 (344,76; 1.172,10)
RSS-Score, 42 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	5,70 (3,359)
Median (min; max)	6,0 (0;10)
Gewicht Z-Score (kg), 44 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	-3,58 (3,905)
Median (min; max)	-2,42 (-23,8; 0,0)
Körpergröße Z-Score (cm), 43 gemessene Patienten	
Mittelwert (SD)	-3,42 (2,359)
Median (min; max)	-3,12 (-10,1; 0,2)

Abkürzungen: BMC = Mineralgehalt des Knochens; max = Maximum; min = Minimum; RSS = Rickets Severity Scale; SD = Standardabweichung

Quelle: (97)

Effektivitätsanalyse der Asfotase alfa-Therapie bei Patienten mit infantilem Beginn der Hypophosphatasie

Biochemische Substrate

Die Behandlung mit Asfotase alfa führte zu signifikanten Reduktionen der Plasmakonzentrationen der TNSALP-Substrate PPI und PLP. Diese Effekte waren zum Zeitpunkt Woche 24 nachweisbar und blieben stabil bis zum Zeitpunkt Woche 192.

Tabelle 4-142: Zeitlicher Verlauf der Veränderungen der Konzentration der biochemischen Substrate PPI und PLP gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit infantilem Beginn der HPP

Veränderungen der PPI-Konzentration ggü. Baseline, μM (N=44)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
N	37	26	22	13	9
Mittelwert (SD)	-3,003 (2,6891)	-2,410 (2,3757)	-1,107 (5,0527)	-0,799 (5,3084)	-2,693 (2,1657)
Median	-2,560	-2,135	-1,920	-2,220	-2,130
(min; max)	(-10,54; 1,00)	(-8,84; 2,68)	(-5,30; 20,14)	(-6,89; 13,38)	(-8,05; -0,67)
p-Wert ^{a, b}	<0,0001	<0,0001	0,0006	0,2734	0,0039
Veränderungen der PLP-Konzentration ggü. Baseline, ng/mL (N=44)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
N	29	22	19	12	9
Mittelwert (SD)	-1.351,136 (3.266,3741)	-938,505 (2.062,6201)	-1.997,176 (4.442,9166)	-1.601,621 (4.116,4807)	-298,981 (236,3343)
Median	-290,150	-227,855	-213,100	-312,745	-243,170
(min; max)	(-13.060,90; 1.089,00)	(-8.600,00; 119,00)	(-15.974,00; -36,50)	(-14.460,00; 539,00)	(-825,20; -59,20)
p-Wert ^{a, c}	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0161	0,0039

Abkürzungen: Max = maximum; Min = Minimum; PPI = anorganisches Pyrophosphat; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphat; SD = Standardabweichung

^ap-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

^bstatistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ließen sich beginnend ab Woche 6 in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 192 und 216 nachweisen.

^cstatistisch signifikante Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ließen sich beginnend ab Woche 6 in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 und 192 nachweisen.

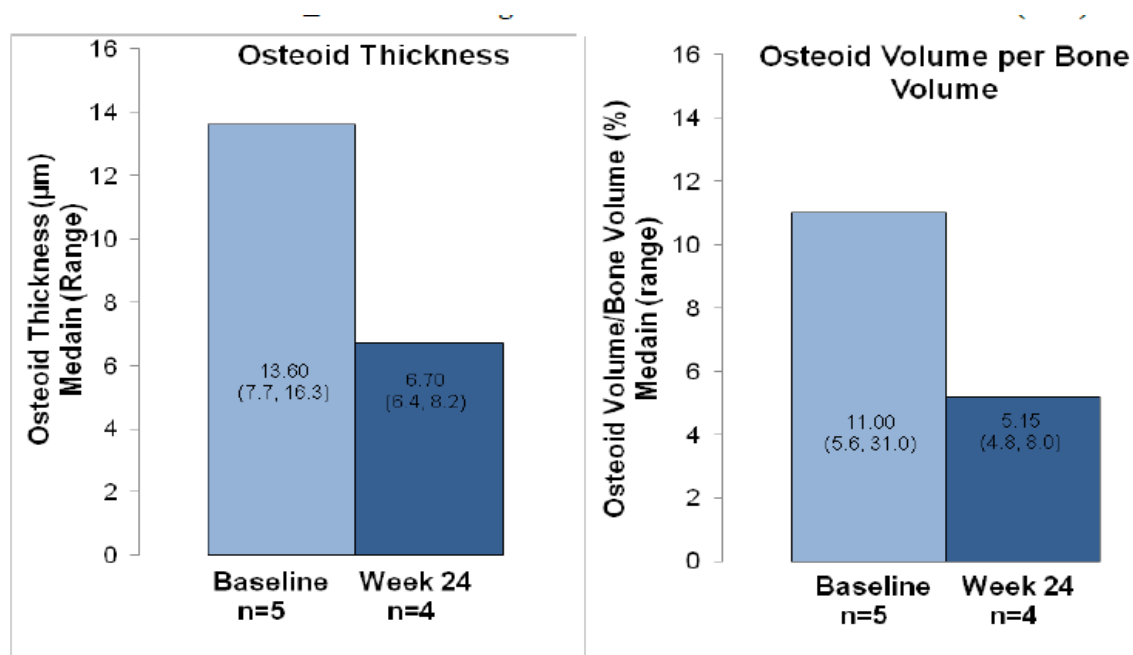
Quelle: (93)

Verbesserungen der skelettalen Struktur

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden die Effekte von Asfotase alfa auf die Mineralisationsdefekte, die mit dem infantilen Beginn der Hypophosphatasie einhergehen, mittels transiliakaler Beckenkammbiopsie zum Ausgangszeitpunkt und nach 24 Therapiewochen untersucht. Die histomorphometrischen Untersuchungen wurden nur bei den Patienten mit HPP durchgeführt, die älter als 5 Jahre zu Beginn der Therapie waren, weil eine Beckenkammbiopsie für Kleinkinder nicht angemessen erscheint.

Die Enzymersatztherapie über 24 Wochen mit AA reduzierte die mediane Dicke des Osteoids von 13,60 µm zu Beginn der Therapie auf 6,70 µm und das mittlere Osteoid Volumen von 11,0 % zu Beginn auf 5,15 %.

Abbildung 4-35: Osteoid-Indizes zu Beginn der Therapie und nach 24 Wochen Enzymersatz mit AA; n = 5



Anm.: die medianen Werte (Minimum; Maximum) sind auf den Balkendiagrammen aufgeführt.

Quelle: (97)

DEXA wurde ebenfalls als Auswertungsinstrument herangezogen, um die Defekte der Knochenmineralisation bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns älter als 5 Jahre waren, zu evaluieren. Bei diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich der mittlere Mineralgehalt des Gesamtkörpers während der AA-Therapie nahezu verdoppelt. Ebenso konnten Zunahmen der Mineraldichte des Knochens im Verlauf der Therapie nachgewiesen werden.

Tabelle 4-143: Veränderungen des Gesamtkörper-Mineralgehalts des Knochens von behandelten Patienten mit infantilem Beginn der HPP; n = 5

Untersuchungszeitpunkt	Statistische Parameter	Wert (Gramm)	Veränderungen zum Ausgangswert
Baseline^a	n	5	
	Mittelwert (SD)	689,612 (316,7260)	
	Median	564,110	
	Min; Max	344,76; 1.172,10	
Woche 24	n	4	4
	Mittelwert (SD)	798,820 (367,5462)	77,833 (28,3831)
	Median	753,075	81,145
	Min; Max	411,31; 1277,82	43,32; 105,72
	p - Wert ^b		0,1250
Woche 96	n	4	4
	Mittelwert (SD)	991,608 (524,1967)	270,620 (205,4.803)
	Median	1.061,190	329,410
	Min; Max	320,12; 1.523,93	-24,64; 448,30
	p - Wert ^b		0,2500
Woche 192	n	4	4
	Mittelwert (SD)	1.314,475 (594,9008)	593,488 (271,2599)
	Median	1.396,980	690,020
	Min; Max	544,34; 1.919,60	199,58; 794,33
	p - Wert ^b		0,1250

Abkürzungen: Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung

Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation

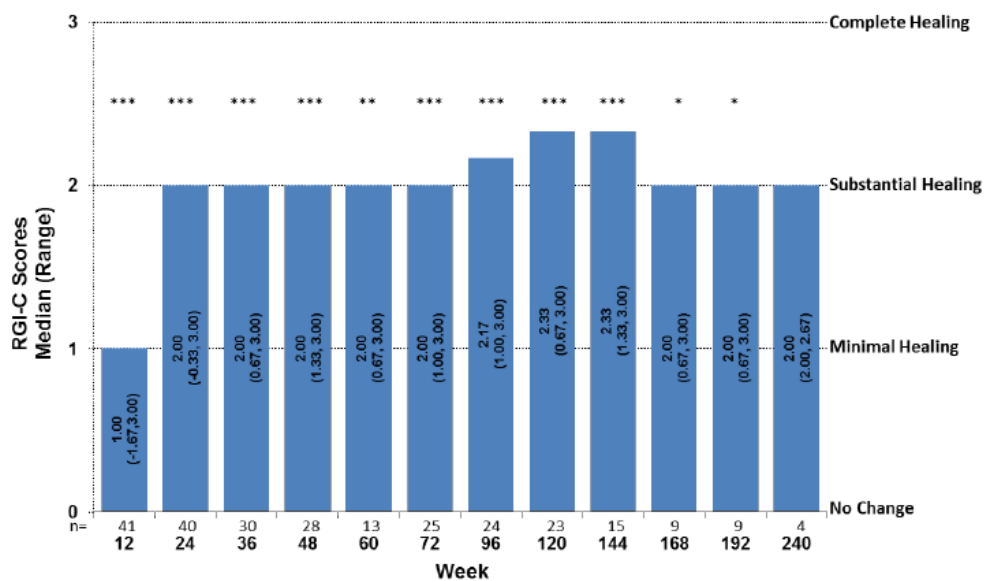
p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

Quelle: (97)

Radiographische Untersuchungen der Knochenstruktur

Bei den Patienten mit infantilem Beginn der Hyperphosphatasie führte die AA-Therapie innerhalb kurzer Zeit (signifikanter Effekt ab Therapiewoche 12) und über den gesamten Therapieverlauf hinweg zu einer substantiellen Heilung der rachitischen Symptome. Dies konnte durch eine Verbesserung des RGI-C-Scores auf Werte oberhalb 2 von Woche 24 an nachgewiesen werden.

Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf des Schweregrads der Rachitis (RGI-C-Score) unter AA-Therapie; n = 44



Abkürzung: RGI-C = Radiographic Global Impression of Change

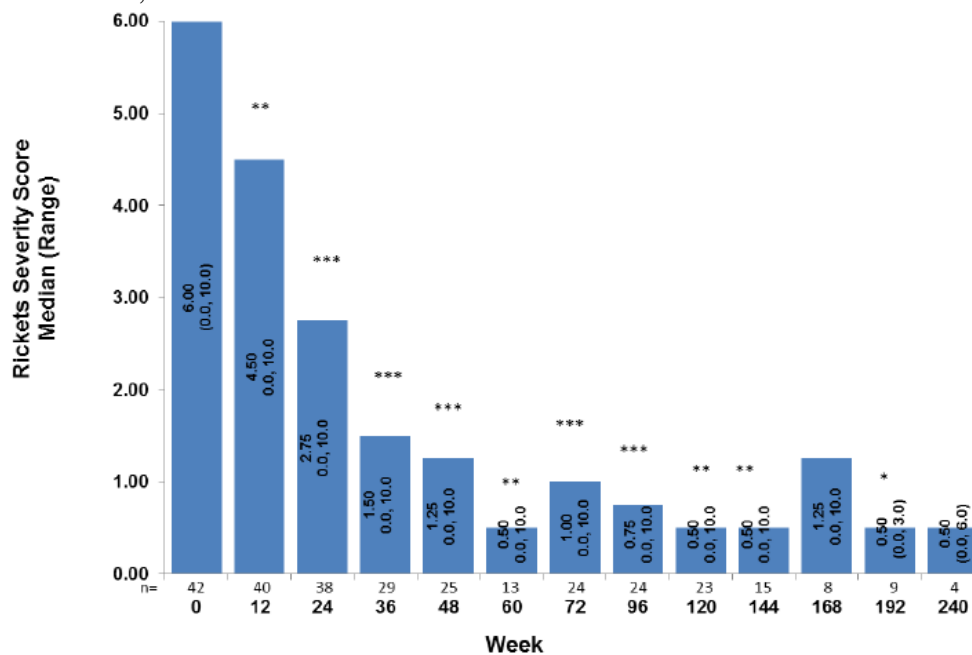
p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf den einzelnen Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unterhalb der Balken; RGI-C ist eine 7 Punkteskala, mit der die radiologischen Befunde zum Ausgangszeitpunkt und zum definierten Untersuchungszeitpunkt verglichen werden. Die Skala reicht von -3, was eine schwerwiegende Verschlechterung der Rachitis bedeutet bis +3, was einer kompletten oder fast kompletten Abheilung der Rachitis entspricht. Ein Wert von 0 bedeutet keine Veränderung zur Baseline.

Quelle: (97)

Gegenläufig entwickelten sich die Werte für den RSS-Score, die sich ebenfalls schnell, d.h. innerhalb der ersten 12 Therapiewochen signifikant und nachhaltig absenkten.

Abbildung 4-37: Effekt der AA-Therapie auf den Schweregrad der Rachitis (RSS-Score) im zeitlichen Verlauf; n = 44



Abkürzungen: RSS = Rickets Severity Scale

p- Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

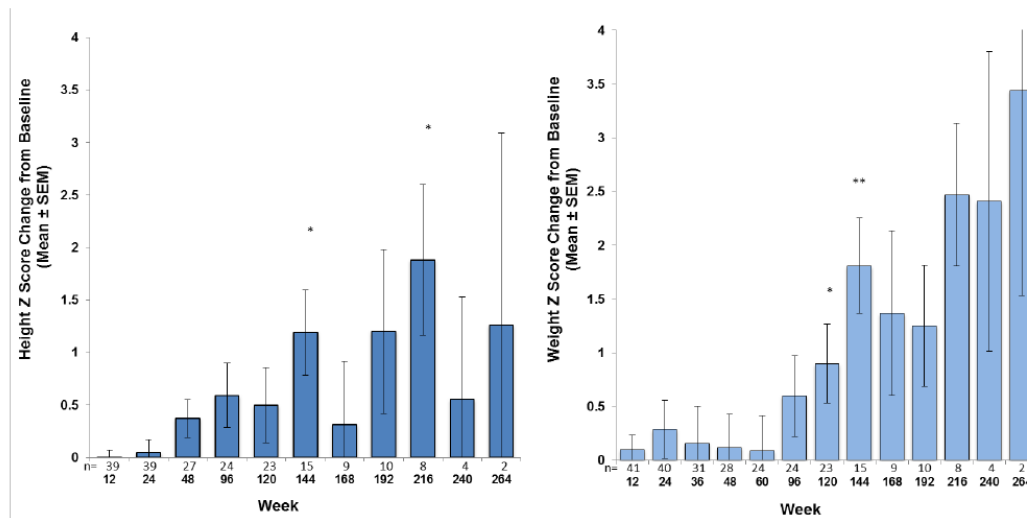
Anm.: Mediane Werte (Minimum, maximum) werden auf jedem Balken des Diagramms dargestellt; Patientenzahlen finden sich unter den einzelnen Balken; der RSS ist eine 10-Punkteskala mit einem maximalen Wert von 4 Punkten für die Handgelenke und 6 Punkten für die Knie. Ein Score von 10 bedeutet schwerste Rachitis und 0 ist ein Normbefund bzw. das vollständige Fehlen von rachitischen Anzeichen.

Quelle: (97)

Wachstum

Die beobachtbaren Verbesserungen der Knochenmineralisation und der Rückgang der Rachitis bei Patienten mit infantilem Beginn der Hypophosphatasie waren mit einer langsamen aber nachhaltigen Zunahme des Körpergewichts und der Körpergröße assoziiert. Die mittleren Abweichungen vom Ausgangswert der Größen- und Gewichts-Z Scores nahmen generell über die Zeit zu (mit Ausnahme weniger Untersuchungszeitpunkte, bei denen die Patientenzahl mit verfügbaren Daten deutlich reduziert war). Das bedeutet, dass die Verbesserung des Wachstums die behandelten Patienten in Relation zu ihrer gesunden Peer-Group aufholen lässt.

Abbildung 4-38: zeitlicher Verlauf der Z-Scores für Körpergröße und Gewicht behandelter Patienten mit infantilem Beginn der HPP; n = 44



Abkürzung: SEM = Standardfehler des Mittelwerts

p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-Test; *p < 0,05; **p < 0,01

Anm.: die Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosisgabe der Studienmedikation. Alle Größen- Z-Scores basieren auf den Wachstumstabellen der CDC von 2000. Die 0-36 Monate-Tabelle wurde für die Patienten in den ersten drei Lebensjahren benutzt, die 2-20 Jahre-Tabelle für die Patienten ab 4. Lebensjahr.

Quelle: (97)

Verbesserungen der Kraft, der Mobilität und der körperlichen Funktionen

Die rachitischen Veränderungen und Deformierungen, die für Patienten mit Hypophosphatasie charakteristisch sind, führen häufig zu einer erheblich reduzierten Kraft, Mobilität und körperlichen Funktion. Um die Effekte der AA-Therapie auf diese Endpunkte zu untersuchen, wurden verschiedene altersangemessene Messinstrumente und -Verfahren genutzt.

Zu diesen gehörte der HHD und der kraftbezogene Subtest des BOT-2 (geeignet für Personen zwischen 4 und 21 Jahren), um Kraft zu messen; der 6 MWT (generell geeignet für Personen ≥ 4 Jahre) um die Mobilität zu untersuchen; und sowohl der BSID-III (vorgesehen für Kinder zwischen einem Monat und 42 Monaten) als auch der Subtest des BOT-2 für Laufgeschwindigkeit und Agilität (geeignet für Personen zwischen 4 und 21 Jahren), um die körperliche Funktionsfähigkeit zu testen.

Kraft

Insgesamt waren die positiven Effekte der AA-Therapie auf die Knochenmineralisation, die Knochenstruktur und das Wachstum bei Patienten mit infantilem Beginn der HPP assoziiert mit messbaren und nachhaltigen Zuwächsen bei Kraft, Mobilität und körperlicher Funktion. Die Verbesserungen der skelettalen Mineralisation wurden begleitet von einem Zuwachs der Muskelkraft, die im HHD nachweisbar war und sich auch in der Performance bei der

Durchführung spezifischer Aufgaben wie zum Beispiel Liegestütze, Sit-ups und Klappmesser auf der BOT-2 Kraftskala zeigte.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die 5 bis 12-jährigen Patienten mit infantilem Beginn der Erkrankung Schwächen sowohl in ihrer Hüftextensoren- als auch der Hüftabduktoren-Muskulatur. Der mediane vorhergesagte Prozentsatz der Kraft lag zwischen 20 und 32 %. (79) In Folge der Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa verbesserte sich die Stärke der Hüftmuskulatur in beiden Muskelgruppen und dieser Effekt blieb während der gesamten Beobachtungsdauer bis Woche 120 erhalten. Die Verbesserung der HHD-Werte erreichte jedoch keine Signifikanz, was möglicherweise an der kleinen Gruppengröße von 5 Patienten liegen kann.

Tabelle 4-144: Effekt der Asfotase alfa-Therapie auf die Muskelkraft (HHD-Werte); n = 5

Muskelgruppe/ statistische Parameter	Prozentwert der vorhergesagten Werte (n=5)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
Hüftextension (rechte Seite^a)						
N	4	3	4	4	2	3
Mittelwert	24,95	55,03	45,65	60,73	63,6	59,43
(SD)	(18,798)	(31,509)	(33,958)	(45,820)	(40,729)	(28,409)
Median	19,60	37,80	36,00	46,75	63,60	44,40
Min; Max	(9,4; 51,2)	(35,9; 91,4)	(16,9; 93,7)	(25,6; 123,8)	(34,8; 92,4)	(41,7; 92,2)
p - Wert ^b		0,2500	0,2500	0,2500	1,0000	0,5000
Hüftabduktion (rechte Seite^a)						
N	4	4	4	4	2	3
Mittelwert	32,53	58,15	66,20	68,35	90,00	94,23
(SD)	(15,359)	(32,050)	(39,370)	(32,945)	(40,588)	(35,947)
Median	31,55	49,05	57,65	64,20	90,00	85,10
Min; Max	(15,3; 51,7)	(30,4; 104,1)	(30,6; 118,9)	(37,5; 107,5)	(61,3; 118,7)	(66,7; 134,9)
p - Wert ^b		0,2500	0,2500	0,2500	1,0000	0,5000

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung.

^a die rechte Seite war die führende, d.h. stärkere Seite bei allen Patienten

^b p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

Die Körperkraft wurde ebenso mittels der BOT-2-Kraftskala gemessen, die Übungen wie Liegestützen, Standweitsprung, Situps und Klappmesser und den sogenannten „Jägersitz“ umfasst. Die festgestellten Einstufungen repräsentieren die Performance des Patienten im Vergleich zu einer Normgruppe gesunder Gleichaltriger. Der normale Mittelwert für den BOT-2-Score ist 15 (Standardabweichung = 5). Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die Patienten in Relation zu einer gesunden Vergleichsgruppe deutliche Schwächen mit mittleren Werten die um den Faktor 2 Standardabweichungen geringer waren als der Normwert. Die Behandlung mit Asfotase alfa führte zu Verbesserungen der im BOT-2 gemessenen Kraft, was sich in einer Annäherung der Scores an die Normwerte ab Woche 24 zeigte. Ab Woche 72 blieb der Abstand zum Normwert innerhalb nur einer Standardabweichung (Mittelwert = 10,5) und blieb auf diesem Niveau bis zur Woche 192.

Tabelle 4-145: Effekt von Asfotase alfa auf die Körperkraft (BOT-2 Subtest); n = 5

statistische Parameter	BOT-2-Scores (n=5)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
BOT-2 Subtest Kraft						
N	5	4	4	4	2	4
Mittelwert	5,00	10,00	9,75	10,75	11,00	13,25
(SD)	(5,050)	(6,928)	(6,702)	(5,909)	(1,414)	(6,500)
Median (Min; Max)	2,00 (1,0; 13,0)	8,00 (4,0; 20,0)	8,50 (3,0;19,0)	9,50 (5,0;19,0)	11,00 (10,0; 12,0)	12,00 (7,0; 22,0)
p-Wert ^a		0,1250	0,1250	0,1250	0,5000	0,2500

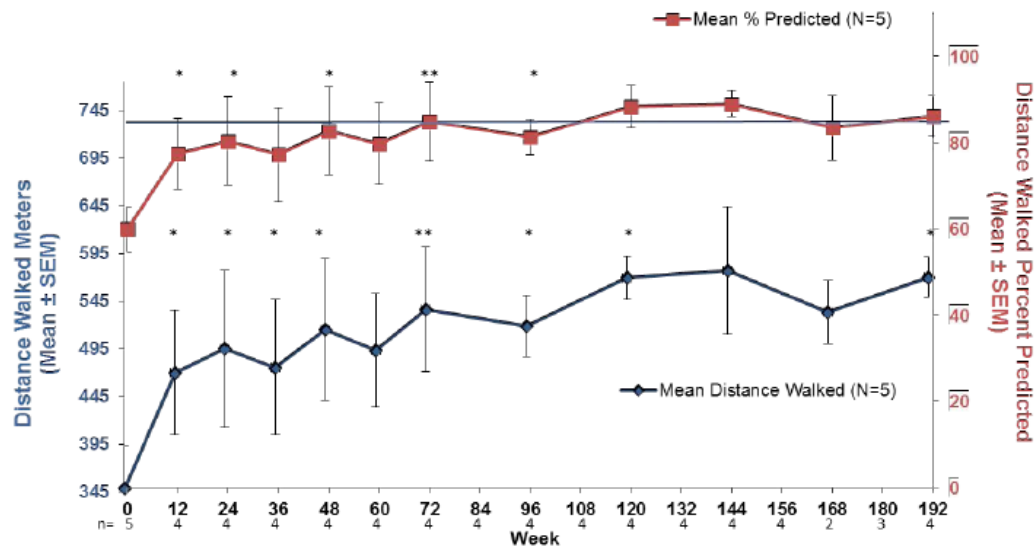
^ap-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

Quelle: (93)

Mobilität

Die Behandlung von Patienten mit infantilem Beginn der HPP mit Asfotase alfa führte zu schnellen, nachhaltigen und signifikanten Verbesserungen in der Mobilität, die im 6 MWT nachgewiesen werden konnten. Die mittlere Gehdistanz vergrößerte sich um 104,3 m innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung, was den MCID von 30 m mehr als dreifach übertrifft. (45,46) Gleichartige Ergebnisse ergaben sich, wenn die Gehstrecke in vorhergesagte Prozentwerte umgerechnet wurde, um Faktoren, die bekanntermaßen die Performance im 6 MWT beeinflussen, heraus zu rechnen (zum Beispiel Alter, Geschlecht und Körpergröße). Zum Ausgangszeitpunkt lag der mittlere vorhergesagte Prozentwert bei 59,87 was für eine deutlich eingeschränkte Mobilität spricht. Nach Therapiebeginn verbesserten sich diese Werte zügig und lagen ab Woche 72 durchweg über 84 %, was einer weitgehenden Normalisierung des Gehvermögens unter der AA-Therapie entspricht. (123)

Abbildung 4-39: Gehdistanz beim 6 MWT und vorhergesagte Prozentwerte; n = 5



Abkürzungen: 6 MWT = 6 Minute Walk Test; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-Test; * $< 0,05$; ** $< 0,01$

Anm.: die Patienten zahlen finden sich unterhalb der x-Achse. Die vorhergesagten Prozentwerte für den 6 MWT wurden kalkuliert, in dem die gemessene Gehstrecke jedes Patienten als Prozentsatz der Gehstrecke eines nach Geschlecht, Alter und Körpergröße gematchten Normkollektivs ausgedrückt wurde. (129) Die blaue Linie beim mittleren Wert von 84 % stellt die Grenze zur normalen Gehfähigkeit dar.

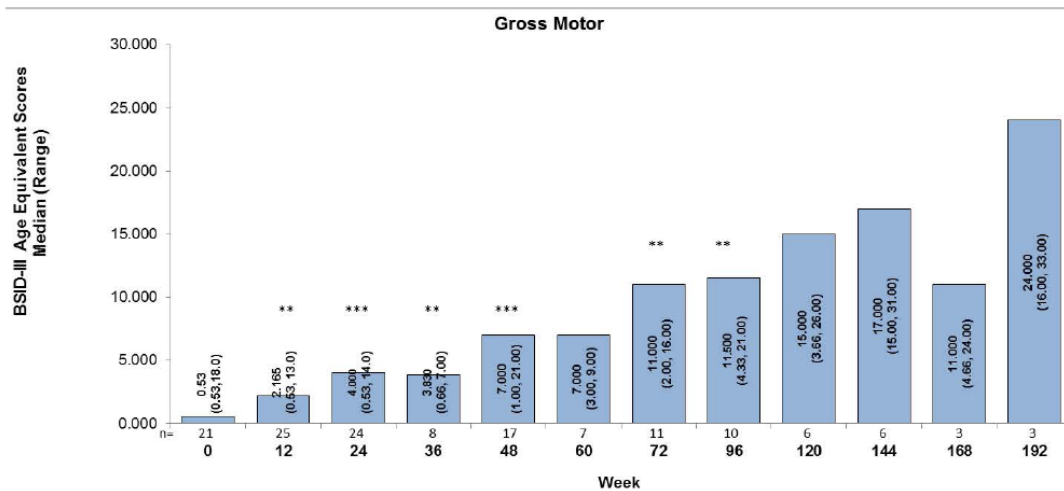
Quelle: (99)

Körperliche Funktion

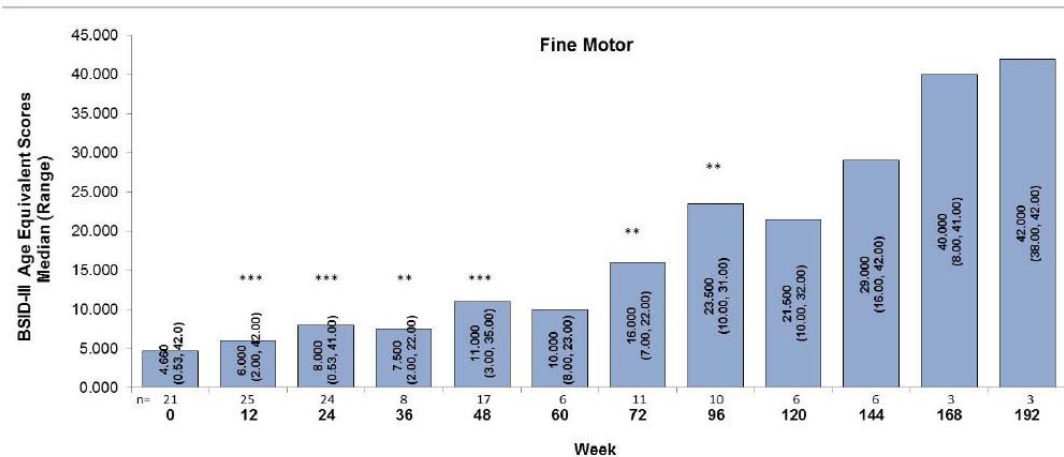
Bei den Patienten ≤ 5 Jahren wurden die Effekte von AA auf die körperliche Funktion am häufigsten mit dem BSID-III untersucht. Die Behandlung war mit einer schnellen und nachhaltigen Erhöhung der altersäquivalenten Werte für die Grob- und Feinmotorik assoziiert. Dies bedeutet auch, dass unter der AA-Therapie die Meilensteine der körperlichen Entwicklung erreicht werden und der Erwerb neuer Fähigkeiten (zum Beispiel von der Seite auf den Rücken Rollen, Sitzen, Kniebeugen und alleine Laufen) gelingt.

Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf der BSID-III-Scores für grobmotorische (A) und feinmotorische (B) Funktionen; n=44

A.



B.

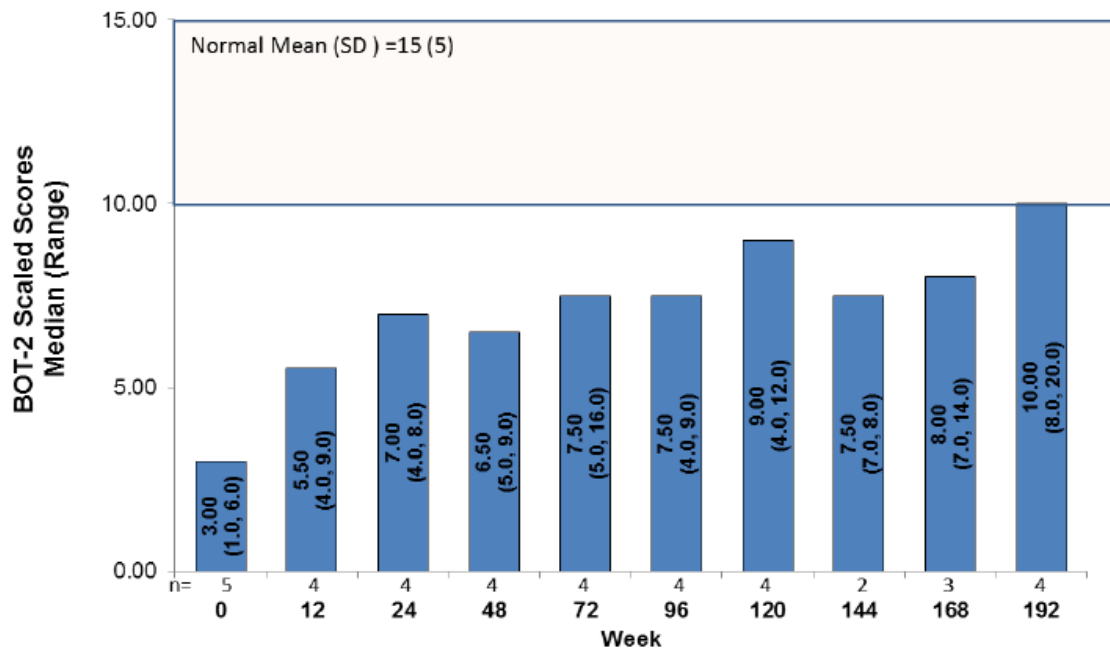


p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

Anm.: mediane Werte (Minimum, Maximum) werden auf den Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unter den Balken; als Baseline wurde der letzte erhobene Wert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation definiert.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 erbrachte die Evaluation der physischen Funktion der Patienten zwischen 5 und 12 Jahren mit infantilem Beginn der HPP ($n = 5$) ähnliche Ergebnisse. Vor Therapie lag der mediane Score der Patienten von 3,0 auf der BOT-2 Laufgeschwindigkeits- und Agilitätsskala um mehr als 2 Standardabweichungen unter dem normalen Mittel von 15 (Standardabweichung = 5), was für eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Funktion spricht. Die medianen Werte vergrößerten sich bereits nach 12 Wochen AA-Therapie und näherten sich bis zur Woche 192 auf eine Standardabweichung an die Normalwerte an, was nahezu einer Normalisierung der körperlichen Funktionen im Verhältnis zu einem gesunden Normkollektiv entspricht.

Abbildung 4-41: Zeitlich Verlauf der BOT-2-Scores für die Laufgeschwindigkeit und Agilität; n = 5



Abkürzungen: BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition; SD = Standardabweichung

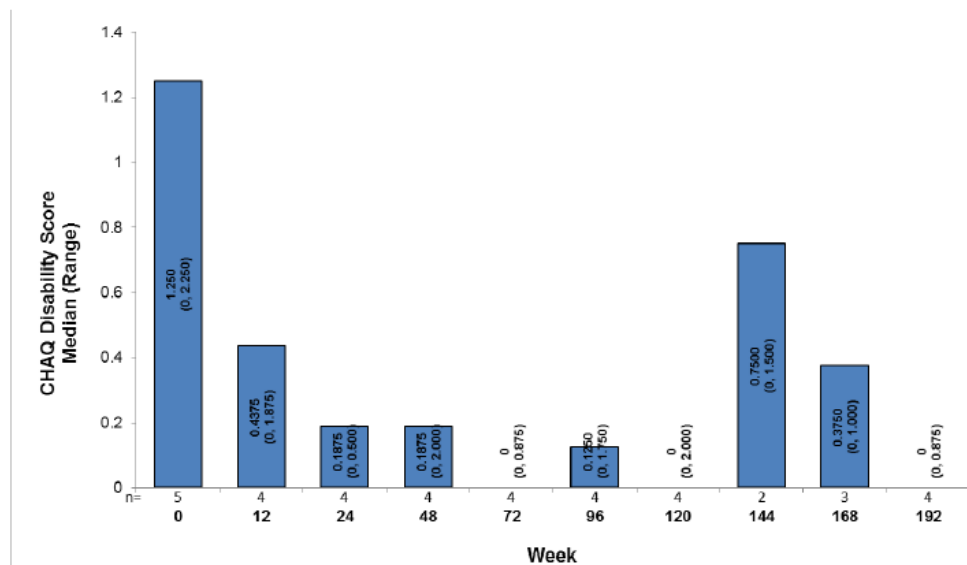
Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf den Balken des Diagramms angegeben; Patientenzahlen finden sich unterhalb der Balken; die Scores werden zu einer allgemeinen, gesunden Population in Beziehung gesetzt mit einem normativen mittleren Wert von 15 und einer Standardabweichung von 5.

Quelle: (97)

Verbesserungen der Behinderung und der Lebensqualität

Die Therapie von 5 bis 12-jährigen HPP-Patienten mit AA führte zu klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Verbesserungen beim CHAQ-Behinderungsscore (CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire). Dieses Instrument reflektiert Verbesserungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wie zum Beispiel Anziehen, Kämmen, Aufstehen, Gehen. Der CHAQ ist ein valides Instrument, um die Lebensqualität und die Behinderung bei Kindern und Heranwachsenden zu messen.

Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Behinderungsscores; n=5



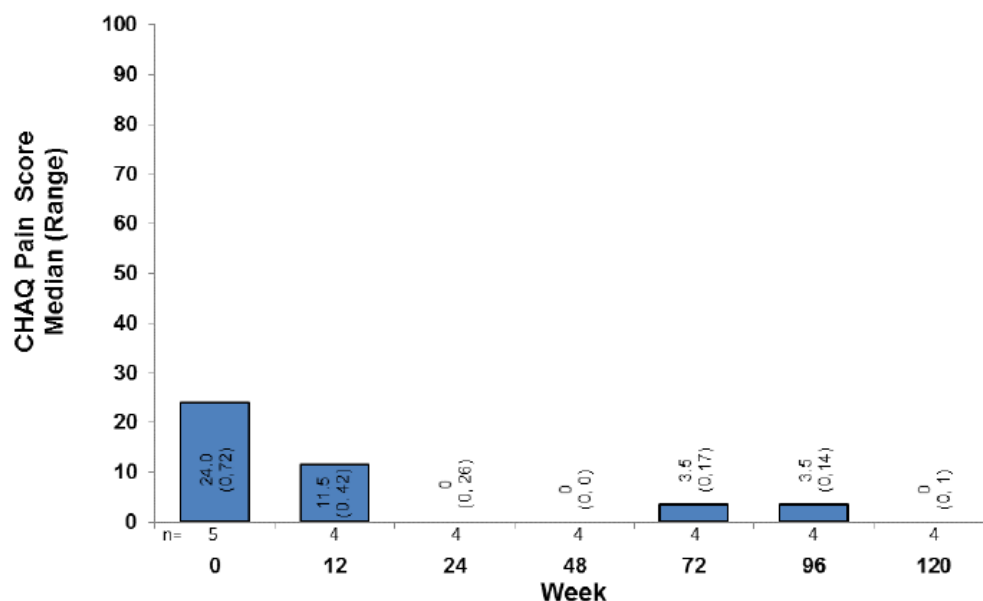
Abkürzung: CHAQ = Child Health Assessment Questionnaire.

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf jedem Balken des Diagramms aufgeführt; die Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; die Skala des Behinderungsindex reicht von 0, was für eine funktionale Unabhängigkeit spricht bis 3, gleichbedeutend mit einer kompletten Abhängigkeit von einem Unterstützer für Aktivitäten des täglichen Lebens wie z.B. Anziehen, Kämmen, Essen, Körperhygiene.

Quelle: (97)

Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Veränderungen der Werte auf der CHAQ-Schmerzskala. Hier sanken die Werte von einem medianen Ausgangswert von 24,0 (0;72) auf 0 zum Zeitpunkt Woche 24 und verblieben in einem Korridor zwischen 0 und 3,5 bis Woche 120. (93)

Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Schmerzscores; n=5



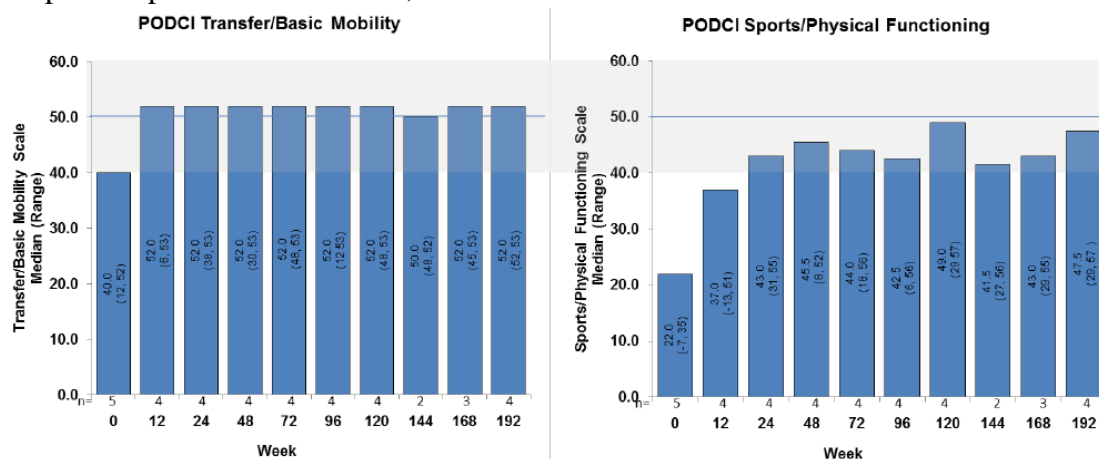
Abkürzung: CHAQ = Child Health Assessment Questionnaire.

Anmerkung: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf jedem Balken des Diagramms aufgeführt; die Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; der Schmerzindex wird auf einer visuellen Analogskala von 100 mm Länge gemessen und umfasst ein Spektrum von „kein Schmerz“ (0) und „sehr schwere Schmerzen“ (100).

Quelle: (93)

Auf dem PODCI zeigten sich zum Ausgangszeitpunkt sowohl auf der Transfer und Mobilitätsskala als auch auf der Sport und funktionale Aktivitätsskala Werte, die mit 36,8 bzw. 14,2 mehr als eine Standardabweichung unterhalb des normalen Referenzmittels von 50 (Standardabweichung = 10) lagen. Dies lässt darauf schließen, dass in der noch unbehandelten Patientengruppe Einschränkungen bei der Fähigkeit, Transferleistungen (zum Beispiel alleine aus dem Bett oder der Badewanne zu kommen) zu erbringen und an normalen und auch anstrengenden Aktivitäten teilzunehmen, vorlagen. (96) Unter der Therapie verbesserten sich die mittleren Werte der behandelten Patienten auf beiden Skalen und näherten sich bereits ab Woche 12 bzw. 24 bis auf weniger als eine Standardabweichung Abstand an die normalen Mittelwerte an.

Abbildung 4-44: zeitlicher Verlauf der PODCI-Werte für Transferleistungen/Basismobilität und Sport/körperliche Funktionen; n = 5



Abkürzung: PODCI – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument.

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) werden auf den Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; die normativen Werte der Skala reichen von 0-100, wobei 0 das schlechteste Ergebnis und 100 das beste Ergebnis darstellt. Der Score wird zu einem Richtwert eines allgemeinen, gesunden Normkollektiv referenziert; dieser liegt bei einem Mittelwert von 50 (Standardabweichung = 10).

Quelle: (93)

Auf allen drei, für die Einschätzung der Behinderung der HPP-Patienten verwendeten Skalen übertrafen die therapiebedingten medianen Veränderungen der Werte zur Baseline die publizierten MCIDs in erheblichem Maße. (54,87,122)

Patienten mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie (n=8)

Von den 52 Patienten, deren Daten in den studienübergreifenden Analysepool eingeflossen sind, litten 8 Patienten aus den Studien-ENB-006-09/ENB-008-10 an einer HPP mit juvenilem Beginn. Die Analysen für diese Subpopulation werden im Folgenden ausgeführt. Wie bei der Subpopulation mit infantilem Beginn wurden die Effekte der AA-Therapie anhand von verschiedenen, miteinander in Zusammenhang stehenden Endpunkten untersucht.

Demographische Informationen und Baseline-Charakteristiken

Alle Patienten entwickelten die ersten klinischen Zeichen bzw. Symptome der Hypophosphatasie nach dem 6. Lebensmonat, zwischen dem 12. und 22. Monat. Die meisten Patienten waren männlich, das mittlere Alter zum Ausgangszeitpunkt war knapp 8,5 Jahre (101,7 Monate).

Tabelle 4-146: Eigenschaften der Subpopulation mit juvenilem Beginn der HPP

Variable	Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; 5-12 Jahre alt; (N=8)
Alter bei Studieneinschluss (Monate)	
Mittelwert (SD)	101,70 (23,936)
Median (Min; Max)	100,35 (72,3; 144,5)
Alter bei Beginn der Erkrankung (Monate)	
Mittelwert (SD)	15,25 (4,027)
Median (Min; Max)	13,50 (12,0; 22,0)
Geschlecht	
Männlich, n (%)	6 (75,0)
Weiblich, n (%)	2 (25,0)
Ethnizität	
Weiß, n (%)	8 (100,0)

Abkürzungen: Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung

Quelle: (97)

In der folgenden Tabelle werden die HPP-spezifischen Charakteristika der Subpopulation zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) zusammengefasst.

Tabelle 4-147: HPP-spezifische Baseline-Eigenschaften der Subpopulation mit juvenilem Beginn der Erkrankung

Parameter	Juveniler Beginn der Erkrankung; Lebensalter 5-12 Jahre; (N=8)
Osteoid-Dicke (µm)	
Mittelwert (SD)	14,34 (2,565)

Parameter	Juveniler Beginn der Erkrankung; Lebensalter 5-12 Jahre; (N=8)
Median (min; max)	14,80 (11,4; 18,5)
Osteoid-Volumen/Knochenvolumen (%)	
Mittelwert (SD)	13,65 (5,521)
Median (min; max)	14,25 (7,2; 23,7)
Ganzkörper-BMC (g)	
Mittelwert (SD)	610,209 (180,8863)
Median (min; max)	533,270 (442,20; 892,63)
RSS-Score	
Mittelwert (SD)	2,88 (0,694)
Median (min; max)	3,00 (1,5; 3,5)
Gewicht Z-Score (kg)	
Mittelwert (SD)	-1,09 (1,736)
Median (min; max)	-1,18 (-3,5; 2,3)
Größe Z-Score (cm)	
Mittelwert (SD)	-1,51 (1,261)
Median (min; max)	-1,13 (-3,8; 0,0)

Abkürzungen: BMC = Mineralgehalt des Knochens; max = Maximum; min = Minimum; RSS = Rickets Severity Scale; SD = Standardabweichung

Quelle: (97)

Effektivitätsanalyse der Aasfotase alfa-Therapie bei Patienten mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie

Biochemische Substrate

Wie bei den Patienten mit infantilem Beginn der HPP führte die Behandlung mit Aasfotase alfa auch in der hier betrachteten Subpopulation zu signifikanten Reduktionen der Plasmakonzentrationen der TNSALP-Substrate PPi und PLP. Diese Effekte waren zum Zeitpunkt Woche 24 nachweisbar und blieben stabil bis zum Zeitpunkt Woche 192.

Tabelle 4-148: Zeitlicher Verlauf der Veränderungen der Konzentration der biochemischen Substrate PPi und PLP gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP

Veränderungen der PPi-Konzentration ggü. Baseline, μM (N=8)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
n	8	8	8	6	7

Mittelwert (SD)	-1,921 (0,8956)	-2,184 (0,7750)	-0,450 (0,8695)	-1,515 (1,5177)	-2,029 (1,0591)
Median (min; max)	-1,935 (-3,39; -0,66)	-2,010 (-3,68; -1,12)	-0,225 (-1,77; 0,44)	-2,060 (-2,97; 0,50)	-1,900 (-3,69; -0,52)
p-Wert ^{a,b}	0,0078	0,0078	0,3125	0,1563	0,0156
Veränderungen der PLP-Konzentration ggü. Baseline, ng/mL (N=8)					
	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
n	8	7	8	6	7
Mittelwert (SD)	-175,525 (138,5724)	-210,557 (153,4709)	-159,350 (143,9884)	-185,550 (177,6323)	-220,826 (153,1846)
Median (min; max)	-147,300 (-463,00; - 33,00)	-179,700 (-501,90; - 39,90)	-124,050 (-464,30; - 11,20)	-111,750 (-515,80; - 50,90)	-206,200 (-509,80; - 66,90)
p-Wert ^{a,c}	0,0078	0,0156	0,0078	0,0313	0,0156

Abkürzungen: Max = maximum; Min = Minimum; PPI = anorganisches Pyrophosphat; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphat; SD = Standardabweichung

^ap-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

^bstatistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ließen sich beginnend ab Woche 6 in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 120, und 192 nachweisen.

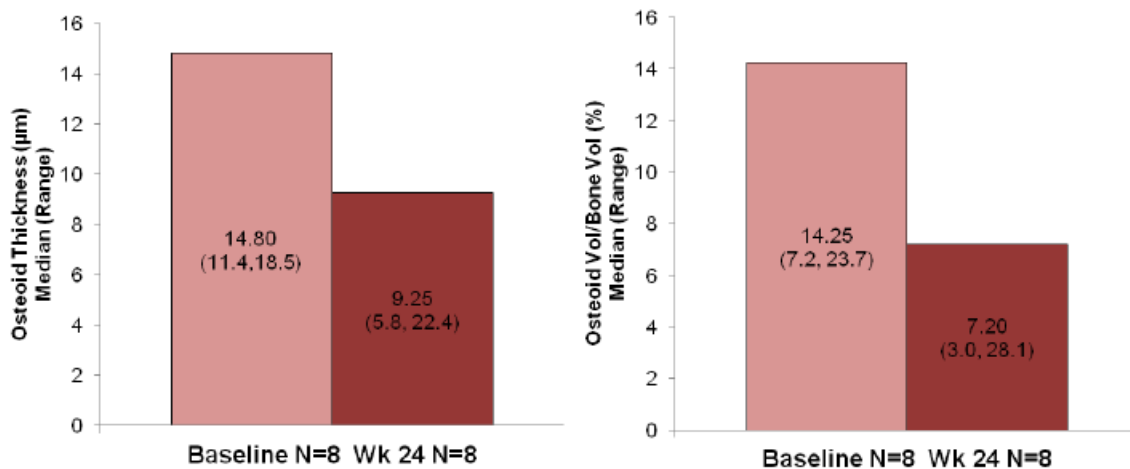
^cstatistisch signifikante Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ließen sich beginnend ab Woche 6 in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 und 192 nachweisen.

Quelle: (93)

Verbesserungen der skelettalen Struktur

Die Enzyersatztherapie mit AA über 24 Wochen reduzierte die mediane Dicke des Osteoids von 14,80 µm zu Beginn der Therapie auf 9,25 µm und das mittlere Osteoid-Volumen von 14,25 % zu Beginn auf 7,20 %.

Abbildung 4-45: Osteoid-Indizes zu Beginn der Therapie und nach 24 Wochen Enzyersatz mit AA; n = 8

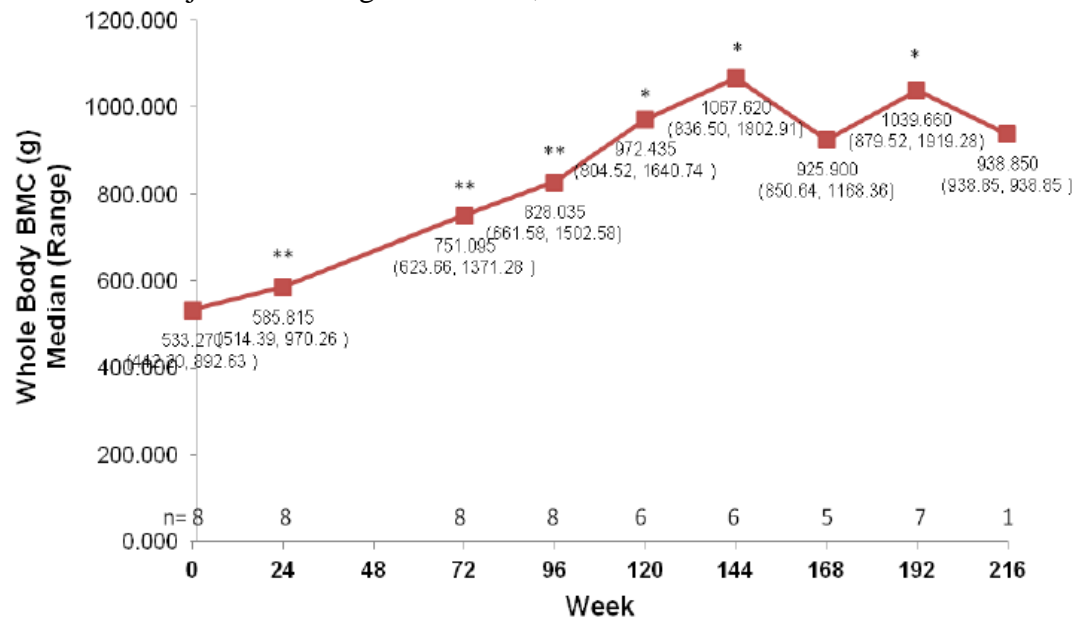


Anm.: die medianen Werte (Minimum; Maximum) sind auf den Balkendiagrammen aufgeführt.

Quelle: (97)

Konsistent mit diesen Ergebnissen stieg der Mineralgehalt der Knochen des gesamten Körpers während der Therapie auf fast das Doppelte: ausgehend von einem medianen Wert von 533,27 g erreichte der BMC nach 144 Wochen einen Wert von 1067,62 g.

Abbildung 4-46: Veränderungen des Mineralgehalts der Knochen des Gesamtkörpers bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8



Abkürzung: BMC = Bone Mineral Content

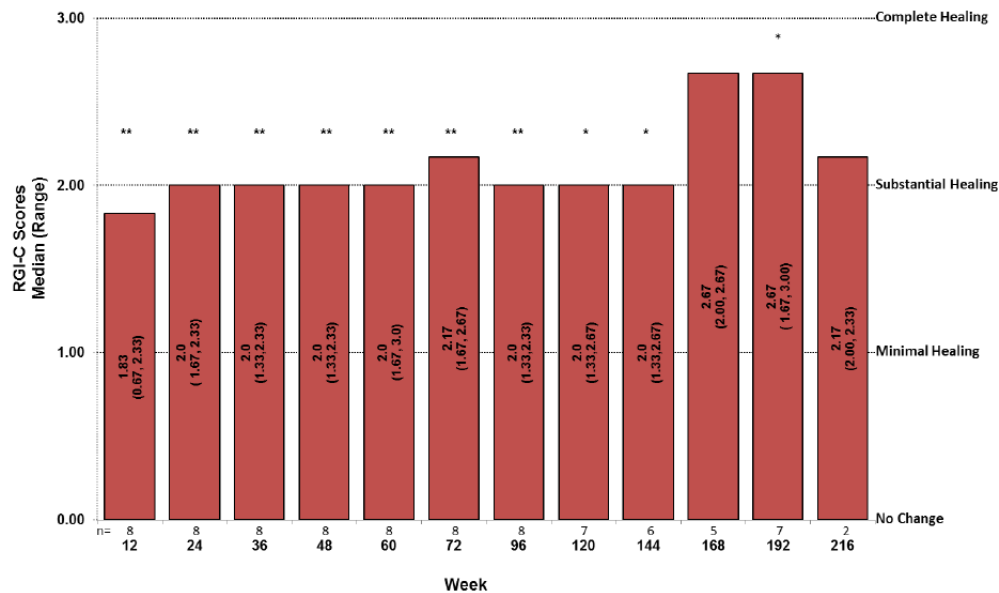
p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Anm.: die medianen Werte (Minimum, Maximum) werden unter jedem Daten. Aufgeführt; die Patientenzahl findet sich oberhalb der x-Achse

Quelle: (97)

Im Einklang mit diesen Befunden führte die AA-Therapie bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP innerhalb kurzer Zeit und über den gesamten Therapieverlauf hinweg zu einer substantiellen Verminderung des Schweregrads der Rachitis. Dies konnte durch eine Verbesserung des RGI-C-Scores auf Werte oberhalb 2 von Woche 24 an nachgewiesen werden.

Abbildung 4-47: Zeitlicher Verlauf des Schweregrads der Rachitis (RGI-C-Score) unter AA-Therapie; n = 8



Abkürzung: RGI-C = Radiographic Global Impression of Change

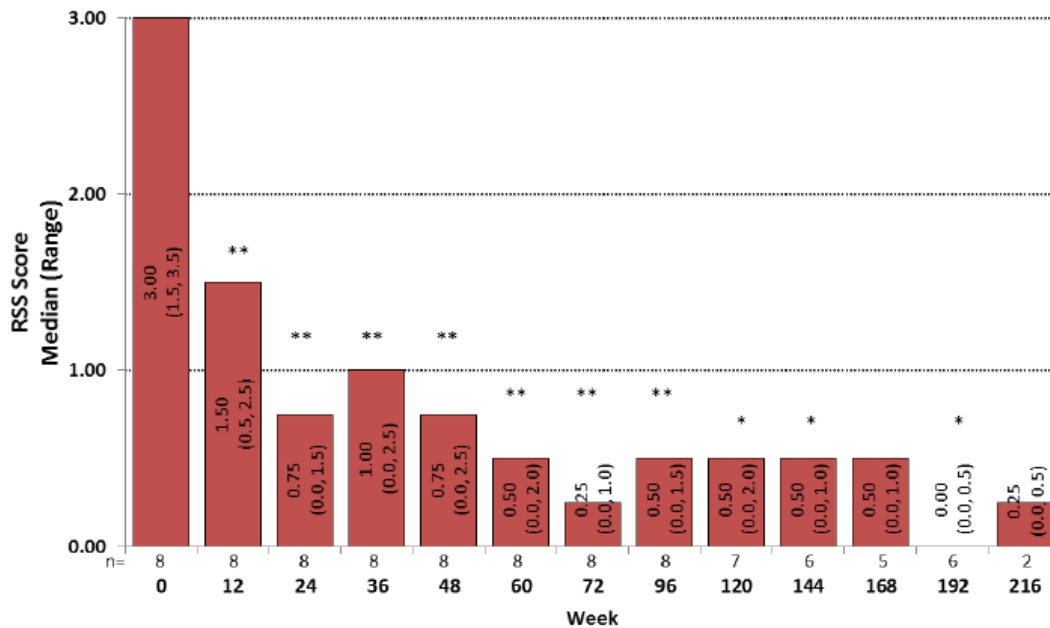
p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; *p < 0,005; **p < 0,001

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf den einzelnen Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unterhalb der Balken; RGI-C ist eine 7 Punkteskala, mit der die radiologischen Befunde zum Ausgangszeitpunkt und zum definierten Untersuchungszeitpunkt verglichen werden. Die Skala reicht von -3, was eine schwerwiegende Verschlechterung der Rachitis bedeutet bis +3, was einer kompletten oder fast kompletten Abheilung der Rachitis entspricht. Ein Wert von 0 bedeutet keine Veränderung zur Baseline.

Quelle: (97)

Gegenläufig entwickelten sich die Werte für den RSS-Score, die sich ebenfalls schnell, d.h. innerhalb der ersten 12 Therapiewochen signifikant und nachhaltig absenkten.

Abbildung 4-48: Effekt der AA-Therapie auf den Schweregrad der Rachitis (RSS-Score) im zeitlichen Verlauf; n = 8



Abkürzungen: RSS = Rickets Severity Scale

p- Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; *p< 0,005; **p< 0,001

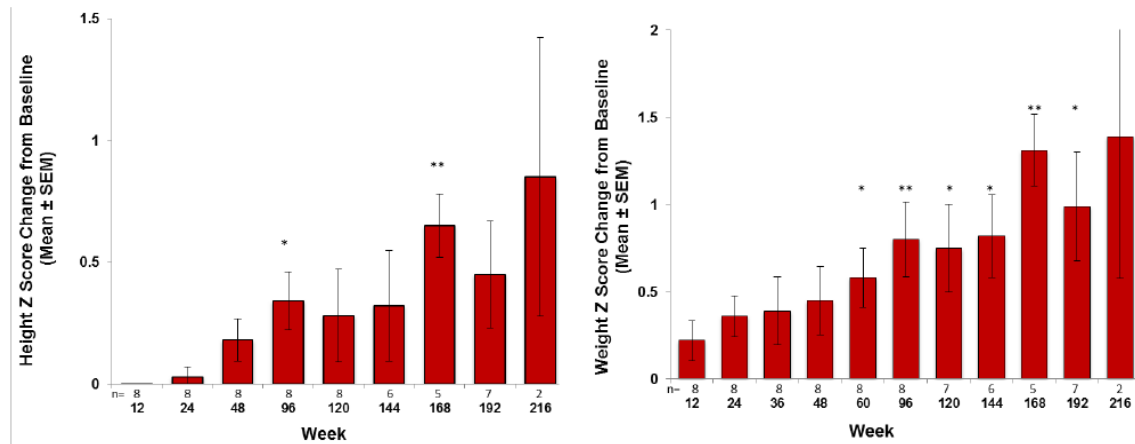
Anm.: Mediane Werte (Minimum, maximum) werden auf jedem Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unter den einzelnen Balken; der RSS ist eine 10-Punkteskala mit einem maximalen Wert von 4 Punkten für die Handgelenke und 6 Punkten für die Knie. Ein Score von 10 bedeutet schwerste Rachitis und 0 ist ein Normbefund bzw. das vollständige Fehlen von rachitischen Anzeichen.

Quelle: (97)

Wachstum

Die beobachtbaren Verbesserungen der Knochenmineralisation und der Rückgang der Rachitis bei Patienten mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie waren mit einer langsamen aber nachhaltigen Zunahme des Körpergewichts und der Körpergröße assoziiert. Wie bei den Patienten mit infantilem Beginn der Erkrankung nahmen die mittleren Abweichungen vom Ausgangswert der Größen- und Gewichts-Z Scores generell über die Zeit zu (mit Ausnahme weniger Untersuchungszeitpunkte, bei denen die Patientenanzahl mit verfügbaren Daten deutlich reduziert war). Das bedeutet, dass die Verbesserung des Wachstums die behandelten Patienten in Relation zu ihrer gesunden Peer-Group aufholen lässt.

Abbildung 4-49: zeitlicher Verlauf der Z-Scores für Körpergröße und Gewicht behandelter Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8



Abkürzung: SEM = Standardfehler des Mittelwerts

p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-Test; *p < 0,05; **p < 0,01

Anm.: die Baseline ist definiert als der letzte Wert vor oder am Tag der ersten Dosisgabe der Studienmedikation. Alle Größen- Z-Scores basieren auf den Wachstumstabellen der CDC von 2000.

Quelle: (97)

Verbesserungen der Kraft, der Mobilität und der körperlichen Funktionen

Die rachitischen Veränderungen und Deformationen, die für Patienten mit Hypophosphatasie charakteristisch sind, führen häufig zu einer erheblich reduzierten Kraft, Mobilität und körperlichen Funktion. Um die Effekte der AA-Therapie auf diese Endpunkte zu untersuchen, wurden verschiedene altersangemessene Messinstrumente und -Verfahren genutzt.

Zu diesen gehörte der HHD und der kraftbezogene Subtest des BOT-2 (geeignet für Personen zwischen 4 und 21 Jahren), um Kraft zu messen; der 6 MWT (generell geeignet für Personen ≥ 4 Jahre) um die Mobilität zu untersuchen; und der Subtest des BOT-2 für Laufgeschwindigkeit und Agilität (geeignet für Personen zwischen 4 und 21 Jahren), um die körperliche Funktionsfähigkeit zu testen.

Kraft

Insgesamt waren die positiven Effekte der AA-Therapie auf die Knochenmineralisation, die Knochenstruktur und das Wachstum bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP assoziiert mit messbaren und nachhaltigen Zuwächsen bei Kraft, Mobilität und körperlicher Funktion. Die Verbesserungen der skelettalen Mineralisation wurden begleitet von einem Zuwachs der Muskelkraft, die im HHD nachweisbar war und sich auch in der Performance bei der Durchführung spezifischer Aufgaben wie zum Beispiel Liegestütze, Sit-ups und Klappmesser auf der BOT-2 Kraftskala zeigte.

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die Patienten mit juvenilem Beginn der Erkrankung Schwächen sowohl in ihrer Hüftextensoren- als auch der Hüftabduktoren-Muskulatur. Der mediane vorhergesagte Prozentsatz der Kraft lag unter 50 %. (79) In Folge der Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa verbesserte sich die Stärke der Hüftmuskulatur in beiden Muskelgruppen signifikant, bei den Hüftabduktoren ab Woche 24 und bei den Hüftextensoren ab Woche 48 und dieser Effekt blieb während der gesamten Beobachtungsdauer bis Woche 192 erhalten.

Tabelle 4-149: Effekt der Asfotase alfa-Therapie auf die Muskelkraft (HHD-Werte); n = 8

Muskelgruppe /statistische Parameter	Prozentwerte vorhergesagten Werte (N=8)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
Hüftextension (rechte Seite^a)						
n	7	7	7	7	5	5
Mittelwert (SD)	35,31 (13,044)	48,73 (23,147)	60,64 (38,509)	61,53 (36,62)	65,28 (34,877)	64,02 (26,497)
Median (Min; Max)	31,90 (18,8; 52,7)	41,20 (23,5; 91,8)	38,20 (21,7; 116,8)	44,10 (18,1; 120,6)	63,60 (34,7; 122,3)	60,20 (38,2; 100,8)
p - Wert ^b		0,2188	0,0156	0,0313	0,0625	0,0625
Hüftabduktion (rechte Seite^a)						
n	7	7	7	7	5	5
Mittelwert (SD)	49,21 (17,413)	65,31 (27,375)	77,11 (34,773)	77,24 (29,36)	75,72 (27,038)	99,14 (42,679)
Median (Min; Max)	48,70 (23,2; 72,0)	61,50 (20,6; 103,6)	65,80 (30,5; 125,8)	73,10 (38,0; 122,3)	83,00 (45,7; 111,2)	85,20 (54,9; 163,7)
p - Wert ^b		0,0313	0,0156	0,0156	0,0625	0,0625

Abkürzungen: max = Maximum; min = Minimum; SD = Standardabweichung.

^a die rechte Seite war die führende, d.h. stärkere Seite bei allen Patienten

^b p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

Quelle: (93)

Die Körperkraft wurde ebenso mittels der BOT-2-Kraftskala gemessen, die Übungen wie Liegestütze, Standweitsprung, Situps und Klappmesser und den sogenannten „Jägersitz“ umfasst. Die festgestellten Einstufungen repräsentieren die Performance des Patienten im Vergleich zu einer Normgruppe gesunder Gleichaltriger. Der normale Mittelwert für den BOT-2-Score ist 15 (Standardabweichung = 5). Zum Ausgangszeitpunkt zeigten die Patienten in Relation zu einer gesunden Vergleichsgruppe deutliche Schwächen mit mittleren Werten, die bis zu 2 Standardabweichungen geringer waren als der Normwert. Die Behandlung mit Asfotase alfa führte bereits ab Woche 12 zu Verbesserungen der im BOT-2 gemessenen Kraft, was sich in einer signifikanten Annäherung der Scores an die Normwerte ab Woche 24 zeigte. Ab diesem Zeitpunkt blieb der Abstand zum Normwert innerhalb einer Standardabweichung und blieb auf diesem normalen Niveau bis zur Woche 192.

Tabelle 4-150: Effekt von Asfotase alfa auf die Körperkraft (BOT-2 Subtest) bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP; n = 8

Statistische Parameter	BOT-2-Scores (N = 8)					
	Baseline	Woche 24	Woche 48	Woche 96	Woche 144	Woche 192
BOT-2 Subtest Kraft						
n	8	7	7	6	5	6
Mittelwert	5,38	11,71	13,29	14,67	18,40	16,00
(SD)	(2,925)	(1,976)	(4,716)	(3,141)	(4,93)	(3,578)
Median	5,00	12,00	14,00	15,50	19,00	16,50
(min; max)	(1,0; 10,0)	(9,0; 15,0)	(7,0; 21,0)	(11,0; 18,0)	(12,0; 24,0)	(11,0; 21,0)
p-Wert ^{a,b}	-	0,0156	0,0156	0,0313	0,0625	0,0313

^ap-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test

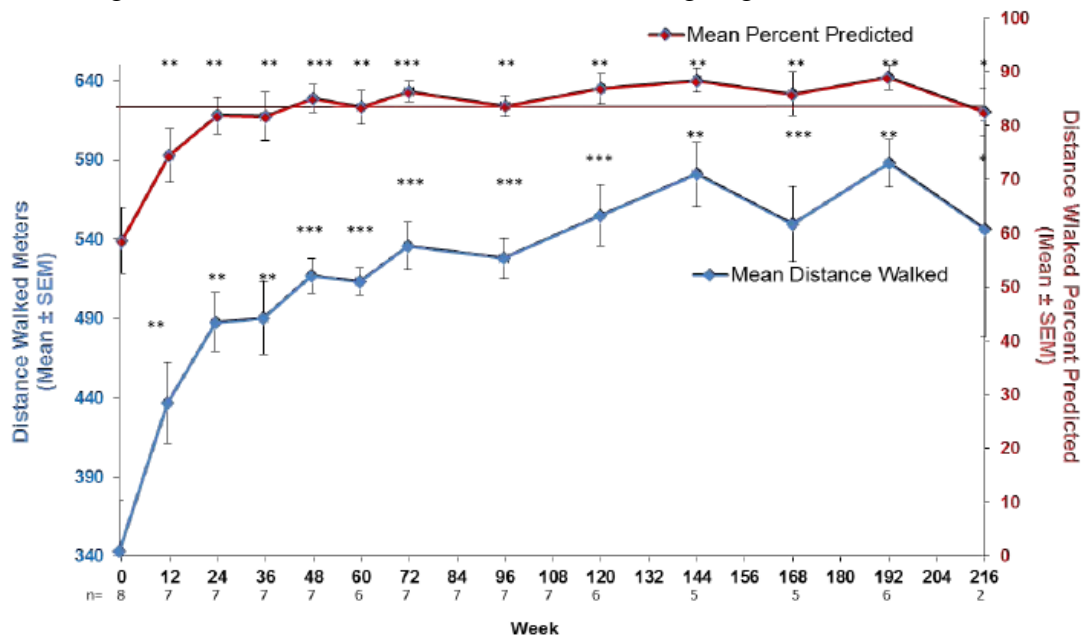
^b statistisch signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,05$) wurden ab der Woche 12 zu den Zeitpunkten Woche 24, 48, 72, 96, 120 und 192 festgestellt

Quelle: (93)

Mobilität

Die Behandlung von Patienten mit juvenilem Beginn der HPP mit Asfotase alfa führte zu schnellen, nachhaltigen und signifikanten Verbesserungen in der Mobilität, die im 6 MWT nachgewiesen werden konnten. Sowohl die Gehdistanz als auch der vorhergesagte Prozentwert vergrößerte sich innerhalb der ersten 12 Wochen und über den gesamten Zeitraum von 216 Wochen. Der vorhergesagte Prozentwert erreichte zum Zeitpunkt Woche 48 Werte über 84 % und blieb auf diesem Niveau bis zur Woche 216. Dies kann als Normalisierung der Gehfähigkeit unter der AA-Therapie gewertet werden.

Abbildung 4-50: Gehdistanz beim 6 MWT und vorhergesagte Prozentwerte; n = 8



Abkürzungen: 6 MWT = 6 Minute Walk Test; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

p-Werte basieren auf dem Einstichproben t-Test; * < 0,01; ** < 0,001

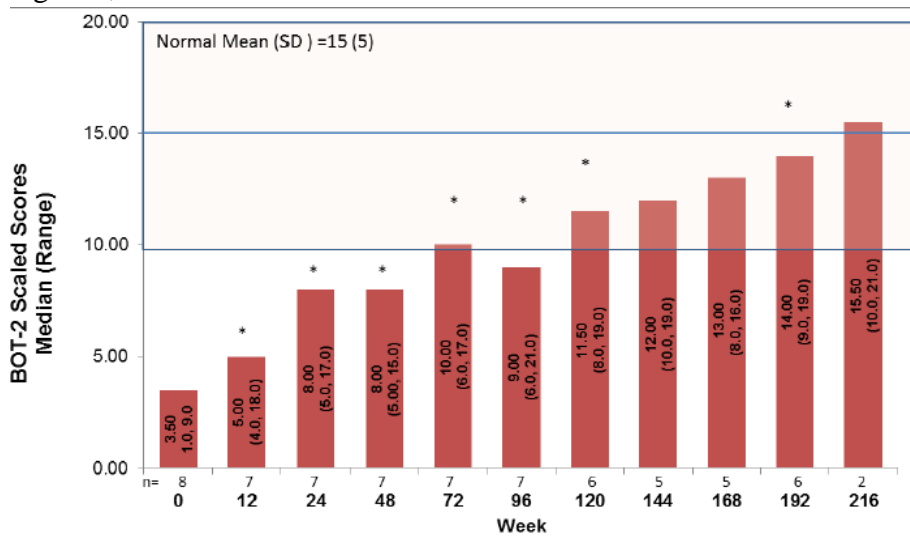
Anm.: die Patienten zahlen finden sich unterhalb der x-Achse. Die vorhergesagten Prozentwerte für den 6 MWT wurden kalkuliert, in dem die gemessene Gehstrecke jedes Patienten als Prozentsatz der Gehstrecke eines nach Geschlecht, Alter und Körpergröße gematchten Normkollektivs ausgedrückt wurde. Die blaue Linie beim mittleren Wert von 84 % stellt die Grenze zur normalen Gehfähigkeit dar.

Quelle: (97)

Körperliche Funktion

Bei den Patienten mit juvenilem Beginn der lag der mediane Score der Patienten von 3,5 auf der BOT-2 Laufgeschwindigkeits- und Agilitätsskala um mehr als 2 Standardabweichungen unter dem normalen Mittel von 15 (Standardabweichung = 5), was für eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Funktion spricht. Die medianen Werte vergrößerten sich bereits nach 12 Wochen AA-Therapie signifikant und näherten sich bis zur Woche 72 auf eine Standardabweichung an die Normalwerte an, was nahezu einer Normalisierung der körperlichen Funktionen im Verhältnis zu einem gesunden Normkollektiv entspricht. Dieses Niveau blieb bis zur Woche 216 erhalten.

Abbildung 4-51: Zeitlicher Verlauf der BOT-2-Scores für die Laufgeschwindigkeit und Agilität; n = 8



Abkürzungen: BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition; SD = Standardabweichung

p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $<0,05$

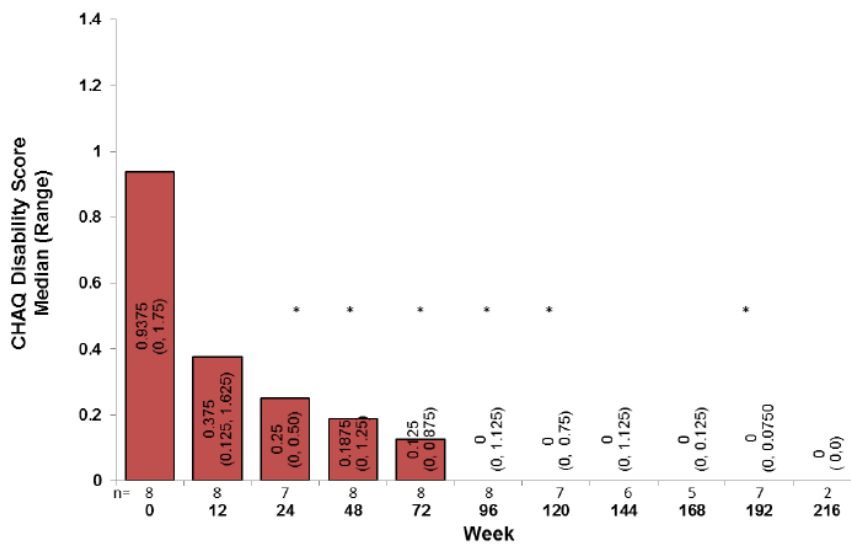
Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf den Balken des Diagramms angegeben; Patientenzahlen finden sich unterhalb der Balken; die Scores werden zu einer allgemeinen, gesunden Population in Beziehung gesetzt mit einem normativen mittleren Wert von 15 und einer Standardabweichung von 5.

Quelle: (97)

Verbesserungen der Behinderung und der Lebensqualität

Gleichzeitig mit den Zuwächsen an Kraft, Mobilität und physischer Funktion reduzierte sich bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP, die mit AA behandelt wurden, die Behinderung messbar und signifikant. Wie die folgende Abbildung zeigt, verringerte sich der mediane CHAQ Behinderungsscore innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn um mehr als 200 %. Dies bedeutete eine erhebliche Verbesserung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wie zum Beispiel Kämmen, Anziehen, Aufstehen oder Essen. Darüber hinaus erreichten die medianen Werte die Nulllinie ab Woche 96 bis zur Woche 216 was letztlich fast einer vollständigen Wiederherstellung entspricht.

Abbildung 4-52: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Behinderungsscores; n=8



Abkürzung: CHAQ = Child Health Assessment Questionnaire.

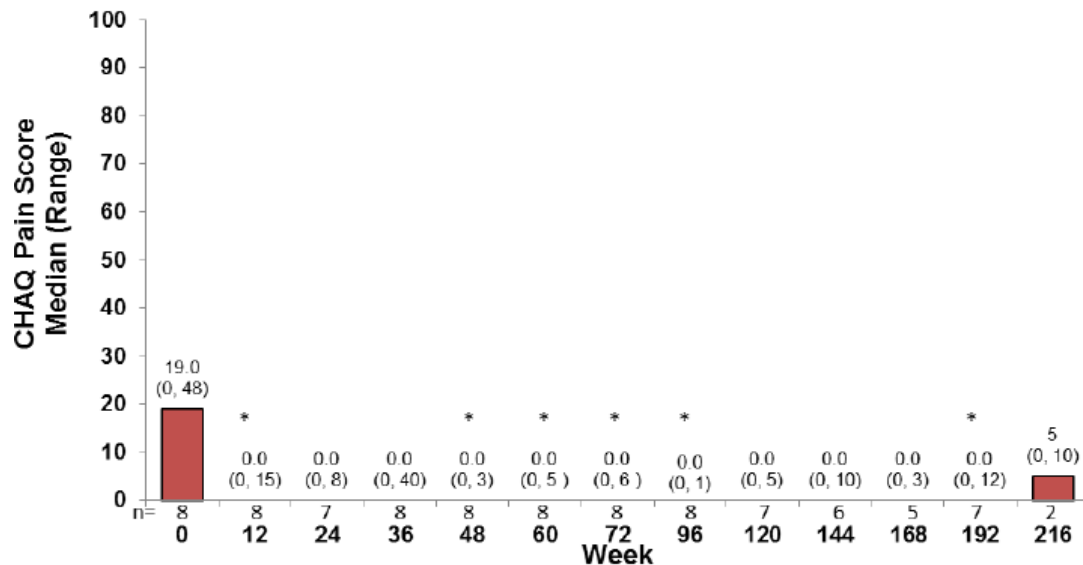
p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; *p<0,05

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf jedem Balken des Diagramms aufgeführt; die Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; die Skala des Behinderungsindex reicht von 0, was für eine funktionale Unabhängigkeit spricht bis 3, gleichbedeutend mit einer kompletten Abhängigkeit von einem Unterstützer für Aktivitäten des täglichen Lebens wie z.B. Anziehen, Kämmen, Essen, Körperhygiene.

Quelle: (97)

Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Veränderungen der Werte auf der CHAQ-Schmerzskala. Hier sanken die Werte von einem medianen Ausgangswert von 19,0 (0;48) auf 0 zum Zeitpunkt Woche 12 und verblieben auf diesem Minimalwert bis Woche 216.

Abbildung 4-53: Zeitlicher Verlauf der CHAQ-Schmerzscores; n=8



Abkürzung: CHAQ = Child Health Assessment Questionnaire.

p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; *p<0,05

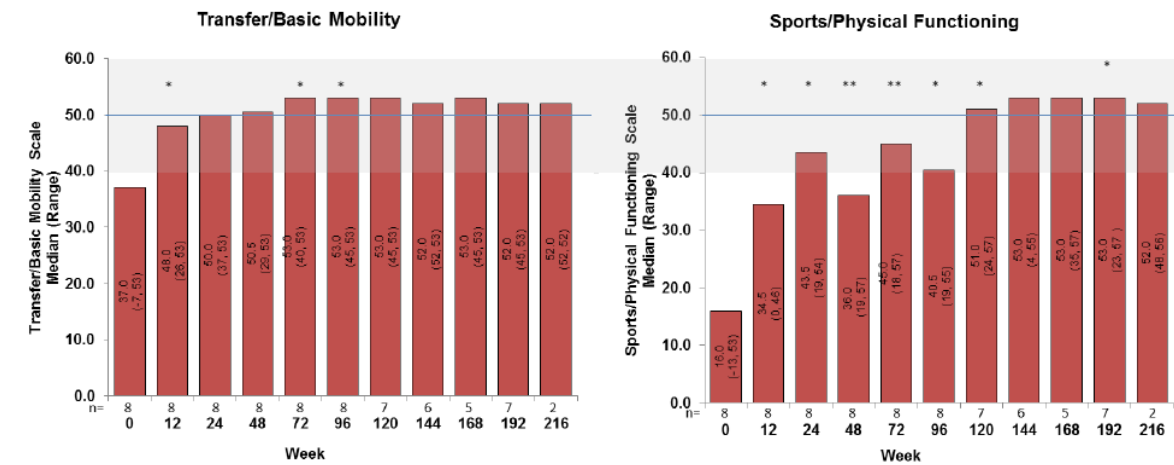
Anmerkung: Mediane Werte (minimum, maximum) sind auf jedem Balken des Diagramms aufgeführt; die Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; der Schmerzindex wird auf einer visuellen Analogskala von 100 mm Länge gemessen und umfasst ein Spektrum von „kein Schmerz“ (0) und „sehr schwere Schmerzen“ (100).

Quelle: (93)

Auf dem PODCI zeigten sich unter der AA-Therapie sowohl auf der Transfer und Mobilitätsskala als auch auf der Sport und funktionale Aktivitätsskala steigende Werte, die darauf schließen lassen, dass die Patienten Verbesserungen ihrer Fähigkeiten, Transferleistungen (zum Beispiel alleine aus dem Bett oder der Badewanne zu kommen) zu erbringen, erfahren und zunehmend an normalen und auch anstrengenden Aktivitäten wie zum Beispiel Fahrradfahren, Wandern, Sport treiben und Spielen teilnehmen können.

Unter der Therapie verbesserten sich die mittleren Werte der behandelten Patienten auf beiden Skalen und näherten sich bereits ab Woche 12 bzw. 24 bis auf weniger als eine Standardabweichung Abstand an die normalen Mittelwerte an.

Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf der PODCI-Werte für Transferleistungen/Basismobilität und Sport/körperliche Funktionen; n = 8



Abkürzung: PODCI – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument.

p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Rangsummen-Test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Anm.: Mediane Werte (minimum, maximum) werden auf den Balken des Diagramms aufgeführt; Patientenzahlen finden sich unter den jeweiligen Balken; die normativen Werte der Skala reichen von 0-100, wobei 0 das schlechteste Ergebnis und 100 das beste Ergebnis darstellt. Der Score wird zu einem Richtwert eines allgemeinen, gesunden Normkollektiv referenziert; dieser liegt bei einem Mittelwert von 50 (Standardabweichung = 10).

Quelle: (93)

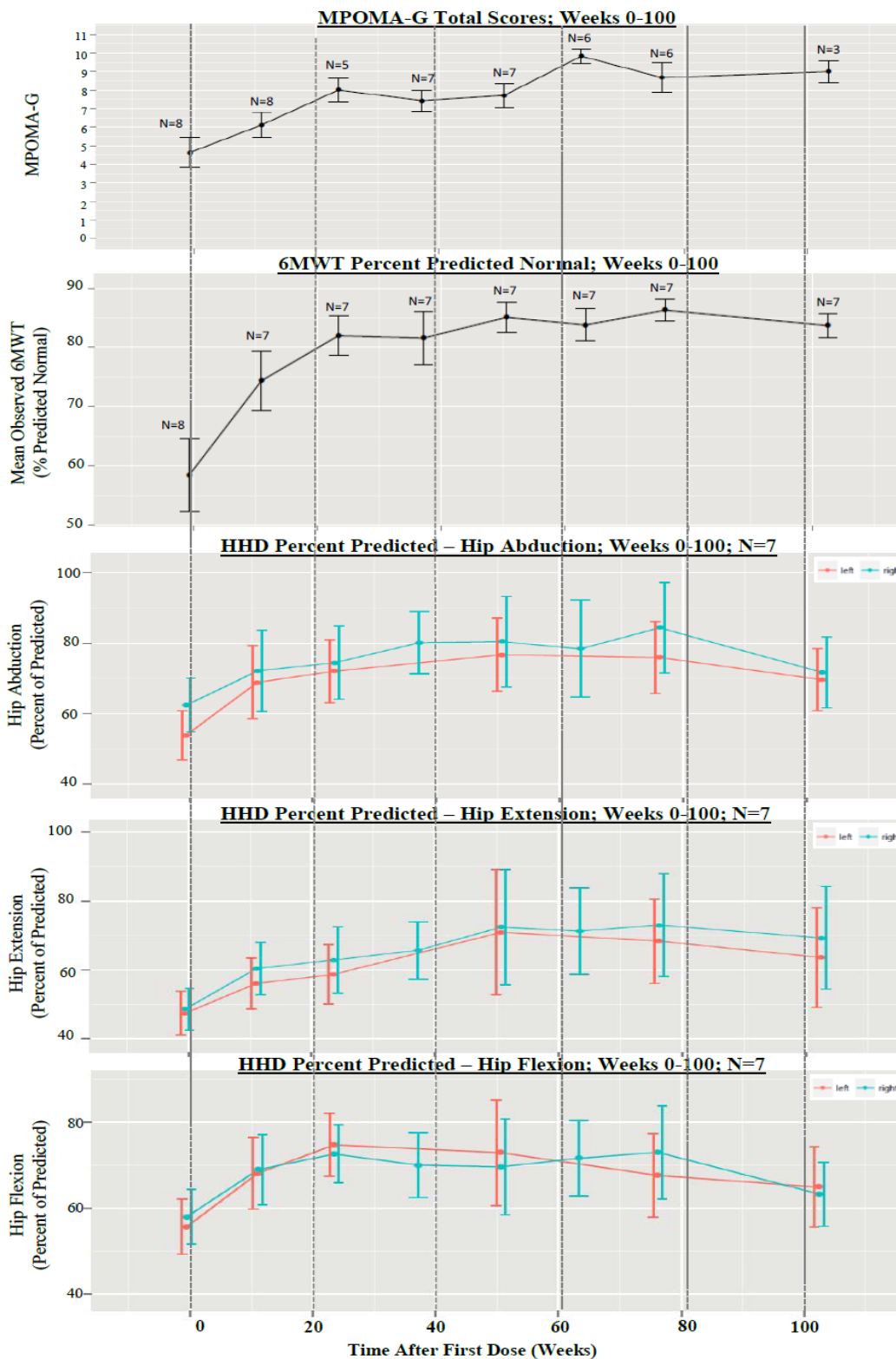
Auf allen drei, für die Einschätzung der Behinderung der HPP-Patienten verwendeten Skalen übertrafen die therapiebedingten medianen Veränderungen der Werte zur Baseline die publizierten MCIDs in erheblichem Maße. (54,87,122)

Zusammenhänge und Verbindungen zwischen den Endpunkten Kraft, Mobilität und körperliche Funktion

Die Abnahme der Kraft der Rumpfmuskulatur bei Patienten mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie beeinflusst das Gehvermögen, die Mobilität und das Gangbild in erheblichem Maße. Um das Verhältnis zwischen Muskelkraft und Mobilität besser charakterisieren zu können, wurde in der folgenden Abbildung die Übereinstimmung der Ergebnisse für die Endpunkte Kraft und Mobilität anhand der Daten von Patienten, für die Ergebnisse zum Gangbild verfügbar waren (n = 8) verdeutlicht. Ein Zuwachs an Muskelkraft der Hüftmuskulatur von 15-20 % ließ sich während 100 Wochen Therapiedauer mittels HHD feststellen und wurde beibehalten. Eine Verbesserung im Gangbild, gemessen mittels MPOMA-G wurde begleitet von deutlichen Verbesserungen der Gehfähigkeit, die im 6 MWT gemessen wurde. Hier stieg der vorhergesagte Prozentwert der Gehdistanz von unter 60 % zu Beginn auf über 80 % nach ungefähr 24 Behandlungswochen mit Asfotase alfa und blieb oberhalb des 80 % Wertes während mindestens 100 Wochen unter Therapie.

Die Verbesserungen in den HHD-, PODCI- und CHAQ-Werten und die Konsistenz der Verbesserung über sämtliche funktionalen Parameter hinweg (HHD, PODCI, CHAQ, 6 MWT, BOT-2 und MPOMA-G) bei Patienten mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie belegen eindrücklich den relevanten medizinischen Zusatznutzen, der den schwerkranken Patienten durch die AA-Therapie zuteil wird.

Abbildung 4-55: Zusammenfassende Darstellung der zeitlichen Entwicklung der funktionalen Endpunkte bei Patienten mit juvenilem Beginn der HPP unter Therapie mit Asfotase alfa



Abkürzungen: 6 MWT = 6 Minute Walk Test; HHD = Handheld Dynamometry; MPOMA-G = Modified Performance-oriented Mobility Assessment, Gait substest; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

Anm.: die Zeit nach der ersten Gabe der Studienmedikation wurde für jede Untersuchung für jeden Patienten auf der Basis des aktuellen Dosierungsdatums berechnet und die Daten wurden gegen die mediane Zeit von der ersten Gabe bis zur jeweiligen Messung geplottet; Daten werden als Mittelwerte dargestellt (SEM); die Datenpunkte repräsentieren Daten von mehr als 2 Patienten; Patientenzahlen wurden beim MPOMA-G und beim 6 MWT oberhalb der Datenpunkte notiert; n = 7 für die Daten zur Kraft der Hüftmuskulatur.

Quelle: (93)

4.3.2.3.2.3 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.

Studie ENB-002-08/ENB B-003-08: Diskussion der Ergebnisse

In der Studie wurde das primäre Effektivitätsziel, die Verbesserung der Schwere der Rachitis, gemessen durch den RGI-C zum Zeitpunkt Woche 24 erreicht. Die Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 24 war statistisch signifikant ($p = 0,0039$). Dieses Ergebnis ist mit der Schlussfolgerung konsistent, dass in diesen Patienten die AA-Therapie zu einer Verbesserung der Knochenmineralisierung und einer substantiellen Heilung der HPP-bedingten Rachitis geführt hat. Weiterhin erreichte die Mehrheit der Patienten (7 von 11) eine Verbesserung des RGI-C-Scores zwischen 2 und 3 bei Woche 24.

Die Verbesserung der Schwere der Rachitis, gemessen mittels der RGI-C-Scores konnte auch in der Extensionsphase jenseits der Woche 24 beibehalten werden. Zum Zeitpunkt der Woche 48 hatten 8/9 Patienten (88,9 %) einen RGI-C-Score > 2 (ein Patient mehr als zum Zeitpunkt Woche 24) und drei diese acht Patienten erreichten den höchsten Wert von 3.

Die Verbesserungen bei der Knochengeneralisierung und bei den skelettalen Manifestationen der HPP wurden von organischen Verbesserungen wie z. B. der Atemfunktion, des Wachstums und der motorischen Funktionen begleitet.

Besonders bemerkenswert ist, dass zum Zeitpunkt des Studienbeginns vier Patienten irgendeine Form der mechanischen Beatmung benötigten (drei Patienten waren endotracheal intubiert, ein Patient benötigte CPAP) und ein Patient sich in der initialen Phase der Studie verschlechterte und eine invasive endotracheale Intubation benötigte, so dass insgesamt fünf Patienten eine mechanische Atemunterstützung zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie benötigten. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (zwischen Woche 144 und 216) war keiner dieser Patienten mehr mechanisch beatmet oder Atemunterstützt (ein Patient war an den Komplikationen einer Sepsis verstorben, die vier anderen Patienten waren am Leben und atmeten spontan).

Die behandelten Patienten zeigten außerdem Evidenz für Wachstum und funktionale Verbesserung. Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang, gemessen mit Z-Scores, nahmen zu. Hinsichtlich der Funktionalität zeigten acht von zehn Patienten bei der initialen Untersuchung signifikante Einschränkungen in der Motorik (gemessen mittels BSID-III). Unabhängig vom Status an der Baseline verbesserten sich alle Patienten in den seriellen Untersuchungen der altersäquivalenten Scores in allen drei Tests von Beginn an (d.h. Grobmotorik, Feinmotorik,

Kognition), was auf den Erwerb neuer Fähigkeiten und Fertigkeiten unter AA-Therapie hinweist.

Zwei Patienten aus der Studie ENB-002-08 schrieben sich nicht für die Extensionsphase (ENB-003-08) ein; ein Patient brach die Therapie nach der initialen intravenösen Infusionen aufgrund injektionsvermittelter Nebenwirkungen ab und der andere Patient starb, wie oben beschrieben an einer nicht-therapiebedingten Sepsis zum Zeitpunkt Woche 32.

Studie ENB-010-10: Diskussion der Ergebnisse

Die Studie erreichte ihren primären Effektivitätspunkt, da statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen des Schweregrads der Rachitis zum Zeitpunkt Woche 24 festgestellt werden konnten. Der mediane Wert des RGI-C zum Zeitpunkt Woche 24 war 1,67 (-1,67; 3,00; $p < 0,0001$). Die Mehrheit der Patienten in der primären Effektivitätsanalyse (21 von 28, entsprechend 75 %) erreichten RGI-C-Scores von >1 , gleichbedeutend mit mindestens einer „minimalen Heilung der Rachitis“. 4 von 28 Patienten (14,3 %) erreichten Scores von 3, was für eine „komplette oder nahezu komplette Heilung der Rachitis“ spricht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa die Knochenmineralisation verbessert. Patienten mit auswertbaren Datensätzen, die mit AA für 48 Wochen kontinuierlich behandelt wurden, behielten hohe RGI-C-Scores bei (Mittelwert = 2,27[1,67; 3,00]; $p < 0,0001$). 14 von 15 Patienten zeigten zum Zeitpunkt Woche 48 substantielle Verbesserungen der HPP-assoziierten Rachitis. Die RGI-C-Scores die zu diesem Zeitpunkt erreicht worden waren, wurden im Allgemeinen auch zu den späteren Studienzeitpunkten beibehalten. Insgesamt nahm die mittlere Abweichung vom Ausgangswert der RSS-Scores während der gesamten Studie zu: beginnend von -0,94 zum Zeitpunkt Woche 12 und -1,86 zum Zeitpunkt Woche 24 bis zu -4,46 zum Zeitpunkt Woche 48, was eine Abnahme der Schwere der Rachitis im Verlauf der Studie zeigt.

Verbesserungen der Knochenmineralisation wurden begleitet von Verbesserungen des Atemvermögens, des Wachstums und der motorischen Funktion. Von den zehn Patienten, die die Studie invasiv mechanisch beatmet begannen, waren zum Zeitpunkt Woche 24 zwei Patienten vollständig ohne Atemunterstützung und ein dritter Patient hatte zu unterstützendem Sauerstoff gewechselt. Von den 16 Patienten die zu Beginn der Studie keine Atemunterstützung benötigten, blieb die Mehrheit während der Studie unverändert beatmungsfrei (12/16; entsprechend 75 %). Zwei Patienten benötigten vorübergehend eine Atemunterstützung aber konnten wieder entwöhnt werden und benötigten keine Atemunterstützung mehr zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung. Ein weiterer Patient, der an der Baseline ateminsuffizient war, wurde zu einem frühen Zeitpunkt der Studie atemunterstützt und war zum Zeitpunkt Woche 60 zu unterstützendem Sauerstoff gewechselt.

Gemessen an den Z-Scores während der Studien, zeigten die Patienten insgesamt Zuwächse bei mittlerer Körpergröße und Körpergewicht und näherten sich so den Mittelwerten der Normalbevölkerung an.

Bedeutender Weise konnten messbare Verbesserungen in den altersäquivalenten Scores der Instrumente BSID-III, PDMS-2 und/oder BOT-2 im Vergleich zur Baseline oder zur ersten Untersuchung bei allen Patienten festgestellt werden, was auf die Aneignung neuer Fähigkeiten und Fertigkeiten durch die AA-Therapie hindeutet.

Die Ergebnisse zeigen ein positives Nutzenprofil von AA bei der Behandlung von Patienten, die im Kindesalter an Hypophosphatasie erkranken.

Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Diskussion der Ergebnisse

Die Mehrheit der mit Asfotase alfa behandelten Patienten (9 von 13, entsprechend 69%) erreichten zum Zeitpunkt Woche 24 RGI-C-Scores von 2 oder größer, was eine deutliche Verbesserung der Knochenmineralisation und eine substantielle Heilung der Rachitis bedeutet, wohingegen nur bei einem von 16 Patienten (entsprechend 6,3%) der historischen Kontrolle dasselbe Ausmaß der Verbesserung gezeigt werden konnte. Es gab in der Studie keinen Unterschied in der Effektivität in den unterschiedlichen Dosierungsgruppen. Im Einklang mit den radiologischen Zeichen der Heilung, zeigten Asfotase alfa-behandelte Patienten sowohl eine bemerkenswerte Verbesserung der Knochenmineralisation in den transiliakalen Beckenkammbiopsien als auch eine Verbesserung der DEXA-Parameter.

Die beobachteten Verbesserungen der Knochengesundheit schlugen sich ebenfalls in verbesserten Wachstumsparametern nieder als auch bei der motorischen Funktionalität, bei der Muskelkraft, der Beweglichkeit und bei den Dimensionen schmerz und Behinderung.

Asfotase alfa-behandelte Patienten zeigten Zuwächse bei den grobmotorischen Funktionen, wie die statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des Ganges, gemessen im 6MWT, (und zwar sowohl bei den absoluten als auch bei den vorhergesagten Prozentwerten) belegen.

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

Die Verbesserungen bei anstrengungsabhängigen funktionalen Tests wurden durch die seitens der Patienteneltern berichteten Veränderungen bei Schmerz und Behinderung (dokumentiert mittels CHAQ) und bei weiteren körperlichen Funktionen (dokumentiert mittels POSNA PODCI) untermauert. Die dokumentierten Unterschiede zum Ausgangswert waren klinisch bedeutsam und innerhalb der behandelten Patientengruppe konsistent. (54) Diese Ergebnisse bedeuten für die kleinen Patienten eine gestiegene Unabhängigkeit und Autonomie bei den Tätigkeiten des täglichen Lebens und damit eine Verbesserung der Lebensqualität.

In dieser Langzeitstudie wurde Asfotase alfa insgesamt von den 13 Patienten über mehr als 36 Monate gut vertragen. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen oder gar Todesfälle traten nicht auf und ebenso musste wegen unerwünschten Nebenwirkungen keine Therapie bis zum

Zeitpunkt der letzten Datenanalyse abgebrochen werden. Nahezu alle unerwünschten Nebenwirkungen waren geringfügig oder moderat, weniger als 0,5% waren schwerwiegend. Die häufigsten Nebenwirkungen waren injektionsassoziiert wie Erytheme und Maculae an der Injektionsstelle.

Die Studiendaten unterstreichen die Behandlungseffekte von Asfotase alfa auf die Knochenmineralisation (gemessen mittels der transiliakalen Beckenkammbiopsie) und auf die nachhaltige Heilung der Rachitis (radiographisch gemessen) bei HPP-Patienten zwischen 5 und 12 Jahren. Die Verbesserung der Knochengesundheit führte zu messbaren und nachhaltigen Zuwächsen beim Körperwachstum, beim Gangbild, bei der Körperkraft und bei der Beweglichkeit.

Studie ENB-009-10: Diskussion der Ergebnisse

Bei den mit AA behandelten Patienten ließ sich ein Trend zur Verbesserung der Osteoiddicke, des Verhältnisses Osteoidvolumen-zu-Knochenvolumen und der Dichte der Knochenmineralisation feststellen, was klinisch zu messbaren, wenn auch nicht statistisch signifikanten Zuwächsen beim Gang, der grobmotorischen Funktion und der Muskelkraft und zu einer moderaten Verringerung der Behinderung führte. Wenn auch die Varianz zwischen den behandelten Patienten beim Ansprechen auf die Therapie beträchtlich war, zeigten einige Patienten bemerkenswerte klinische Effekte. Besonders berichtenswert erscheint, dass 5 Patienten, von denen 2 zu Beginn der Studie stationär versorgt waren, in der Lage waren, unter der AA-Therapie ganz oder teilweise auf unterstützende Maßnahmen und Hilfsmittel wie Rollstühle, Rollatoren oder Krücken zu verzichten. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Analyse-Cutoff benötigten vier dieser Patienten (80 %) nicht nur kein Hilfsmittel mehr, sondern waren in der Lage zwischen 98 und 217 m weiter zu gehen als zum Ausgangszeitpunkt; die fünfte Patientin hatte sich von einem Rollator zu einem Gehstock verbessert, obwohl sie wenige Meter weniger die Strecke erreichte als zum Ausgangszeitpunkt (290 m versus 300 m). Die beiden Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt letztlich gehunfähig waren, konnten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Analyse-Cutoff jeweils weiter als 150 m gehen (Patient 1: 204 m; Patient 2: 157 m) und das ohne Hilfsmittel.

Asfotase alfa wurde insgesamt von den 19 Patienten, die in diesem Interims-CSR dokumentiert werden, gut vertragen. (95) Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend sondern mild bzw. moderat. Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren Hautreaktionen an der Injektionsstelle (ISR). Vier behandelte Patienten erlitten insgesamt sechs schwere unerwünschte Ereignisse, die von moderater oder schwerer Intensität waren, aber nicht auf die AA-Therapie zurückgeführt werden können und auch keine Dosisanpassung benötigten. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse nicht mit der kumulativen Exposition gegenüber AA korrigierte. Keiner der unerwünschten Ereignisse führte zu einem Abbruch der Studie; ebenfalls traten keine Todesfälle auf. Ein

Patient brach die Studie aus freien Stücken ab. Untersuchungen zu Sicherheit beinhalteten klinische Laboruntersuchungen, Funduskopien, Ultraschall der Nieren, körperliche Untersuchungen, EKG und das Testen auf Anti-Asfotase alfa-Antikörper. Keine dieser Untersuchungen deckte irgendwelche klinisch signifikanten Sicherheitsaspekte der AA-Behandlung auf.

Asfotase alfa führte zu einer Verminderung der TNSALP-Substrate, PPi und PLP, was mit der beabsichtigten biologischen Aktivität konsistent ist. Verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe zeigten die behandelten Patienten nach 48 Wochen geringe Verbesserungen der histomorphometrischen Parameter (Verhältnis des Osteoidvolumens zum Knochenvolumen, Osteoiddicke und Osteoid-Reifezeit [mineralization lag time]). Während die DEXA-Ergebnisse keine klaren Unterschiede zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten zeigten, fanden sich bei den behandelten Patienten nach 24,48 und 96 Wochen Behandlung mäßige aber statistisch signifikante Verbesserungen vom Ausgangswert bei der Messung der Knochenmineralisationsdichte an der Lendenwirbelsäule. Über die gesamte Studienpopulation war dieser biologische Effekt mit einem Trend hin zur Verbesserung der Muskelkraft, des Gehvermögens und der körperlichen Funktionen assoziiert. Besonders wichtig erscheint, dass eine Subgruppe von Patienten mit einer initial schweren Krankheitslast eine klinisch signifikante Therapieantwort erfuhr und durch die Therapie in die Lage versetzt wurde, ohne Hilfsmittel gehen zu können. In der Folge vergrößerte sich die funktionale Kapazität dieser Patienten in erheblichem Ausmaß sowie die Fähigkeit, normale tägliche Aktivitäten durchzuführen.

Studie ENB-011-10: Diskussion der Ergebnisse

Die eingeschlossenen Patienten zeigten ein oder mehrere klinische Anzeichen und Symptome, die in der Literatur mit einer schlechten Prognose der perinatalen und infantilen HPP in Zusammenhang gebracht werden: Ateminsuffizienz, rachitische Deformität des Brustkorbs und Vitamin B6-responsible Krampfanfälle. Von den verstorbenen Patienten hatten nahezu alle (33/35 [94,3 %]) eine Ateminsuffizienz-Anamnese, einschließlich Atemversagen (96/97 [96,3 %]) und Atemnot (26/29 [89,7 %]). Im Gegensatz dazu war bei keinem der überlebenden Patienten ein Atemversagen dokumentiert und nur vier von zehn (40 %) hatten eine Atemnot-Anamnese. Andere atmungsbedingte Symptome, wie zum Beispiel eine verminderte Sauerstoffsättigung und eine Tachypnoe waren für einen größeren Anteil der verstorbenen Patienten (18/23 [78,3 %] und 17/23 [73,9 %]) dokumentiert als für die Überlebenden (4/10 [40,0 %] und 3/9 [33,3 %]). Die Deformität des Brustkorbs war bei 26 von 30 (86,7 %) der verstorbenen Patienten dokumentiert im Vergleich zu allen 13 überlebenden Patienten (100 %). Bei der Mehrheit aller Patienten mit auswertbaren Datensets (29/45 [64,4 %]) fand sich eine Historie der Atemunterstützung und bei der Mehrheit dieser Patienten war eine invasive Beatmung als maximal notwendige Maßnahme dokumentiert. Für mehr als 80 % der verstorbenen Patienten (26/32) traf dies zu im Vergleich zu nur 23,1 % (3/13) der überlebenden Patienten.

Der primäre Endpunkt in dieser Studie war das Gesamtüberleben, gemessen als die Zeit von der Geburt bis zur Zeit des Todes. Von den 48 erfassten Patienten starb die Mehrheit (35 Patienten starben und 13 Patienten überlebten). Die Überlebensrate im ersten Lebensjahr lag bei 0,417 (0,277; 0,550) und die medianen Überlebenstage von Geburt an (95 % Konfidenzintervall) lagen bei 270,5 (155,0; 428,0). Ein weiterer Endpunkt war das Überleben ohne invasive Beatmung. 36 der 48 Patienten wurden invasiv beatmet oder starben. Die Ein-Jahresüberlebensrate war 0,313 (0,189; 0,444) und die und die medianen Tage bis zur invasiven Beatmung oder zum Tod seit Geburt (95 % Konfidenzintervall) waren 236 (78; 300). Die Ergebnisse für das künstliche Beatmung-freie Überleben (einschließlich BiPAP und CPAP) und das Beatmungsunterstützung-freie Überleben (invasiv und nicht invasiv) waren identisch mit den Ergebnissen für das Überleben ohne invasive Beatmung, da die invasive Beatmung von der Mehrzahl der Patienten, für die eine Atemunterstützung dokumentiert wurde, benötigt wurde (19/29 [65,5 %]). Eine explorative Analyse zeigte, dass die Überlebensraten mit jeder Dekade der bestehenden Diagnose anstiegen. Diese Dynamik zeigte sich allerdings nicht bei der Patientengruppe, die das höchste Mortalitätsrisiko besaß, d.h. bei Patienten mit einer schweren Ateminsuffizienz, die einer invasiven Beatmung bedurfte. In dieser Patientengruppe blieb die Überlebensprognose unabhängig von der Dauer der Erkrankung schlecht.

Study ALX-HPP-502: Diskussion der Ergebnisse

Die Daten dieser internationalen Studie zum natürlichen Verlauf der Hypophosphatasie basieren auf einer Gruppe von 32 Patienten mit juvenilem Beginn der HPP und wurden im Alter der Patienten von 5 bis einschließlich 15 Jahren gesammelt. Sie zeigen, dass HPP-Patienten unter einer signifikanten Krankheitslast leiden, die sich insbesondere in muskuloskeletalen Störungen und Wachstumsdefiziten niederschlägt. Die Auswertungen zeigen außerdem, dass das bisherige klinische Management von HPP-Patienten hauptsächlich unterstützend ausgerichtet ist, zum Beispiel durch orthopädische Interventionen, Schmerzmedikation und Beschäftigungstherapie. In Abwesenheit einer zugelassenen, den Krankheitsverlauf direkt beeinflussenden Therapieoption persistierte die Krankheitsaktivität und die damit einhergehende Morbidität in diesem Kollektiv mit juvenilem Beginn trotz der Versuche, die Symptome zu kontrollieren. Über die gesamte Spanne von 5-15 Lebensjahren zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Schweregrad der Rachitis oder beim Wachstum. Für die Mehrheit der Patienten lag eine dokumentierte Anamnese von Knochendeformitäten, Gangstörungen, Arthralgien und Knochenschmerzen vor. Ebenfalls war eine generelle Muskelschwäche häufig. Insofern liefert die Studie nützliche klinische Daten, die im Sinne einer historischen Kontrolle zum Vergleich mit der AA-Therapie und ihren klinischen Effekten herangezogen werden können.

Studie ALX-HPP-502s: Diskussion der Ergebnisse:

Der primäre Endpunkt in dieser Sub-Studie war die Verbesserung des Gangbildes und des Ganges insgesamt, beginnend zum Zeitpunkt des ersten auswertbaren Videos (Baseline) bis zu folgenden Videos von Patienten der natürlichen Verlaufskontrolle. Als Messinstrument diente MPOMA-G. Als sekundärer Endpunkt fungierte die Entwicklung ausgehend von der Baseline, gemessen mit dem POMA-G-Score. Alle sechs Patienten der Studienpopulation hatten 2 Videos zur Auswertung mit einer mittleren Zeitspanne zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem letzten bewertbaren Zeitpunkt von 46,3 Monaten (24; 71).

Der mittlere MPOMA-G-Score zum Ausgangszeitpunkt von 6 (3;11) bedeutet klinisch signifikante Einschränkungen des Ganges in dieser Patientengruppe. Alle Patienten (6/6) zeigten Schwankungen des Rumpfes oder erhebliche, zusätzliche, kompensatorische Bewegungsmuster mit dem Rumpf oder den Armen, um die Gangstabilität zu erhöhen. 83,3 % (5/6) zeigten ein Steppergang-ähnliches Bewegungsmuster, bei zwei Dritteln der Patienten (4/6) zeigte sich verringerte Schrittlängen und eine geringere Kontinuität des Ganges und die Hälfte der Patienten (3/6) nutzten eine breitere Standbasis, um die Gangstabilität zu erhöhen. Die Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten des MPOMA-G-Scores waren gering: ein Patient mit unveränderten Werten, zwei Patienten mit einem Zuwachs von einem Punkt, drei Patienten mit einem Zuwachs von zwei Punkten aber kein Patient mit einem Zuwachs größer zwei Punkte auf der Zwölfpunkteskala des Instruments (Median 1,5 Punkte; $p=0,0625$). Bemerkenswert ist, dass es kein gemeinsames Muster der Veränderung gab, d.h. unterschiedliche Patienten verbesserten sich in jeweils unterschiedlichen Komponenten wie zum Beispiel der Rumpfbewegung, der Stetigkeit der Schritte oder dem Stand. Ähnliche Ergebnisse wurden mit dem POMA-G gemessen. Hier lagen die medianen Werte bei 7,0 zum Ausgangszeitpunkt und 8,5 bei der letzten Untersuchung.

Die Deskriptoren für das Gangbild und die Elemente der funktionalen Mobilität, die anhand der Videos ausgewertet wurden sowie die Beurteilung der Tabellen für die Aktivitäten des täglichen Lebens und des MMT unterstützen die Einschätzung, dass HPP-Patienten an einer geringen körperlichen Funktionalität und Mobilität leiden. Prominente Symptome waren skelettale Deformitäten (z.B. Genu valgum), eine Schwäche der proximalen Muskulatur sowie Schmerzen und Fatigue, die die Handlungsfähigkeit in dieser Patientengruppe einschränkte. Die Schwäche der proximalen Muskulatur wurde als positives Trendelenburg-Zeichen gewertet und steht im Einklang mit den übrigen beobachteten bzw. festgestellten Symptomen wie der Unfähigkeit zu laufen, Schwankungen im Stand im Sinne eines Nachschwingens, der Notwendigkeit der manuellen Unterstützung beim Aufstehen in den Stand, der Unfähigkeit, auf einem Bein zu stehen und den subnormalen Werten bei den manuellen Muskeltests für die Hüftabduktoren und –extensoren. Hinzuzufügen ist, dass in den Krankenakten von allen Patienten Einschränkungen bei der Teilnahme von Freizeitaktivitäten mit Gleichaltrigen dokumentiert waren.

Das klinische Studienprogramm für Asfotase alfa repräsentiert die ersten prospektiven Studien bei Hypophosphatasie, in denen gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mit AA zu signifikanten klinischen Effekten und damit zu einem Zusatznutzen führt. In den Studien waren auch deutsche Patienten eingeschlossen. (3,7,9,10,12,109,110,112,114,124)

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen für die einzelnen Endpunkte nochmals zusammengefasst und damit anders gegliedert dargestellt als in den vorangegangenen Absätzen.

Gesamtüberleben

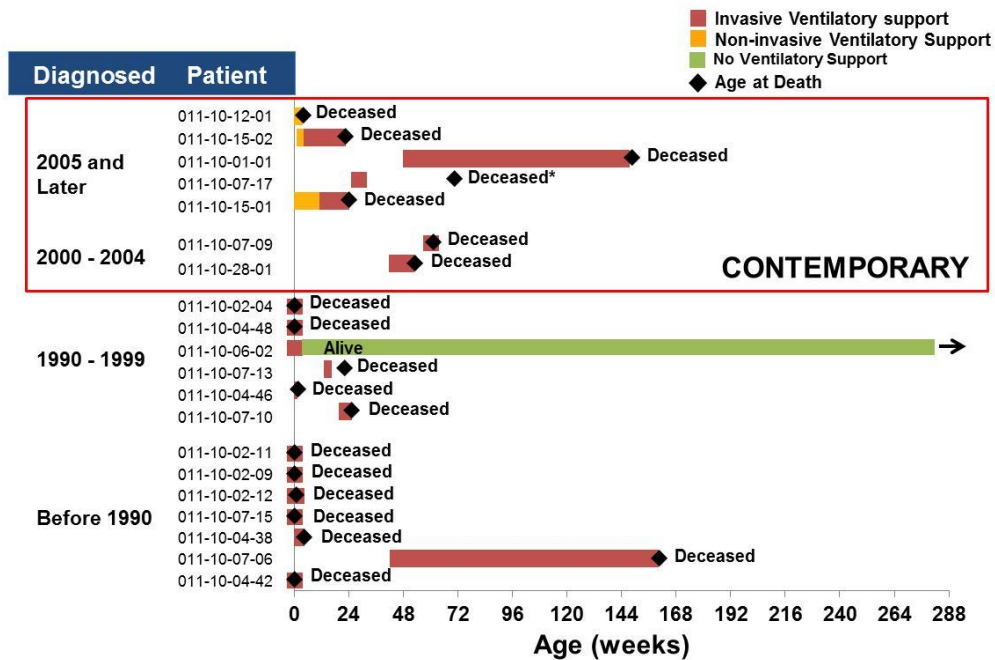
Bei Kindern mit einem perinatalen bzw. infantilen Beginn der Hypophosphatasie lag die Mortalität historisch im ersten Lebensjahr zwischen 50 und 100 %. (15,69) In einer multizentrischen, multinationalen, retrospektiven Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs anhand von Krankenakten (ENB-011; N=48) wurde diese hohe Mortalität bestätigt. Die Mortalitätsrate in dieser Studie war 73% zum Zeitpunkt 5. Lebensjahr. (21) Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten drei Monate zu sterben, lag bei den Patienten bei 31 %.

In einer präspezifizierten Analyse der Effekte der AA-Therapie auf das Überleben von Patienten mit perinataler bzw. infantiler HPP (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen der natürlichen Verlaufsstudie (ENB-011-10) zeigte sich, dass die Behandlung das Gesamtüberleben signifikant und substantiell verbesserte: nur 4 von 37 behandelten Patienten (10,8%) starben im Vergleich zu 35 von 48 (63 %) unbehandelten Patienten im Analysezeitraum ($p < 0,0001$; log rank test). Die unbehandelten Patienten hatten eine mediane Zeit bis zum Tod von 8,9 Monaten (95 % Konfidenzintervall: 5,1-14,1). Die mediale Überlebenszeit für die behandelten Patienten ließ sich nicht berechnen, da mehr als die Hälfte davon den Datenschnitt überlebten (vier Jahre für die Studie ENB-002-08/ENB-003-08; 3 Jahre für die Studie ENB-010-10). (12,21)

Verbesserung der Atemfunktion

Der primäre Grund für die hohe Mortalität bei Patienten mit infantilem Beginn der Hypophosphatasie ist das Versagen der Atmung. (15,16) Patienten mit Ateminsuffizienz werden durch invasive (per endotrachealer Intubation) und manchmal nicht-invasive (BiPAP und CPAP-Maske) Maßnahmen behandelt. Üblicherweise sterben die HPP-Patienten mit einem beatmungspflichtigen Atemversagen nach einiger Zeit, weil die zugrunde liegende Ursache des Leidens nicht behandelt wird. In der natürlichen Verlaufsstudie (ENB-011-10) benötigten 99 von 48 Patienten (60 %) eine Atemunterstützung. 20 dieser 29 Patienten wurden beatmet, davon 19 invasiv. (21) 19 von 20 Patienten (90 %), die beatmet wurden starben. (siehe Abbildung 4-56)

Abbildung 4-56: Natürlicher Verlauf bei unbehandelter, perinataler bzw. kindlicher Hypophosphatasie

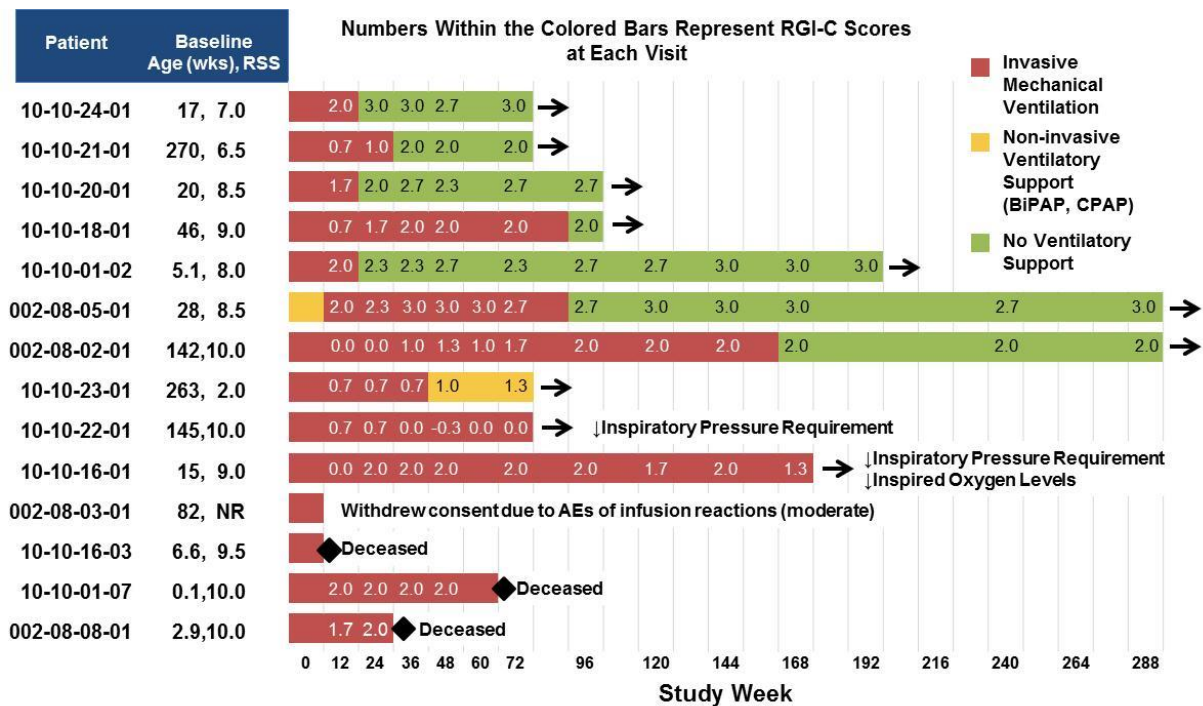


*Age of death imputed to end of year

Quelle: Alexion; CSR der ENB-011-10 (38,93)

Im Gegensatz hierzu adressiert Asfotase alfa die zugrunde liegende Ursache für die Ateminsuffizienz und führt zu einer besseren Atemfunktion und zu einem besseren Überleben. Diese Verbesserungen im respiratorischen Status, einhergehend mit einer verbesserten Knochenmineralisation bei Kleinkindern und Kindern, die mit AA behandelt wurden und Atemunterstützung zum Ausgangszeitpunkt benötigten, wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 bestätigt. 21 der 37 Patienten benötigten vor der AA-Therapie eine Atemunterstützung. Von diesen einen 20 Patienten wurden 14 Patienten beatmet. Die folgende Abbildung beschreibt den klinischen Verlauf für diese Patientengruppe.

Abbildung 4-57: Status der Atemunterstützung im Verlauf der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 und ENB-010-10

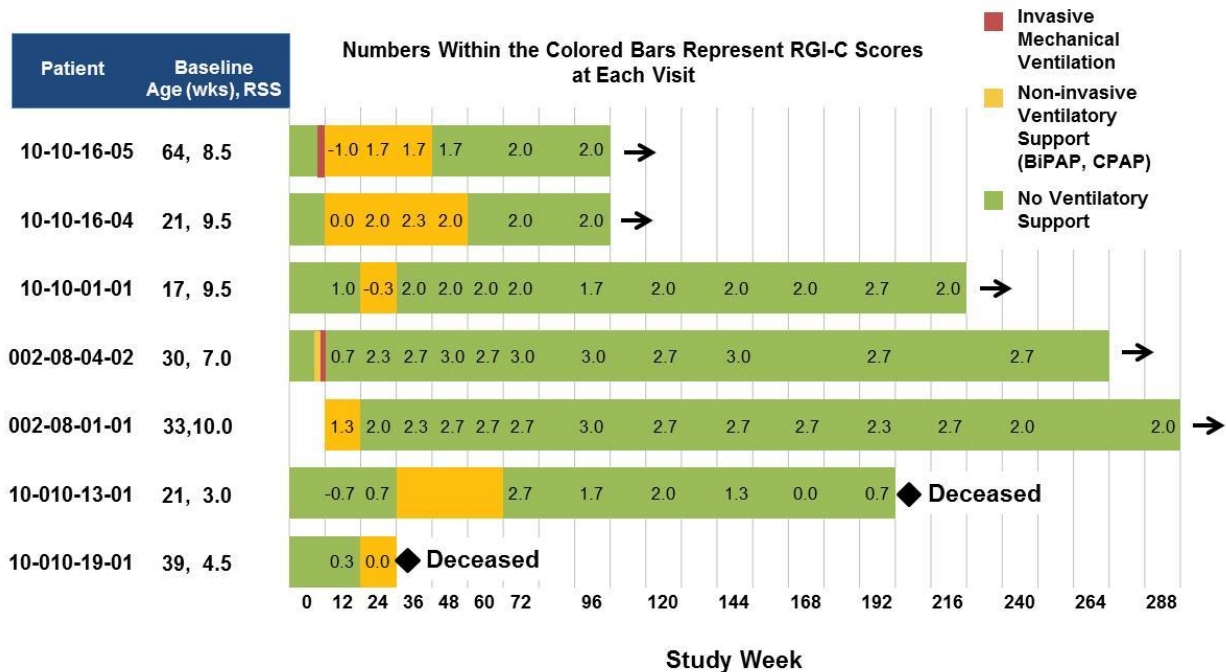


Quelle: Alexion (93)

In dieser Gruppe von 14 schwer kranken Patienten brach ein Patient die Therapie nach der ersten Infusion ab aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Sinne einer Infusionsreaktion; drei Patienten starben. Von den zehn übrigen Patienten konnten sieben erfolgreich von jeglicher Atemunterstützung entwöhnt werden und ein Patient wechselte von invasiver Beatmung auf ein nicht invasives Regime. Zwei weitere Patienten benötigten weiterhin eine invasive mechanische Beatmung zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle, obwohl der benötigte Beatmungsdruck verringert werden konnte.

Zusätzlich zu den 14 behandelten Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt eine Atemunterstützung benötigten, wurde für sieben weitere behandelte Patienten nach der Baseline eine Atemunterstützung initiiert. Zwei dieser Patienten starben: ein Patient aufgrund einer Pneumonie nach 94 Tagen Behandlung; ein Patient starb aufgrund seiner neurologischen Komplikationen der Hypophosphatasie nach 190 Wochen der Behandlung. Die verbleibenden fünf Patienten konnten alle erfolgreich von der Atemunterstützung entwöhnt werden. Die Atemunterstützung bei diesen Patienten wurde insgesamt früh in der Behandlungsperiode notwendig, noch bevor die maximalen Verbesserungen in der Knochenmineralisation, gemessen an den RGI-C-Scores eintraten. Ähnlich wie bei den Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt schon eine Beatmung benötigten, verbesserte sich auch bei diesen Patienten der Atemstatus gleichzeitig mit einer Verbesserung der Knochenmineralisation bzw. folgte diesem nach (siehe folgende Abbildung).

Abbildung 4-58: Status der Atemunterstützung und RGI-C-Scores bei AA-behandelten Patienten der Studien ENB-002-08 / ENB-003-08 und ENB-010-10, die nach Baseline eine Atemunterstützung benötigten



Quelle: Alexion (93)

Insgesamt stehen die Daten der mit Asfotase alfa-behandelten Patientenpopulation in scharfen gegen Satz zur 95-prozentigen Mortalitätsrate, die bei den Patienten mit Atemunterstützung in der historischen Kontrolle, auch unabhängig von der Dauer der Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Der Zusammenhang zwischen dem respiratorischen Status und dem Überleben bei Patienten mit perinataler bzw. infantiler HPP, die mit AA behandelt wurden ist offensichtlich und die Daten liefern starke Argumente für die Bestätigung dieser Hypothese.

Verbesserung der Knochenmineralisation

Der primäre Effekt von Asfotase alfa als knochenfokussierte Enzymersatztherapie ist die Verbesserung der skeletalen Mineralisation und die Wiederherstellung der Homöostase des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels. Diese Verbesserung der Knochenmineralisation korreliert direkt mit der Verbesserung der Atemfunktion und ist die primäre Erklärung hierfür. Dies wiederum führt zu einer Verbesserung, wie oben beschrieben, des Überlebens. Im klinischen Studienprogramm für Asfotase alfa wurde die Knochenmineralisation sowohl radiographisch mittels RGI-C Scores und RSS als auch durch Knochenbiopsie und DEXA untersucht.

Patienten mit infantilem Beginn der HPP zeigten unter der Behandlung mit Asfotase alfa eine kurzfristige und substantielle Verbesserung des Schweregrads der Rachitis, die während der gesamten Behandlung anhielt. In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigten die RGI-C-Scores eine Rachitis-Verbesserung gegenüber dem Ausgangszeitpunkt bereits zum Zeitpunkt

Woche 12 (Mittelwert 0,83; Min/Max -1,00/2,00; p-Wert = 0,0313; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Die Verbesserung setzte sich unter der Therapie fort; zum Zeitpunkt Woche 48 hatten acht von neun Patienten RGI-C-Scores > 2 (entspricht 88,9 %), drei dieser acht Patienten erreichten den höchstmöglichen Wert von 3. In gleichem Sinne verbesserte sich der mittlere RSS-Score unter der Therapie im Vergleich zur Baseline signifikant: von -0,85 zum Zeitpunkt Woche 12 (p-Wert = 0,2031) bis zu -5,94 zum Zeitpunkt Woche 144 (p-Wert = 0,0156). Bereits zum Zeitpunkt Woche 24 war die Verbesserung des Score signifikant (P Wert = 0,0156; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Dies deutet auf eine kontinuierliche Verbesserung der Rachitis unter laufender Therapie hin. Analoge Ergebnisse fanden sich in der Studie ENB-010-10.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 konnten skelettale Verbesserungen sowohl bei Patienten mit infantilem als auch juvenilem Beginn der HPP nachgewiesen werden. Bei allen behandelten Patienten zeigten die medianen RGI-C-Scores signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert, und dies bereits in Woche 6 (p-Wert = 0,0010). Dieser signifikante Effekt blieb über den gesamten Studienverlauf erhalten (p-Wert Woche 144 = 0,0078; p-Wert Woche 168 = 0,0625). Gleichgerichtete Ergebnisse konnten mit dem RSS-Score gezeigt werden. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe fanden sich ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen im Schweregrad der Rachitis gem. RGI-C-Score zum Zeitpunkt Woche 24 (p-Wert = 0,0007), die auch zu späteren Zeitpunkten erhalten blieben (Wochen 48 und 96).

Diese Veränderungen schlugen sich bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 AA-behandelten Patienten ebenfalls beim Grad der Knochenmineralisation nieder. Nach vier und 20 Behandlungswochen mit AA nahm die mittlere Osteoiddicke, gemessen mittels Knochenbiopsie, substantiell von 13,4 auf 9,3 μm ab. Dies spricht für den Ersatz unmineralisierter Knochenmatrix durch mineralisiertes Gewebe. Ebenfalls nahm das Verhältnis von Osteoidvolumen-zu-Knochenvolumen ab. Und schließlich sprachen die mittleren Veränderungen des mittels DEXA gemessenen Werts des Gesamtkörper-Mineralgehalts für einen signifikanten Zuwachs zu jedem Untersuchungszeitpunkt verglichen mit der Baseline.

Verbesserungen des Wachstums

Die skelettalen Verbesserungen schlugen sich bei den behandelten Patienten ebenso in Verbesserungen des Wachstums nieder. Die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 und ENB-009-10 zeigten signifikante Zuwächse im Wachstum während der Studiendauer. Wie es sich für Kinder erwarten lässt, nahmen die mittlere und mediane Körpergröße und das Körpergewicht über den Zeitverlauf der Studie zu. Gleichwohl lässt sich aus den mittleren und medianen Veränderungen der Z-Scores der behandelten Patienten für Größe und Gewicht gegenüber der Baseline eine Verbesserung des Wachstums relativ zur gesunden, altersgleichen Peer-Group ableiten.

Verbesserungen bei Beweglichkeit, Kraft und körperlicher Funktion

Der 6MWT der behandelten Kinder in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zeigte signifikante Zuwächse in der Gehfähigkeit. Die Gehdistanz nahm von einem mittleren Ausgangswert von 345 m auf Mittelwerte von 490,4 m zum Zeitpunkt Woche 24, 516,4 m zum Zeitpunkt Woche 48, 524,6 m zum Zeitpunkt Woche 96, 580,7 m zum Zeitpunkt Woche 192 und 546,6 m zum Zeitpunkt Woche 168. Diese Zuwächse an die Strecke sind bedeutend größer als das, was für den 6MWT bei anderen klinischen Entitäten (zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenerkrankungen und Kindern mit Muskeldystrophie Duchenne) als minimal klinisch bedeutender Unterschied (MCID) berichtet wurde. Dort liegen die Streckenzuwächse zwischen 24 und 45 m. (45,46,49,80,122,125) Verglichen mit den historischen Kontrollen konnten zudem Verbesserungen der Mobilität der AA-behandelten HPP-Patienten festgestellt werden, die sich mittels MPOMA-G-Score zur Einschätzung des Gangbildes zeigen ließen. Messungen von HHD und BOT-2 zeigten Zuwächse bei Kraft und Beweglichkeit. Zu jedem Meßzeitpunkt, beginnend in Woche 12 bis hin zur Woche 168, waren die mittleren Zuwächse zum Ausgangswert beim zusammengesetzten BOT-2 Kraft und Beweglichkeit-Standardscore signifikant größer als bei den korrespondierenden Perzentilen-Scores.

In der Studie ENB-009-10 ließ sich für die kombinierte Behandlungsgruppe nach 24 Wochen eine mediane Verbesserung um 35,0 m (-2 m; 182 m) im Vergleich zu einer medianen Verschlechterung um 6,5 m (-46 m; 113 m) in der unbehandelten Kontrollgruppe zeigen. Die mit 0,3 mg/kgKG und die mit 0,5 mg/kgKG behandelten Patienten zeigten gleichwertige Verbesserungen (35,0 m bzw. 31,5 m). Und schließlich ließ sich in der Studie ENB-009-10 ebenfalls eine Verbesserung der HHD- und der BOT-2-Scores nachweisen.

Verbesserung von Schmerz und Behinderung

Gegenüber dem Ausgangswert zeigten Patienten in der Studie en B-006-09/ENB-008-10 Zuwächse bei den CHAQ-Behinderungs- und Schmerzscores. Dies bedeutet Verbesserungen bei Aufgaben des täglichen Lebens wie anziehen und kämmen, Nahrungsaufnahme, Aufstehen und gehen. Der mediane CHAQ-Behinderungsscore reduzierte sich gegenüber dem Ausgangswert von 1,0000 auf -0,5000 zum Zeitpunkt Woche 24 (p-Wert = 0,0068). Ebenfalls nahm der mediane CHAQ-Schmerzscore zum selben Zeitpunkt von 20,00 auf -12,00 ab (p-Wert = 0,0818). Die mediane Veränderung vom Ausgangswert war für die kombinierte Behandlungsgruppe in beiden Endpunkten zu jedem Zeitpunkt der Studie statistisch signifikant (Woche 12, 48 bis zu Woche 144). Ein medianer Score von 0, gleichbedeutend mit keiner erkennbaren Behinderung im CHAQ, wurde zum Zeitpunkt Woche 96 erreicht und zu allen Analysezeitpunkten beibehalten. Die nachgewiesenen mittleren und medianen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert zu den Zeitpunkten Woche 24, Woche 48 und Woche 96 überstiegen alle die publizierten minimalen klinisch bedeutsamen Differenzwerte (MCID) für den CHAQ. (54)

Die funktionalen Fähigkeiten der Patienten wurden mittels PODCI und LEFS in den Studien ENB-006-009/ENB-08-10 und ENB-009-10 getestet. Für den globalen Funktionsscore sowie

für den Transfer und Basismobilitätsscore waren die mittleren Veränderungen im PODCI gegenüber dem Ausgangswert in der kombinierten Behandlungsgruppe jederzeit statistisch signifikant, beginnend mit Woche 12. Im Full Analysis-Set zeigte sich für die kombinierte Behandlungsgruppe gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe eine mittelgradige Verbesserung im LEFS. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (>9 Punkte) gegenüber der Baseline fand sich zum Zeitpunkt Woche 24 nur in einem von fünf Patienten (20,0 %) in der Kontrollgruppe im Vergleich zu vier von dreizehn behandelten Patienten (30,8 %).

Verschiedene Subgruppenanalysen wurden durchgeführt um eventuelle effektmodifizierende Einflussparameter zu identifizieren. In den durchgeführten Analysen fand sich kein Hinweis für einen subgruppenbedingten unterschiedlichen Effekt von Asfotase alfa auf irgendeinen der oben beschriebenen Endpunkte. Da der Umfang des Datensatzes für eine seltene Erkrankung zwar relativ robust ist, aber aufgrund der geringen Gruppengröße für statistische Auswertungen allerdings nicht ausreicht, sollte die Interpretation der Subgruppenanalysen extrem zurückhaltend erfolgen.

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.

Bei Strensiq[®] handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Somit gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen daher nicht erbracht werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Die nachstehende Bewertung richtet sich nach den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.2 vom 22. April 2015) sowie, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei HPP um eine besonders seltene Erkrankung handelt, nach einer Auslegung der sog. GRADE-Empfehlungen.

Tabelle 4-151: Bewertung der eingereichten Unterlagen

Studien/ingereichte Unterlagen			
Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Evidenzqualität nach IQWiG-Bewertungsrichtlinien	Sponsorenbewertung (berücksichtigt den Orphan-Status und die Auslegung der GRADE-Empfehlungen für seltene Krankheiten)
ENB 002-18/003-08	hoch	niedrig	Diese Studien unterliegen den mit offenen Studien verbundenen deutlichen Beschränkungen; da es sich beim Studiengegenstand jedoch um eine besonders seltene Krankheit handelt, schließen ethische und logistische Erwägungen die Randomisierung in einen Placebo-Arm aus. All diese Studien unterstützten konsequent das Fazit, wonach die Behandlung mit Asfotase alfa den Patienten einen äußerst wichtigen und bedeutenden klinischen Nutzen gebracht hat. Alexion ist der Ansicht, dass die durchgeführten Studien in ihrer Gesamtheit ein Fazit unterstützen, wonach sich die präzise Berechnung der Wirksamkeit bei besseren Studiendesigns zwar ändern kann, es ist jedoch höchst unwahrscheinlich, dass sich die Richtung der Wirksamkeit ändert. Daher kommt unsere Bewertung zum Schluss, dass diese Studien Evidenzstufe B repräsentieren sollten.
ENB-010-10	hoch	niedrig	
ENB-006-09/008-10	hoch	niedrig	
ENB-009-10	hoch	moderat	Aufgrund der Beschränkungen des Studiendesigns, einschließlich der Unterschiede bei der Dosierung durch längerfristige Dosierungsänderungen, wird es mit Evidenzstufe C bewertet.
ENB-011-10 (einschließlich komparativer Überlebensanalysen)	hoch	niedrig	Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Beobachtungsstudie, die den Beschränkungen derartiger Studien unterliegt. Die komparativen Überlebensanalysen wurden im Rahmen dieser Studie als geplante Analysen durchgeführt. Nach Durchführung mehrerer Sensitivitätsanalysen war der Effekt von AA auf das Sterblichkeitsrisiko relativ auffällig und robust. Für die Effektgröße wiesen die Analysen einen derart hohen Wert nach, dass die Annahme, diese Wirksamkeit sei lediglich zufällig erzielt worden, unrealistisch ist. Ethische

			Erwägungen machten die Randomisierung der noch sehr jungen und schwerkranken Patienten, bei denen das Risiko, an der Placebo-Therapie zu sterben, bei 50 bis 100 % lag, unmöglich. Diese Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs und die nachfolgenden komparativen Überlebensanalysen repräsentieren zusammen eine äußerst robuste, umfangreiche Studie, die in dieser Form wohl nie mehr wiederholt werden wird. Zudem ist der bewertete Endpunkt (Überleben) ein harter Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Unsere Bewertung kommt daher zum Schluss, dass die in der vorliegenden Studie dokumentierte berechnete Wirksamkeit der AA-Therapie im Hinblick auf die Sterblichkeit die Evidenzstufe B aufweist.
ALX-502	hoch	niedrig	Diese Studie war eine retrospektive Beobachtungsstudie; unter Berücksichtigung der innewohnenden Beschränkungen und der Tatsache, dass der bewertete Endpunkt nicht dem Wert der Sterblichkeit entsprach, repräsentieren Studien ALX-502 und ihre Teilstudie -502s Evidenzstufe C.
ALX-502s	hoch	niedrig	

Für die bei der Bewertung des Nutzens/Zusatznutzens von AA verwendeten Endpunkte wird nach Definition der IQWiG-Richtlinien ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Die Qualität der Evidenz und ihre Relevanz hinsichtlich patientenbezogener Endpunkte wird von Alexion aufgrund der Charakteristik der Erkrankung allerdings mit moderat bis stark beurteilt.

Überlebensdauer und Überleben ohne invasive Beatmung sind harte Endpunkte, die äußerst relevant für Patienten sind und ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen. Obwohl diese Endpunkte mit einer Studienkohorte einer natürlichen Verlaufsstudie verglichen wurden, konnten die potenziellen Quellen von Verzerrung in Beobachtungsstudien und Analysen in mehreren Schritten überprüft und ggf. beseitigt werden..

Zur Verminderung von Verzerrung:

1. die Patienten in der Verlaufskontrollgruppe wurden von mehr als einem Prüfzentrum ausgewählt (multizentrische 7-Länder-Studie, einschließlich Deutschland), um so die Auswirkungen der Abweichungen in der klinischen Praxis auf die Ergebnisse zu minimieren;

2. um die Ähnlichkeit der Krankheitsschwere und der Prognosefaktoren zu gewährleisten, wurden die Patienten aus der Verlaufskontrollgruppe aufgrund einer Reihe von Kriterien den mit AA behandelten Patienten zugeordnet.
3. wie bereits festgestellt, sind die ausgewählten Endpunkte äußerst harte Endpunkte mit niedriger Wahrscheinlichkeit der Verzerrung;
4. damit sich Diagnosedauer und potenzielle Abweichungen in medizinischen Praktiken nicht auf das Ergebnis auswirken, wurden multiple Sensitivitätsanalysen durchgeführt;
5. zu guter Letzt wies die in den Analysen beobachtete Effektgröße einen so hohen Wert auf, dass die Differenz zwischen den mit AA behandelten Patienten und der Verlaufskontrollgruppe nicht als purer Zufall angesehen werden kann.

Die weiteren für die vorliegende Bewertung des Nutzens/Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte haben eine hohe Patientenrelevanz. Zur Demonstration der Patientenrelevanz dieser Endpunkte hat Alexion eine robuste Evidenz europäischer Patienten – einschließlich solcher aus Deutschland – vorgelegt.

Obwohl die Studien gemäß IQWiG-Richtlinie als Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eingestuft werden und daher einen niedrigen Gewissheitsgrad besitzen, lässt sich die Einheitlichkeit der Befunde, die in verschiedenen Studien den nützlichen Effekt der AA-Therapie nachweisen, nicht übersehen. Darüber hinaus wurden zur Unterstützung der Bewertung mehrere Sensitivitätsanalysen erstellt. Unser Gesamtfazit ist daher, dass die bereitgestellten Daten für eine äußerst seltene Erkrankung einen robusten Datensatz mit Evidenz von moderater bis guter Qualität darstellen. Sie unterstützen die Bewertung des Nutzens/Zusatznutzens von AA als langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit im Kindes- und Jugendalter manifestierter Hypophosphatasie zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung.

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. Patienten, die daran leiden, stehen keine zugelassenen oder adäquaten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Aufgrund der Seltenheit von HPP ist die Anzahl der Patienten, die am klinischen Programm von AA teilgenommen haben oder noch teilnehmen, vergleichsweise hoch. Wirksamkeit und medizinischer Nutzen von AA wurden im Rahmen der klinischen Studien mittels klinisch aussagekräftiger und altersspezifischer Endpunkte nachgewiesen. Insgesamt war die Operationalisierung der Endpunkte auf Studienebene zufriedenstellend, obwohl die Wahrscheinlichkeit der Verzerrung aufgrund der inhärenten Verzerrung in offenen Studien als hoch eingestuft wurde. Die in mehreren Studien erzielte Einheitlichkeit der Ergebnisse und die Robustheit der Sensitivitätsanalysen lassen darauf schließen, dass sich die beobachteten Therapieeffekte nicht verändern werden, d.h. als stabil angesehen werden können. Darüberhinaus wird Alexion ein Krankheitsregister einführen, das im Sinne einer kontinuierlichen Beobachtung die jeweiligen Patienten begleitet und die Therapieeffekte dokumentiert.

Die Zusammenfassung des Zusatznutzens der AA-Therapie wird basierend auf dem Alter der für die verschiedenen Studien aufgenommenen Patienten und in Abstimmung mit dem klinischen HPP-Phänotyp präsentiert. Der Zusatznutzen wurde aufgrund der G-BA-Anforderungen (Kapitel 5, § 3 Satz 1 VerfO) in jeder Altersgruppe nach patientenrelevanten Endpunkten bewertet und demonstriert, soweit zutreffend, entweder die Verlängerung des Überlebens, die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität (funktionelle/physische Fähigkeit und Schmerzverringering).

Alter 0 bis 5 Jahre (perinatale/infantile HPP-Patienten)

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

Im Vergleich mit Patienten der unbehandelten Verlaufskontrollgruppe (ENB-011-10) zeigte eine vordefinierte Überlebensanalyse für infantile HPP-Patienten (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10), dass die Behandlung mit Asfotase alfa das Gesamtüberleben erheblich verbessert hat, verglichen mit dem bei unbehandelten Patienten beobachteten Gesamtüberleben: nur 4 von 37 (10,8 %) der behandelten gegenüber 35 von 48 (72,9 %) der unbehandelten Patienten starben im Beobachtungszeitraum ($p < 0,0001$, Lograng-Test). Die unbehandelten Patienten wiesen eine mediane Überlebensdauer von 270,5 Tagen auf; im Vergleich dazu war die mediane Überlebensdauer bei der mit Asfotase alfa behandelten Patientengruppe nicht schätzbar, da mehr als die Hälfte dieser Patienten bis über den Stichtag des Beobachtungszeitraumes hinaus überlebte. (12) Darüber hinaus führte die Behandlung mit Asfotase alfa auch zu einer bedeutenden Verbesserung des Überlebens ohne invasive und sonstige künstliche Beatmung im Vergleich mit unbehandelten Verlaufskontrollpatienten: lediglich 4 von 25 (16,0 %) der mit Asfotase alfa behandelten Patienten erforderte für den Beobachtungszeitraum invasive Beatmung, im Gegensatz zu 36 von 48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten ($p < 0,0001$, Lograng-Test). (12)

Im Laufe der Behandlung mit Asfotase alfa stiegen die gemittelte und die mediane Abweichung der Z-Scores der Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert an und wiesen somit wichtige Verbesserungen der Körperhöhe im Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen nach, wobei bereits ab Woche 48 bedeutende Verbesserungen beobachtet wurden. Bei Studie ENB-002-08/ENB-003-08 betrug die gemittelte Standardabweichung der Z-Scores der Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert 0,62 (1,168), bei Studie ENB-010-10 war der Wert 0,27 (0,916). In dieser Altersgruppe stiegen die gemittelte und die mediane Abweichung der Z-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Behandlung mit Asfotase alfa allgemein an.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa im Zusammenhang mit erheblichen Verbesserungen bei der Knochenmineralisierung und -struktur stand, was durch die Heilung der Rachitis (Normalisierung der Wachstumsfuge und des Knochengerüsts) im Vergleich mit dem Ausgangswert bei beiden klinischen Studien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) demonstriert wurde. Die mit AA behandelten Patienten wiesen eine rapide einsetzende Verbesserung im Hinblick auf den Schweregrad der Rachitis sowie „erhebliche Verbesserungen von Rachitis“ auf. Diese Verbesserungen hielten für die Therapiedauer an. In Studie ENB-002-08/ENB-003-08 demonstrierten die gemittelten RGI-C-Werte bereits ab Woche 12 Verbesserungen der Krankheitsschwere von Rachitis (gemittelt: 0,83; min., max.: - 1,00, 2,00; p-Wert = 0,0313). Diese Verbesserungen wurden über einen längeren Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Bis Woche 48 lagen 8/9 (88,9 %) der RGI-C-Werte ≥ 2 (wurden als Responder angesehen) und 3 dieser 8 hatten den Höchstwert 3 erreicht. Im Vergleich dazu kam es beim RSS-Score im Therapieverlauf zu einem Anstieg (- 0,85 in Woche 12, - 5,94 in Woche 144), der auf kontinuierliche Verbesserungen von Rachitis bei fortgesetzter Asfotase-alfa-Therapie hindeutet. Verbesserungen der RSS wurden bereits ab Woche 24 demonstriert (p = 0,0156; gemäß Wilcoxon-Rangsummentest). Analoge Befunde wurden in Studie ENB-010-10 erhoben. Die gemittelten RGI-C-Scores demonstrierten ab Woche 12 bedeutsame Besserung der Rachitis. Dabei tendierten die RGI-C-Scores über einen längeren Zeitraum hinweg zum Anstieg (p < 0,0001), was weitere Verbesserungen bei einer kontinuierlichen Therapie annehmen lässt. In Übereinstimmung mit diesen Befunden nahm auch der Anteil der Patienten mit höheren RGI-C-Scores (d. h. 1 oder größer, 2 oder größer, usw.) über einen längeren Zeitraum zu. Gleichzeitig zeigte die Größe der gemittelten Abweichung gegenüber dem RSS-Score-Ausgangswert im zeitlichen Verlauf eine ansteigende Tendenz, was eine mit kontinuierlicher AA-Therapie einhergehende stete Verbesserung der Rachitis nahelegt.

Zusammenfassend wies die AA-Therapie von HPP-Patienten im Alter von 0 bis 5 Jahren als quantitative Evidenz der Studien einen erheblichen Zusatznutzen nach. Patienten ohne Therapie weisen allgemein höhere Sterblichkeitsraten (50 % der infantilen HPP-Patienten sterben), Atembeschwerden/Atemversagen, Anfälle, Gedeihstörungen und Komplikationen der Skelettentwicklung aufgrund von Knochen-Untermineralisierung auf.(15,16,41)

Tabelle 4-152: Zusammenfassung des Ausmaß des Zusatznutzens pro patientenbezogenem Endpunkt (Altersgruppe 0-5 Jahre)

Altersgruppe 0-5 Jahre		
Endpunkt	Mortalität/Morbidität	Zusatznutzen
Gesamtüberleben	Sterblichkeit	erheblich
Überleben ohne Beatmung (invasiv und nicht-invasiv)	Morbidität	erheblich
Wachstum	Morbidität	beträchtlich
Knochenmineralisierung	Morbidität	beträchtlich

Altersgruppe 6-12 Jahre (juvenile HPP-Patienten, einschließlich einiger infantiler Patienten)

Die Wirksamkeit von Asfotase alfa wurde in dieser Altersgruppe mit der Studie ENB-006-10/ENB-008-10 beurteilt. Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine nicht randomisierte Studie ohne Vergleichsgruppe. Die Studie umfasste auch eine Gruppe von Verlaufskontrollpatienten (N = 16) aus einer longitudinalen Datenbank des natürlichen Verlaufs über HPP-Patienten, die in einem der teilnehmenden Prüfbüros geführt wurde. Diese 16 Patienten dienten als nicht gleichzeitige Kontrollgruppe für den Vergleich des Schweregrades von Rachitis bei den 13 mit AA behandelten HPP-Patienten. Wie oben bereits angesprochen (Abschnitt 4.2.1), werden Verbesserungen in den Bereichen Knochenmineralisierung, Wachstum, Gang und Mobilität, Schmerz und Behinderung zur Definition des Zusatznutzens der AA-Therapie herangezogen.

Die AA-Therapie führte zu bedeutsamen Verbesserungen im Bereich der Knochenmineralisierung. RGI-C und RSS wiesen erhebliche Verbesserungen im Bereich der Knochenmineralisierung nach. Statistisch signifikante Verbesserungen des Schweregrades von Rachitis (RGI-C und RSS) wurden in den Wochen 24, 48, und 96 nachgewiesen. Pädiatrische HPP-Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu unbehandelten Verlaufskontrollpatienten bereits ab Woche 24 ($p = 0,0007$ bei mit AA behandelten Patienten, gegenüber Verlaufskontrollpatienten, Wilcoxon-Rangsummentest) statistisch signifikante Verbesserungen im Schweregrad von Rachitis (gemäß RGI-C-Messung). Die Unterschiede zwischen den Gruppen blieben über 96 Wochen bestehen. In Woche 24 betrug der mediane Score bei mit AA behandelten Patienten 2, was der Kategorie „erhebliche Heilung“ von Rachitis entsprach. Demgegenüber betrug der mediane RGI-C-Score der Verlaufskontrollgruppe 0. Nach 24-wöchiger AA-Therapie ging der gemittelte Wert für die Osteoiddicke erheblich von 13,4 auf 9,3 μm zurück, was auf eine „Ersetzung“ der unmineralisierten durch eine mineralisierte Matrix schließen lässt. Dieser Vorgang wurde begleitet von einem Rückgang des Osteoidvolumens pro Knochenvolumen, das das Produkt der Osteoiddicke und der Osteoidoberfläche pro Knochenoberfläche darstellt. Im Einklang mit einer systemischen Zunahme der Knochenmineralisierung zeigten Vergleiche der gemittelten Veränderung des Knochenmineralgehalts innerhalb der Gruppe gemessen an den Ausgangswerten bei jedem Besuch eine erhebliche Zunahme. Darüber hinaus zeigten DEXA-Messungen der Mineraldichte verglichen mit den Ausgangswerten bei jedem Besuch eine erhebliche Zunahme. Insgesamt ist der durch langfristige AA-Therapie erreichte Zusatznutzen für die Knochenmineralisierung erheblich.

Bei Patienten einer langfristigen AA-Therapie wurden darüber hinaus Verbesserungen des Wachstums festgestellt. Wie dies bei Kindern erwartet wurde, tendierten die Werte gemittelte und mediane Größe bzw. Gewicht im Verlauf der Studie zum Anstieg; die gemittelten und medianen Abweichungen der Z-Scores gegenüber dem Ausgangswert wurden ebenfalls zunehmend positiv und schlugen sich in Verbesserungen des Wachstums im Vergleich zu gesunden Altersgenossen nieder. Die dokumentierten Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert in Gewichts-Z-Scores waren über den gesamten Studienzeitraum hinweg statistisch signifikant ($p < 0,05$; Wilcoxon-Rangsummentest). Dementsprechend wurden nach

Woche 72 der Behandlung auch die Z-Scores für die Größe (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) statistisch signifikant. Obwohl für die Messung des Wachstums keine Kontrollpatienten eingesetzt wurden, zeigen die herangezogenen Z-Scores für jeden Wert die Anzahl der Standardabweichungen an, um die der jeweilige Wert gegenüber dem normalen gemittelten Wert (nach Alter/Geschlecht übereinstimmend) zurückgeht. Die bei langfristiger AA-Therapie festgestellten Verbesserungen waren bedeutsam. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Zusatznutzen für das Wachstum beträchtlich war.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde ausgewählt, um die Auswirkungen von Asfotase alfa auf die klinische Funktionsfähigkeit zu beurteilen. Dies geschah in erster Linie deshalb, weil Gang- und Gehstörungen aufgrund von rachitischen Veränderungen, Muskelschwäche und Schmerzen zu den klassischen klinischen Manifestationen von HPP gehören. Obwohl der 6-Minuten-Gehtest formell nicht für die Verwendung bei HPP-Patienten zugelassen wurde, dient er in pivotalen Studien im Rahmen des Zulassungsprozesses mehrerer weiterer neuromuskulärer Krankheiten mit Gehstörungen, einschließlich Mucopolysaccharidose I (MPSI), Mucopolysaccharidose II (MPSII) und Morbus Pompe, als primäres Instrument zur Ergebnismessung.(42–44) Zudem wurden seine Reproduzierbarkeit, diskriminative Aussagekraft und Veränderungssensivität in zahlreichen Studien mit jungen Kindern (ab einem Alter von 4 Jahren) mit Muskeldystrophie Duchenne gründlich dokumentiert.(45–48) Die von AA-behandelten Patienten gelaufene Strecke erhöhte sich gegenüber dem Ausgangswert in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (von einer gemittelten Abweichung) von 83,82 m in Woche 12 auf 229,20 m in Woche 120. Außerdem war dieser Anstieg die ganze Studie hindurch statistisch signifikant (auf der 5-%-Ebene). Es ist bemerkenswert, dass die in dieser Studie in Woche 120 festgestellte Veränderung von 229,20 m viel größer als die über den Zeitraum von 52 Wochen hinweg bei einer Bezugsgruppe von 22 gesunden Jungen im Alter von 4 bis 12 Jahren beobachtete gemittelte Abweichung von 13 m ist.(45,46) Der Wert ist auch wesentlich höher als die Veränderung von 28 bis 38 m, die in den pivotalen Studien für MPSI, MPSII und Morbus Pompe festgestellt wurde. (42–44) Darüber hinaus sind diese Verbesserungen deutlich größer als die geringsten klinisch relevanten Unterschiede (MCIDs) beim 6MW-Test für Herz- und Lungenerkrankungen, wo die MCIDs im Bereich zwischen 24-45 m lagen.(49–52) Um sich außerdem gegen die Möglichkeit abzusichern, dass die zurückgelegten Strecken nicht auf die AA-Therapie sondern auf einen körperlichen Reifungsprozess und körperliches Wachstum zurückzuführen sind, wurden sämtliche 6MWT-Ergebnisse in prognostizierte Prozentwerte (prognostizierte Prozentzahl) umgewandelt, d.h. die erhaltenen Werte wurden als prozentualer Anteil jener Werte dargestellt, die bei gesunden Kindern, die in Geschlecht, Alter und Körpergröße übereinstimmten, festgestellt wurden. Der prognostizierte gemittelte Prozentwert stieg bedeutsam von 59,06 % als Ausgangswert auf 81,36 % in Woche 24, 84,18 % in Woche 48 und 82,78 % in Woche 96 (s. ENB-006-09/ENB-008-10 CSR). Bemerkenswerterweise hatten 9 Patienten als Ausgangswerte prognostizierte Prozentwerte im Bereich < 80 %, dessen was unter Berücksichtigung des niedrigeren Normal-Limits bei nach Geschlecht und Körpergröße angepassten Altersgenossen als typisch anzusehen ist. Alle 9 Patienten übertrafen während der AA-Therapie den Wert von 80 % der prognostizierten Strecke, was auf eine Normalisierung der Gehfähigkeit unabhängig von Veränderungen des Alters und der Körpergröße schließen lässt. Diese Feststellung stimmt

überein mit den beobachteten Verbesserungen im Bereich Knochengesundheit und deuten auch auf therapiebedingte Verbesserungen der Muskelstärke und der Schmerzverringering hin. Tatsächlich wurden in dieser Studie im Hinblick auf den Ausgangswert und im längeren Verlauf starke negative Korrelationen zwischen der RSS und dem 6MWT berechnet ($r = -0,661$; $p < 0,0001$), was darauf schließen lässt, dass die Knochengesundheit positiv mit der zurückgelegten Strecke verbunden ist und dass Veränderungen der Knochengesundheit auch Verbesserungen des Gehvermögens voraussagen.

Da eine Gangstörung aufgrund von Skelettanomalien und Muskelschwäche bei HPP ein übliches Phänomen und von wesentlicher Relevanz für die Patienten ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich die beobachtete Zunahme des Gehvermögens in erheblichem Maße auf ihr Leben auswirkt, ihnen zu mehr Unabhängigkeit in ihrem täglichen Leben verhilft und ihnen die Ausübung von Spielen, Sport und anderen sozialen Aktivitäten mit ihren Familien und ihren Mitkranken gestattet. Dementsprechend demonstrieren diese Befunde einen erheblichen Zusatznutzen durch langfristige AA-Therapie.

Die mit AA-Therapie erreichten, vorstehend erwähnten funktionellen Bereicherungen führten zu einer dauerhaften Reduzierung von Schmerz und Behinderung. Die Ausgangswerte der Patienten in dieser Altersgruppe im Hinblick auf CHAQ-Behinderung (zeigt Verbesserungen von Aufgaben im Zusammenhang mit Anziehen und Körperpflege, Essen und Trinken, Aufstehen und Gehen an) und CHAQ-Schmerz-Scores sanken. Der mediane CHAQ-Behinderungs-Score sank gegenüber dem Ausgangswert 1,0000 auf - 0,5000 in Woche 24 ($p = 0,0068$). In gleicher Weise sank der mediane CHAQ-Schmerz-Score vom Ausgangswert 20,00 auf - 12,00 in Woche 24 ($p = 0,0818$) (Tabelle 36). Nach der AA-Therapie war die mediane Veränderung der kombinierten Gruppe gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 12 und 48 bis 144 sowohl im Hinblick auf den CHAQ-Behinderungsindex als auch auf den -Schmerzindex (Beschwerden) statistisch signifikant.(53) Ferner übertrafen die gemittelten und die medianen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24, 48 und 96 alle veröffentlichten MCID-Werte (MCID = geringster klinisch relevanter Unterschied) des CHAQ-Fragebogens (- 0,13).(54) Die AA-Therapie führt zu bedeutsamen Fortschritten in den Bereichen Schmerz und Behinderung. Daher ist auch der Zusatznutzen erheblich.

Tabelle 4-153: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe 6-12 Jahre)

Altersgruppe 6-12 Jahre		
Endpunkt	Sterblichkeit/Morbidität	Zusatznutzen
Knochenmineralisierung	Morbidität	beträchtlich
Wachstum	Morbidität	beträchtlich
Gang und Mobilität	Morbidität	beträchtlich
Schmerz und Behinderung	Morbidität	beträchtlich

Altersgruppe 13-17 (juvenile HPP-Patienten, einschließlich einiger infantiler Patienten)

Studie ENB-009-10 bewertete die Wirksamkeit von AA in dieser Altersgruppe. In diese Studie wurden Patienten im Alter von 13 bis 66 Jahren aufgenommen, daneben wurde jedoch auch eine Subpopulationsanalyse mit heranwachsenden Patienten (13 bis 17 Jahre alt; N = 6) und Erwachsenen (18 Jahre und älter; N = 13) durchgeführt. Studie ENB-009-10 war für die ersten 24 Wochen eine randomisierte Kontrollstudie mit einem Arm ohne AA-Therapie. Nach 24 Wochen wurde die Studie zu einer nicht randomisierten Kontrollstudie. In ähnlicher Weise wurde auf Grundlage der Verbesserungen in den Bereichen Knochenmineralisierung, Wachstum, Gang und Mobilität, Schmerz und Behinderung der Zusatznutzen der AA-Therapie für die Altersgruppe der 6- bis 12-jährigen bewertet.

Bei heranwachsenden Patienten wurden die Effekte von Asfotase alfa auf das Osteoidvolumen/Knochenvolumen (%) und auf die Dicke des Osteoids bewertet. Zusammen mit der auffälligen Variabilität des Ausgangswertes sowohl innerhalb der Gruppen als auch im Vergleich beider Gruppen bei beiden Parametern schließt die kleine Probengröße die Auswertung dieser Daten aus. Drei Patienten wurden auf Rachitisschweregrad hin untersucht (RSS); der RSS-Score eines Patienten wies nach Behandlung mit Asfotase alfa über einen längeren Zeitraum hinweg eine geringe Verbesserung auf. Die kleine Probengröße macht jede Auswertung der Daten unmöglich. Schließlich wurden 6 heranwachsende Patienten auf RGI-C hin bewertet. Die kleine Probengröße schließt die Auswertung der Daten aus, es liegen keine erkennbaren Trends vor. Aufgrund der kleinen Probengröße und der großen Variabilität der individuellen DEXA-Werte der Probanden wurden keine statistischen Analysen dieser Daten durchgeführt, darüber hinaus beeinträchtigte bei vielen Patienten die Präsenz von Haltesystemen für Frakturen (z. B. Platten, Schrauben, Stäbchen) die Ergebnisse. Im Verlauf der Studie wurde kein klarer, durch die Asfotase-alfa-Therapie verursachter Effekt auf die individuellen DEXA-Ergebnisse nachgewiesen.

Die im Zusammenhang mit den Daten der Lendenwirbelsäule und der Ganzkörper-Knochendichte bei Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre aufgrund von 2 Fehlern in den Ausgangswerten der DEXA-Daten durchgeführte korrigierende Re-analyse demonstrierte statistisch signifikante Steigerungen (das Konfidenzniveau von 95 % für Veränderung enthielt keine 0) gegenüber dem Ausgangswert der Lendenwirbelsäule-Knochendichte nach 24 Wochen der Exposition (gemittelte Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert = 0,0424 [0,01770], 48 Wochen der Exposition (gemittelte Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert = 0,1040 [0,05900], und 96 Wochen der Exposition (gemittelte Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert = 0,0790 [0,03132]). In Woche 24 gab es zwischen den behandelten und den unbehandelten Kontrollpatienten hinsichtlich der Lendenwirbelsäule jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Im Hinblick auf die Ganzkörper-Knochendichte wurden zwischen den behandelten und den unbehandelten Kontrollpatienten keine statistisch signifikanten Abweichungen festgestellt; dagegen zeigten Patienten in der kombinierten AA-Therapiegruppe nach 96 Wochen der Exposition gegenüber dem Ausgangswert geringfügige, statistisch jedoch bedeutsame Erhöhungen der Ganzkörper-

Knochendichte (das Konfidenzniveau von 95 % für Veränderung enthielt keine 0) (gemittelte Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert = 0,0337 [0,00666]).

Über einen längeren Zeitraum hinweg zeigte die kombinierte AA-Therapiegruppe im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe Verbesserungen in Körpergröße, Gewicht und Körpermasseindex (BMI). Aufgrund der beschränkten Anzahl der Patienten und Messungen über einen längeren Zeitraum ist der Krankheitswert dieser Befunde jedoch unbekannt.

In dieser Gruppe wurden mithilfe von LEFS Behinderung und Schmerz bewertet. Gemittelter und medianer Ausgangswert des LEFS-Scores waren in der Kontrollgruppe viel niedriger als in der kombinierten AA-Gruppe. In Kombination mit der geringen Anzahl der Patienten in jeder Gruppe schließt dies die Auswertung dieser Daten aus.

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

Tabelle 4-154: Zusammenfassung des Zusatznutzensausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe 13-17 Jahre)

Altersgruppe 13-17 Jahre		
Endpunkt	Sterblichkeit/Morbidität	Zusatznutzen
Knochenmineralisierung	Morbidität	nicht quantifizierbar
Wachstum	Morbidität	nicht quantifizierbar
Gang und Mobilität	Morbidität	nicht quantifizierbar
Schmerz und Behinderung	Morbidität	nicht quantifizierbar

Alter ≥ 18 Jahre (nur pädiatrische Patientenpopulation mit Beginn der HPP im Kindesalter)

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

Die beobachtete Variabilität, die beim Ausgangswert und über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet wurde, erschwerte die Auswertung der prozentualen Ergebnisse für Osteoidvolumen/Knochenvolumen. Im Hinblick auf Osteoiddicke wurde kein klarer Unterschied zwischen Kontrollgruppe und der mit Asfotase alfa behandelten Gruppe festgestellt. Ungeachtet dessen lagen die gemittelten Ausgangswerte für Osteoiddicke innerhalb des normalen Grenzwerts für die Erwachsenen-Untergruppe, weshalb diese Beobachtungen keine Überraschung darstellten.

Im Zusammenhang mit den Daten der Lendenwirbelsäule und der Ganzkörper-Knochendichte bei Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre wurde aufgrund von 2 Fehlern in den Ausgangswerten der DEXA-Daten eine korrigierende Reanalyse durchgeführt. In Woche 24 gab es zwischen den behandelten und den unbehandelten Kontrollpatienten hinsichtlich der Lendenwirbelsäule keine statistisch signifikanten Unterschiede. Patienten der kombinierten AA-Therapiegruppe wiesen jedoch nach 24 Wochen der Exposition im Hinblick auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule (gemittelte Standardabweichung gegenüber dem Ausgangswert = 0,0265 [0,02166]) geringfügige, statistisch jedoch signifikante Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert auf (Konfidenzniveau von 95 % enthielt keine 0). Im Hinblick auf die Ganzkörper-Knochendichte wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten und den unbehandelten Kontrollpatienten festgestellt, noch kam es bei den behandelten Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg zu bedeutsamen Verbesserungen der Ganzkörper-Knochendichte.

In der kombinierten AA-Gruppe waren die gelaufene Strecke (in Meter) und der Prozentsatz der prognostizierten gelaufenen Strecke gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 signifikant höher ($n = 10$) als in der unbehandelten Kontrollgruppe ($n = 3$). Die zu späteren Zeitpunkten im Zusammenhang mit dem 6-Minuten-Gehtest (6MWT) festgestellten Verbesserungen waren nicht signifikant.

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

Tabelle 4-155: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt (Altersgruppe ≥ 18 Jahre)

Altersgruppe ≥ 18 Jahre		
Endpunkt	Sterblichkeit/Morbidität	Zusatznutzen
Knochenmineralisierung	Morbidität	nicht quantifizierbar
Wachstum	Morbidität	nicht quantifizierbar
Gang und Mobilität	Morbidität	nicht quantifizierbar
Schmerz und Behinderung	Morbidität	nicht quantifizierbar

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

Tabelle 4-156: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, Altersgruppe 0-5 Jahre	Erheblich
Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, Altersgruppe 6 - 12 Jahre	Beträchtlich
Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, Altersgruppe 13 -17 Jahre	Nicht quantifizierbar
Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, Altersgruppe ≥ 18 Jahre	Nicht quantifizierbar

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, es wird kein indirekter Vergleich vorgelegt.

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.

Die derzeitige Behandlung der Patienten mit HPP beschränkt sich auf die Kontrolle der Symptome und die Unterstützung der Körperfunktionen. Hierzu zählen u.a. Beatmung oder Atemunterstützung, die Behandlung von Krampfanfällen, die Ernährung durch einen nasogastralen oder gastro-jejunalen Zugang, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur skelettaler Deformitäten und Frakturen, ambulante Assistenzsysteme zur Unterstützung der Mobilität und das Management von chronischen Schmerzen. (15,16,18,19,21,22,33,34,41,56,57)

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

Um dennoch Kontrolldaten für vergleichende Analysen ausgewählter Endpunkte in den Studien ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 zu generieren, wurden zwei retrospektive, nicht interventionelle Studien und eine Teilstudie aufgesetzt. Diese historischen Verlaufsstudien beschreiben den natürlichen Krankheitsverlauf und sammeln Patientendaten hinsichtlich deren Demographie, Baseline Status, Begleittherapie und krankheitsbedingter Folgen (z. B. Überleben, Skelettstruktur, Einschränkungen in der Mobilität). Somit konnten diese Patienten als historische Kontrollgruppen für die Patienten mit perinataler / infantiler HPP (ENB-011-10) oder juveniler HPP (ALX-HPP-502 und Teilstudie ALX-HPP-502s) herangezogen werden. Der Einsatz historischer Vergleiche ist als wichtiges Instrument in der Entwicklung von Therapien für verheerende seltene Erkrankungen, bei denen keine alternativen Behandlungsmethoden vorhanden sind und die Anzahl an Patienten begrenzt ist, anerkannt. (126)

Es ist außerdem anzumerken, dass die Studie ENB-006-09 / ENB-008-10 Patienten der historischen Kontrollgruppe beinhaltete, für die radiologische Daten des Skeletts vorlagen, so dass die RSS bestimmt werden konnte. Die Daten dieser Patienten wurden im CSR der Studie zu Vergleichszwecken genutzt. Zudem umfasste die Studie ENB-009-10, die ältere Patienten (Jugendliche und Erwachsene) einschloss, einen unbehandelten gleichzeitigen Kontrollarm für die ersten 24 Wochen. In Woche 24 wurde bei den Patienten der Kontrollgruppe mit der Strensiq® Behandlung begonnen und sie setzten die Studie fort.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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 2006¹⁶) 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 den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁷) 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, alle dargestellten Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 4-157: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studienbezeichnung	Studienregistereinträge <i>Register Nummern</i>	Studienbericht	Publikationen
ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-002-08 <i>NCT00744042</i> ENB-003-08 <i>NCT01205152</i>	ENB-002-08/ ENB-003-08 CSR	(3)
ENB-010-10	<i>NCT01176266</i>	ENB-010-10 CSR	nicht vorhanden
ENB-006-09/ ENB-008-10	ENB-006-09 <i>NCT00952484</i> ENB-008-10 <i>NCT01203826</i>	ENB-006-09/ ENB-008-10 CSR	nicht vorhanden
ENB-009-10	<i>NCT01163149</i>	ENB-009-10 CSR	nicht vorhanden
ENB-011-10	<i>NCT01419028</i>	ENB-011-10 CSR	nicht vorhanden
ALX-HPP-502	<i>NCT02104219</i>	ALX-HPP-502 CSR	nicht vorhanden
ALX-HPP-502s	<i>NCT02235493</i>	ALX-HPP-502s CSR	nicht vorhanden
^a www.clinicaltrials.gov			

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

- Children with Hypophosphatasia. *Horm Res* [Internet]. 2014;82(Suppl 1):28–9. Verfügbar unter: <http://www.karger.com/Article/Pdf/365775>
9. Madson KL, Rockman-greenberg C, Melian A, Moseley S, Reeves A, Odrlijin T, u. a. Asfotase Alfa: Sustained Improvements in Hypophosphatasia-Related Rickets, Physical Function, and Pain During 3 Years of Treatment for Severely Affected Children. *J Bone Miner Res*. 2014;29(Suppl 1).
 10. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrlijin T, Moseley S, Melian A, u. a. Hypophosphatasia : Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated With Asfotase alfa For Up to 3 Years. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(S1):29.
 11. Kishnani P, Rockman-Greenberg C, Whyte M, Weber T, Mhanni A, Madson K, u. a. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy (ENB-0040) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. Poster presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; March 27-31, 2012; Char.
 12. Whyte MP, Rockman-greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014;29(Suppl 1: S33). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=1fc7242e-2bc0-48f4-acf2-1f4c4bdcb6bf>.
 13. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. 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. London; 2009.
 14. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep* [Internet]. Januar 2013 [zitiert 9. September 2014];11:73–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 15. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker R, Whyte M, Eisman J, Igarashi T, Herausgeber. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2013. S. 337–60.
 16. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. Januar 1991 [zitiert 7. November 2014];28(3):175–232. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1647780>
 17. Seefried L, Genest F, Hofmann C, v.d. Assen S, Rudert M, Jakob F. Adult hypophosphatasia: clinical presentation and diagnostic findings. *J Bone Miner Res*

- [Internet]. 2014;29(Suppl 1). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>
18. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* [Internet]. Februar 2009 [zitiert 19. August 2014];25(2):217–23. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769927>
 19. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *open bone journal*2 [Internet]. März 2009;1:8–15. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190594>
 20. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers R a. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; Mai 2013 [zitiert 24. Juli 2014];54(1):21–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352924>
 21. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, u. a. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. JERSEY CITY;
 22. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. September 1986 [zitiert 10. September 2014];68(7):981–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3745261>
 23. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol* [Internet]. 1. März 2002 [zitiert 10. September 2014];17(3):222–4. Verfügbar unter: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/088307380201700314>
 24. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* [Internet]. Januar 1990;65(1):130–1. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1792382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. De Roo MG a, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, u. a. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab* [Internet]. Elsevier Inc.; März 2014 [zitiert 10. September 2014];111(3):404–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100244>
 26. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux F, Pettifor J, Juppner H, Herausgeber. *Pediatric Bone*. 2. Aufl. Elsevier; 2012. S. 771–94.

27. Auron A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatr Nephrol* [Internet]. August 2005 [zitiert 19. August 2014];20(8):1143–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973529>
28. Chang K-C, Lin P-H, Su Y-N, Peng SS-F, Lee N-C, Chou H-C, u. a. Novel heterozygous tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) gene mutations causing lethal perinatal hypophosphatasia. *J Bone Miner Metab* [Internet]. Januar 2012 [zitiert 19. August 2014];30(1):109–13. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638016>
29. Rodriguez E, Bober MB, Davey L, Zamora A, Li Puma AB, Chidekel A, u. a. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. September 2012 [zitiert 10. September 2014];47(9):917–22. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328548>
30. Gortzak-Uzan L, Sheiner E, Gohar J. Prenatal diagnosis of congenital hypophosphatasia in a consanguineous Bedouin couple. A case report. *J Reprod Med* [Internet]. Juli 2000 [zitiert 9. September 2014];45(7):588–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10948473>
31. Arun R, Khazim R, Webb JK, Burn J. Scoliosis in association with infantile hypophosphatasia: a case study in two siblings. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 15. August 2005;30(16):E471–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103841>
32. Whyte MP, Madson KL, Munns CF, Reeves AL, Fujita KP, Zhang H, u. a. A retrospective, multi-national, non-interventional, natural history study of the childhood form of hypophosphatasia. *Endocr Rev* [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.BCHVD.9.LB-OR01-4>
33. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. Presented at the 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015.
34. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocr Rev* [Internet]. 2015;36(2 Supplement). Verfügbar unter: <https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper20871.html>
35. Atasay B, Günlemez A, Kızılateş S, Berberoğlu M, Arsan S. Perinatal lethal form of hypophosphatasia. *J Ankara Med Sch.* 2002;55(1):35–8.
36. Baujat G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Hypophosphatasia: The Disease in Adults. *Clin Rev Bone Miner Metab* [Internet]. 2013;11(2):78–83. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9141-6>

37. Smilari P, Romeo DMM, Palazzo P, Meli C, Sorge G. Neonatal hypophosphatasia and seizures. A case report. *Minerva Pediatr* [Internet]. Oktober 2005 [zitiert 10. September 2014];57(5):319–23. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205618>
38. Data on File. Clinical Study Report. Study ENB-011-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
39. Data on File. Clinical Study Report. Study ALX-HPP-502. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
40. Data on File. Clinical Study Report. Study ALX-HPP-502s. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
41. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clin Endocrinol News* [Internet]. 2013;1–8. Verfügbar unter: www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
42. Wraith J, Clarke L, Beck M, Kolodny E, Pastores G, Muenzer J, u. a. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(581-588).
43. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, u. a. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.
44. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, u. a. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* [Internet]. August 2006 [zitiert 11. Februar 2015];8(8):465–73. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/doi/10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb>
45. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, u. a. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. April 2010 [zitiert 10. Dezember 2014];41(4):500–10. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941337>
46. Mcdonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L, u. a. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: Longitudinal observations. *Muscle and Nerve*. 2010;42(December):966–74.
47. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, u. a. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; November 2010 [zitiert 25. Februar 2015];20(11):712–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634072>

48. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, Messina S, u. a. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology*. 2011;77:250–6.
49. Gremeaux V, Troisgros O, Benam S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas JM, u. a. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;92(4):611–9. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.023>
50. Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff J a, Noble PW, u. a. 6-Minute Walk Distance Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;
51. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schünemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;
52. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;103(10):1430–5. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.024>
53. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-006-09/ENB-008-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
54. Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. August 2001;44(8):1768–74. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508427>
55. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. Juni 2013 [zitiert 22. September 2014];10(Suppl 2):380–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858621>
56. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, u. a. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clin Rev Bone Miner Metab* [Internet]. 12. Mai 2013 [zitiert 23. September 2014];11(2):60–70. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9139-0>
57. Mornet E, Nunes M. Hypophosphatasia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al. E, Herausgeber. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2011. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301329>
58. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.
59. CHMP. CHMP Assessment Report, Strensiq. 2015;(25. Juni 2015):1–134.

60. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, u. a. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–92.
61. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, u. a. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia - Comparison with historic experience. *Cancer*. 2005. S. 2099–108.
62. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, u. a. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68:99–109.
63. Berry D, Hardwick J. Using historical controls in clinical trials (Applications to ECMO). In: Gupta S, Berger J, Herausgeber. *Statistical Decision Theory and Related Topics V*. New York: Springe-Verlag; 1994. S. 141–56.
64. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.2. 2015 Mai.
65. Bottomley J. Asfotase alfa in hypophosphatasia. Search protocol for a systematic literature review to inform NICE and GBA assessment. Approved 23 February 2015. Prepared for Alexion Pharmaceuticals Inc. 2015.
66. Bottomley J. Systematic Literature Review. Asfotase Alfa in Hypophosphatasia. August 2015. Prepared for Alexion Pharmaceuticals Inc. 2015.
67. Jarlais D, Don C. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of ... *Am J Public Health*. 2004;94(3):361–6.
68. Schulz KF, Altman DG, Moher D. WITHDRAWN: CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2010;1–8.
69. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med [Internet]*. Mai 1957 [zitiert 9. September 2014];22(5):730–46. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13410963>
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-Nutzen-V - Beratungsanforderung 2015-B-080. Gemeinsamer Bundesuasschuss; 2015 S. 1–6.
71. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. März 2008 [zitiert 22. September 2014];22(1):113–27. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328985>
72. Recker R, Kimmel D, Parfitt M, Davies M, Keshawarz N, Hinders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res*. 1988;3(2):133–44.

73. Glorieux FH, Travers R, Taylor a, Bowen JR, Rauch F, Norman M, u. a. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone* [Internet]. Februar 2000;26(2):103–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678403>
74. Thacher T, Fischer P, Pettifor J, Lawson J, Manaster B, Reading J. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132–9.
75. Brinkmann JR. Comparison of a hand-held and fixed dynamometer in measuring strength of patients with neuromuscular disease. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1994;19(Table 1):100–4.
76. Eek MN, Kroksmark A-K, Beckung E. Isometric muscle torque in children 5 to 15 years of age: normative data. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1091–9.
77. Flegel J, Kolobe TH. Predictive Validity of the Test of Infant Motor Performance as Measured by the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency at school age. *Phys*. 2002;82(8):762–71.
78. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* [Internet]. Januar 2007;27(4):87–102. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032151>
79. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, u. a. 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* [Internet]. September 2013 [zitiert 9. Dezember 2014];48(3):343–56. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3824082&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
80. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. 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* [Internet]. September 2013 [zitiert 13. November 2014];48(3):357–68. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3826053&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. 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 Rheum* [Internet]. 2003;49(S5):S28–42. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.11411>
82. 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. *Phys Ther*. 2000;80(1):1004–11.

83. Faber MJ, Bosscher RJ, van Wieringen PCW. Clinimetric properties of the performance-oriented mobility assessment. *Phys Ther.* 2006;86(7):944–54.
84. 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;233:79–87.
85. Alexion Pharmaceuticals Inc. Health Related Quality of Life in Children and Adult with Hypophosphatasia in Europe. 2015.
86. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:561–71.
87. Oeffinger D, Bagley a, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, u. a. Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol [Internet].* Dezember 2008 [zitiert 1. November 2014];50(12):918–25. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2990955&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(12):1761–9.
89. 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. *J Rheumatol.* 1995;22:326–31.
90. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The lower extremity functional scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *Phys Ther [Internet].* April 1999 [zitiert 17. September 2014];79(4):371–83. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201543>
91. Cleeland C, Ryan K. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23:129–38.
92. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, u. a. CDC growth charts: United States. *Adv Data [Internet].* 8. Juni 2000 [zitiert 16. September 2014];314(314):1–27. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11183293>
93. Alexion Pharmaceuticals Inc. Confidential Data on File. 2015.
94. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman a. D, u. a. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.

95. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-009-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
96. Data on File. Interim Clinical Study Report: Addendum 1. Study ENB-006-09/ENB-008-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
97. Alexion Data on File; 2.7.3 Clinical Module EMA. 2014.
98. Alexion Pharma International Sarl. Safety and Efficacy Study of Asfotase Alfa in Adolescents and Adults With Hypophosphatasia (HPP). Clinical Study ENB-009-10. [Internet]. clinicaltrials.gov. 2015 [zitiert 27. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163149?term=ENB-009-10&rank=1>
99. Whyte MP, Greenberg CR, Kishnani P, Madson K, Mhanni A, Weber TJ, u. a. Enzyme replacement therapy (ENB-0040) in hypophosphatasia improves functional outcome and decreases TNSALP substrates in adolescents and adults. Bone [Internet]. Elsevier B.V.; Mai 2012 [zitiert 15. Januar 2015];50(Suppl 1):S39. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328212001731>
100. Orimo H. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. J Nippon Med Sch. 2010;77(1):4–12.
101. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-002-08/ENB-003-08. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
102. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-010-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2014;
103. Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of Asfotase Alfa in Severely Affected Infants With Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-002-08. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744042?term=NCT00744042&rank=1>
104. Clinicaltrials.gov. Extension Study of Protocol ENB-002-08 - Study of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-003-08. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01205152?term=NCT01205152&rank=1>
105. Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Asfotase Alfa in Juvenile Patients With Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-006-09. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952484?term=NCT00952484&rank=1>
106. Clinicaltrials.gov. Extension Study of Protocol ENB-006-09 - Study of Asfotase Alfa in Children With Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-008-10. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203826?term=NCT01203826&rank=1>

107. Alexion Pharma International Sarl. Open-Label Study of Asfotase Alfa in Infants and Children ≤ 5 Years of Age With Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-010-10. [Internet]. clinicaltrials.gov. 2015 [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176266?term=NCT01176266&rank=1>
108. Whyte MP, Simmons JH, Lutz RE, Moseley S, Melian A, Odrlijn T, u. a. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia: the 3-year experience with asfotase alfa. Poster presented at the 2014 ASBMR Annual Meeting; September 15-18, 2014; Houston, TX.
109. Whyte MP, Simmons JH, Bishop N, Lutz RE, Vallée M, Melian A, u. a. Asfotase alfa: sustained efficacy and tolerability in infants and young children with life-threatening hypophosphatasia. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver.
110. Whyte MP, Simmons JH, Lutz RE, Vallée M, Melian A, Odrlijn T, u. a. Sustained efficacy and tolerability in infants and young children with life-threatening hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Poster presented at the 2014 European Calcified Tissue Society Congress; May 17-20, 2014; Prague, Czech Republic.
111. Madson KL, Rockman-Greenberg C, Melian A, Moseley S, Odrlijn T, Whyte MP, u. a. Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada.
112. Hofmann C, Greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallée M, Bedrosian C, u. a. Infants and children with hypophosphatasia have improved skeletal mineralization following treatment with asfotase alfa. Poster presented at the Osteologie 2014 Congress; March 13-15, 2014; Munich, Germany.
113. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Retrospective Study of the Natural History of Patients With Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP). Study ENB-011-10. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419028?term=NCT01419028&rank=1>
114. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, u. a. Severe perinatal and infantile forms of hypophosphatasia: a retrospective natural history study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;
115. [Clinicaltrials.gov](https://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. Study ALX-HPP-502s. [Internet]. [zitiert 21. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235493?term=NCT02235493&rank=1>
116. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallee M, u. a. A Modified Performance-oriented Mobility Assessment (MPOMA-G) Tool for Assessing Clinically Relevant Gait Impairments and Change in Children with Hypophosphatasia:

Development and Validation. Poster presented at the 7th International Conference on Children's Bone Health in Salzburg, Austria; 27-30 June 2015.

117. Clinicaltrials.gov. Retrospective, Non-interventional Natural History of Patients With Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP). ALX-HPP-502. [Internet]. [zitiert 31. Juli 2015]. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104219?term=NCT02104219&rank=1>
118. Folio M, Fewell R. Peabody Developmental Motor Scales Examiner's Manual. 2nd Edition. Austin, TX: Pro-Ed. 2000;
119. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, u. a. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Bone [Internet]. Juni 2007 [zitiert 19. August 2014];40(6):1655–61. Verfügbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395561>
120. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-010-10. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2015;
121. Data on File. Interim Clinical Study Report. Study ENB-002-08/ENB-003-08. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2015;
122. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Keller EG, Bie E De, u. a. 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 [Internet]. Januar 2013 [zitiert 5. November 2014];5. Verfügbar unter:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3712467&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
123. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, u. a. Percent-predicted 6-minute walk distance in duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. PLoS Curr. United States; 2012;4:RRN1297.
124. Whyte MP, Simmons JH, Lutz RE, Vallée M, Melian A, Odrlijn T, u. a. Sustained efficacy and tolerability in infants and young children with life-threatening hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Poster presented at the SSIEM Annual Symposium 2014; September 2-5, 2014; Innsbruck, Austria.
125. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, u. a. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1. Mai 2011 [zitiert 12. November 2014];183(9):1231–7. Verfügbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131468>

126. ICH E10. ICH Harmonised Tripartite Guideline E10 - Choice of control group and related issues in clinical trials. 20 July 2000. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, 2000.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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	EMBASE & EMBASE Alert	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	13.08.2015	
Zeitsegment	1947 to 2015 week 33	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EMB.EXACT.EXPLODE("hypophosphatasia")	1.164°
2	ti,ab(hypophosphatasia or "Rathbun disease" or "phosphatase deficiency")	1.085°
3	Or/1-2	1.390°
4	EMB.EXACT.EXPLODE("enzyme replacement")	6.632*
5	ti,ab("asfotase alfa" or "ENB 0040" or Strensiq or "enzyme replacement therapy")	5.146*
6	ti,ab(Alexion or Enobia)	43°
7	Or/4-6	7.657*
8	ti,ab(placebo or "no treatment" or "usual care" or "best supportive care" or "medical management" or "standard care")	318.327*
9	And/3, 7	89°
10	And/3, 8	7°
11	ti,ab("randomised control* trial*" or "randomized control* trial*" or "control* trial*" or "clinical trial*" or "systematic review" or trial* or study or studies or "case control stud*" or "cohort stud*" or "observation* stud*" or "registry stud*" or "longitudinal stud*" or "follow up stud*" or group or series or "natural history study" or "economic study" or "economic evaluation" or "cost study")	11.519.893*
12	EMB.EXACT("adult animal")	4.505°
13	EMB.EXACT("adult animal") NOT EMB.EXACT("human")	3.998°
14	11 not 13	11.517.314*
15	And/9, 14	62°
16	And/10, 14	4°

* Duplikate wurden aus der Suche entfernt, aber bei der Zählung der Ergebnisse berücksichtigt.

° Duplikate wurden sowohl aus der Suche als auch aus der Zählung der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	MEDLINE & MEDLINE in Process	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	13.08.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015 week 33	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MESH.EXACT.EXPLODE("Hypophosphatasia")	678°
2	ti,ab(hypophosphatasia or "Rathbun disease" or "phosphatase deficiency")	810°
3	Or/1-2	977°
4	MESH.EXACT.EXPLODE("Enzyme Replacement Therapy")	951°
5	ti,ab("asfotase alfa" or "ENB 0040" or Strensiq or "enzyme replacement therap*")	2.871°
6	ti,ab(Alexion or Enobia)	19°
7	Or/4-6	3.160°
8	ti,ab(placebo or "no treatment" or "usual care" or "best supportive care" or "medical management" or "standard care")	215.641*
9	And/3, 8	5°
10	And/3, 7	31°
11	ti,ab("randomised control* trial*" or "randomized control* trial*" or "control* trial" or "clinical trial*" or "systematic review" or trial* or study or studies or "case control stud*" or "cohort stud*" or "observation* stud*" or "registry stud*" or "longitudinal stud*" or "follow up stud*" or group or series or "natural history study" or "economic study" or "economic evaluation" or "cost study")	8.162.578*
12	MESH.EXACT("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans")	3.934.495*
13	11 NOT 12	6.683.168*
14	And/10,13	20°
15	And/9,13	0°

* Duplikate wurden aus der Suche entfernt, aber bei der Zählung der Ergebnisse berücksichtigt.

° Duplikate wurden sowohl aus der Suche als auch aus der Zählung der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Wiley	
Datum der Suche	13.08.2015	
Zeitsegment	ZENTRAL: Ausgabe 7 von 12, Juli 2015 HTA Datenbank: Ausgabe 3 von 4, Juli 2015	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab,kw(hypophosphatasia)	2
2	ti,ab,kw("asfotase alfa")	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 aufgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliographische Literaturrecherche wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-A1 aufgeführt.

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	28.07.2015
Suchstrategie	("asfotase alfa") [ALL-FIELDS]
Treffer	10

Studienregister	EU Clinical Trials Registry
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu.ctr-search/
Datum der Suche	28.07.2015
Suchstrategie	("asfotase alfa") [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/ictrp/en/
Datum der Suche	28.07.2015
Suchstrategie	("asfotase alfa") [ALL-FIELDS]
Treffer	15 records for 10 trials

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	29.07.2015
Suchstrategie	("asfotase alfa") [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden 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
<i>EMBASE</i>		
1	BIANCHI, M.L., 2015. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporosis International (Aug 6, 2015). Article in press DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3272-1	Nur allgemeine Übersichtsarbeit
2	NAKAMURA, A., MIYAKE, K., WATANABE, A., HIRAI, Y., MIYAKE, N., IJIMA, O., ADACHI, K., KINOSHITA, H., NOGUCHI, T., ABE, S., SHIMADA, T. and OKADA, T., 2015. Prolonged survival and improved phenotypes of lethal hypophosphatasia model mice by adeno-associated virus-mediated muscle transduction of bone-targeted alkaline phosphatase. Molecular Therapy, 23, pp. S282	Tierstudie
3	GASQUE, K.C.S., FOSTER, B.L., KUSS, P., YADAV, M.C., LIU, J., KIFFER-MOREIRA, T., VAN ELSAS, A., HATCH, N., SOMERMAN, M.J. and MILLÁN, J.L., 2015. Improvement of the skeletal and dental hypophosphatasia phenotype in Alpl ^{-/-} mice by administration of soluble (non-targeted) chimeric alkaline phosphatase. Bone, 72, pp. 137-147	Tierstudie
4	Alexion Presentation: Hypophosphatasia: A rare disease with heterogeneous presentation. 2015. Osteoporosis International, 26(1), pp. S386	Unternehmenspräsentation: HPP-Awareness
5	GREENBURG, C., 2014. Treatment of hypophosphatasia. Hormone Research in Paediatrics, 82, pp. 9	Keine Daten im Konferenz-Abstract
6	ZABEL, B. and LAUSCH, E., 2014. Genetic forms of short stature and new treatment concepts. Monatsschrift für Kinderheilkunde, 162(4), pp. 315-324	Nur allgemeine Übersichtsarbeit
7	OZONO, K., 2014. Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia. Clinical Kalzium, 24(2), pp. 257-263	Limitierte Daten – japanische Population
8	OIKAWA, H., TOMATSU, S., HAUPT, B., MONTAÑO, A.M., SHIMADA, T. and SLY, W.S., 2014. Enzyme replacement therapy on hypophosphatasia mouse model. Journal of inherited metabolic disease, 37(2), pp. 309-317	Tierstudie
9	MUROTSUKI, J., 2013. Fetal therapy of skeletal dysplasias. Clinical Kalzium, 23(12), pp. 1784-1788.	Limitierte Daten – japanische Population
10	MIURA, K. and OZONO, K., 2013. Clinical condition and therapy of bone diseases. Clinical Kalzium, 23(12), pp. 1789-1794	Limitierte Daten – japanische Population
11	IJIMA, O., MIYAKE, K., NAKAMURA, A., IGARASHI, T., KANOKODA, C., WATANABE, A. and SHIMADA, T., 2013. Bone marrow cell based enzyme replacement prolongs survival and improves disease phenotypes in a mouse model of lethal hypophosphatasia. Blood, 122(21),.	Tierstudie

12	HOFMANN, C., GIRSCHICK, H.J., MENTRUP, B., GRASER, S., SEEFRIED, L., LIESE, J. and JAKOB, F., 2013. Clinical aspects of hypophosphatasia: An update. <i>Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism</i> , 11(2), pp. 60-70	Nur allgemeine Übersichtsarbeit
13	BAUJAT, G., CORMIER-DAIRE, V. and LE MERRER, M., 2013. Hypophosphatasia: The disease in adults. <i>Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism</i> , 11(2), pp. 78-83	Nur HPP im Erwachsenenalter
14	HIREMATH, S., DEVENDRA KUMAR, V.K., PADIDELA, R. and MUGHAL, Z., 2013. Neonatal hypophosphatasia: A rare disorder and new treatment. <i>Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition</i> , 98	Fallstudie
15	WHYTE, M.P., 2013. Hypophosphatasia: Update concerning pharmacological intervention. <i>Osteoporosis International</i> , 24(1), pp. S85	Nur allgemeine Übersichtsarbeit; limitierte Daten
16	FOSTER, B.L., NAGATOMO, K.J., TSO, H.W., TRAN, A.B., NOCITI JR., F.H., NARISAWA, S., YADAV, M.C., MCKEE, M.D., MILLÁN, J.L. and SOMERMAN, M.J., 2013. Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 28(2), pp. 271-282	Tierstudie
17	MONTAÑO, A., OZDEMIR, E. and LEE, D., 2013. Effect of miglustat on bone remodeling in vitro in a low bone density mouse model. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 108(2), pp. S67	Tierstudie
18	BUCHET, R., MILLÁN, J.L. and MAGNE, D., 2013. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. Humana Press, 999 Riverview Drive, Suite 208, NJ 07512-1165	Nur allgemeine Übersichtsarbeit
19	IJIMA, O., MIYAKE, K., SUGANO-TAJIMA, H., IGARASHI, T., KANOKODA, C., WATANABE, A. and SHIMADA, T., 2012. Rescue of lethal hypophosphatasia mice by neonatal ex vivo gene therapy using lentivirally transduced bone marrow cells. <i>Blood</i> , 120(21),.	Tierstudie
20	KARABUL, N., HERZOG, A. and HOFMANN, C., 2012. Infants with osteoporosis? Hypophosphatasia - A very rare disease. <i>Padiatrische Praxis</i> , 79(3), pp. 455-462	Nur allgemeine Übersichtsarbeit; limitierte Daten
21	HAWKINS, A.K., 2012. A phase 1 enzyme replacement study offers promise for severe hypophosphatasia. <i>Clinical genetics</i> , 82(3), pp. 220-221	Nur allgemeine Übersichtsarbeit; limitierte Daten
22	RODRIGUEZ, E., BOBER, M.B., DAVEY, L., ZAMORA, A., LI PUMA, A.B., CHIDEKEL, A. and SHAFFER, T.H., 2012. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. <i>Pediatric pulmonology</i> , 47(9), pp. 917-922	Fallstudie
23	ARUNDEL, P., 2012. Hypophosphatasia-A clinical perspective. <i>Bone</i> , 50, pp. S18-S19	Unzureichende Daten im Abstract

24	WHYTE, M.P., GREENBERG, C.R., KISHNANI, P., MADSON, K., MHANNI, A., WEBER, T.J., MACK, K., REEVES, A., PLOTKIN, H., KREHER, N.C. and LANDY, H., 2012. Enzyme replacement therapy (ENB-0040) in hypophosphatasia improves functional outcome and decreases TNSALP substrates in adolescents and adults. <i>Bone</i> , 50, pp. S39.	"DUPLICATE" oder "ENCORE" Abstract mit keinen zusätzlichen / neuen Daten (Studie ENB-009-10)
25	BALLHAUSEN, D., GARCIA DÉPRAZ, N., KERN, I., UNGER, S. and BONAFÉ, L., 2012. New therapies for children affected by bone diseases. <i>Revue Medicale Suisse</i> , 8(329), pp. 398-402	Unzureichende Daten – französischer Report
26	MILLÁN, J.L. and PLOTKIN, H., 2012. Hypophosphatasia - Pathophysiology and treatment. <i>Actualizaciones en Osteologia</i> , 8(3), pp. 164-182	Unzureichende Daten
27	RAIMANN, A., ERTL, D., RIEDL, S. and HAEUSLER, G., 2011. Childhood-and adult-onset type of hypophosphatasia in one family. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 76, pp. 149	Fallstudie
28	MILLAN, J.L., 2011. Bone alkaline phosphatase - A drug target and a protein therapeutic. <i>Tumor Biology</i> , 32, pp. S37-S38	Limitierte Daten
29	YADAV, M.C., LEMIRE, I., LEONARD, P., BOILEAU, G., BLOND, L., BELIVEAU, M., CORY, E., SAH, R.L., WHYTE, M.P., CRINE, P. and MILLÁN, J.L., 2011. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. <i>Bone</i> , 49(2), pp. 250-256	Tierstudie
30	GREENBERG, C.R., WHYTE, M.P., CLEVELAND, R., CRANLEY, W., LIM, R., THACHER, T., LUTZ, R., BISHOP, N., BOBER, M., SIMMONS, J., CRAIG, S., MCGINN, M., BAUER, M., TAYLOR, J., SALMAN, N., HAMDAN, M., MOORE, J., MHANNI, A., WENKERT, D., MCALISTER, W., KREHER, N.C., SKRINAR, A. and LANDY, H., 2011. Treatment of hypophosphatasia (HPP) in infants and young children with subcutaneous enzyme replacement therapy, ENB-0040: Skeletal radiographic outcomes at 6 and 12 months. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 34, pp. S222	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)
31	LEUNG, E.C.W., GREENBERG, C.R., REED, M., MHANNI, A.A., KREHER, N.C., MAYHEW, J., SKRINAR, A., WHYTE, M.P. and LANDY, H., 2011. ENB-0040 treatment changes the natural history of perinatal/early-infantile onset hypophosphatasia in Canadian Mennonites: A retrospective cohort analysis. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 34, pp. S232	"DUPLICATE" oder "ENCORE" Abstract mit keinen zusätzlichen / neuen Daten (Studie ENB-010-10)
32	BISHOP, N., GREENBERG, C., CRAIG, S., MCGINN, M., SIMMONS, J., RUSSELL, W., BAUER, M., TAYLOR, J., SALMAN, N., HAMDAN, M., BOBER, M., MOORE, J., LUTZ, R., WENKERT, D., MCALISTER, W., SKRINAR, A., LANDY, H. and WHYTE, M., 2011. Life-threatening hypophosphatasia (HPP): Results of up to two years bone-targeted enzyme replacement therapy (ERT) in infants and young children. <i>Bone</i> , 48, pp. S82	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)

33	SUGANO, H., MATSUMOTO, T., MIYAKE, K., WATANABE, A., NARISAWA, S., MILLÁN, J.L., FUKUNAGA, Y. and SHIMADA, T., 2011. Fetal gene therapy for lethal murine hypophosphatasia. <i>Molecular Therapy</i> , 19, pp. S174	Tierstudie
34	MATSUMOTO, T., MIYAKE, K., MIYAKE, N., ORIMO, H., NARISAWA, S., MILLÁN, J., FUKUNAGA, Y. and SHIMADA, T., 2011. Successful treatment of hypophosphatasia model mice by a single intramuscular injection of AAV type 8 vector expressing tissue-nonspecific alkaline phosphatase. <i>Molecular Therapy</i> , 19, pp. S176	Tierstudie
35	RAUCH, F., GREENBERG, C., WHYTE, M., LANDY, H., TRAVERS, R. and GLORIEUX, F., 2011. The bone tissue defect in children with hypophosphatasia: Histomorphometric study. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 26	Keine Wirksamkeits- / Sicherheitsstudie
36	WHYTE, M.P., MADSON, K.L., REEVES, A.L., WENKERT, D., GREENBERG, C.R., KREHER, N., LANDY, H., RAUCH, F. and GLORIEUX, F., 2011. Hypophosphatasia (HPP): Iliac crest histomorphometry of affected children given subcutaneous enzyme replacement therapy, ENB-0040. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 26	Keine Wirksamkeits- / Sicherheitsstudie
37	WHYTE, M.P., GREENBERG, C.R., WENKERT, D., MCALISTER, W.H., MADSON, K.L., REEVES, A.L., MACK, K.E., BOURRIER, L., MHANNI, A., SKRINAR, A.M. and LANDY, H., 2010. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy for affected children using bone-targeted, tissue-nonspecific alkaline phosphatase. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> , 74, pp. 1-2	"DUPLICATE" oder "ENCORE" Abstract mit keinen zusätzlichen / neuen Daten (Studie ENB-006-09)
38	RODRIGUEZ, M.E., BOBER, M.B., HEINLE, R., ZAMORA, A., ROGERS, K., DAVEY, L., LI PUMA, A., LOCKE, R., SHAFFER, T. and CHIDEKEL, A., 2010. Changes in thoracic cage and lung mechanics secondary to hypophosphatasia and human recombinant enzyme replacement therapy. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 181(1),.	Fallstudie
39	MATSUMOTO, T., YAMAMOTO, S., ORIMO, H., MYAKE, K., MYAKE, N., NARISAWA, S., MILLÁN, J.L., FUKUNAGA, Y. and SHIMADA, T., 2010. AAV vector mediated enzyme replacement therapy of hypophosphatasia (HPP) model mice. <i>Molecular Therapy</i> , 18, pp. S265-S266	Tierstudie
40	MCALISTER, W.H., WHYTE, M.P., WENKERT, D., GREENBERG, C., SALMAN, N. and LANDY, H., 2010. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia for treatment of a life-threatening disease using bone-targeted human recombinant tissue non-specific alkaline phosphatase. <i>Pediatric radiology</i> , 40(4), pp. 632-633	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)
41	WHYTE, M., 2010. Therapeutic targeting to bone: Enzyme replacement treatment for hypophosphatasia. <i>Bone</i> , 46, pp. S13	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)

42	WHYTE, M.P., GREENBERG, C.R., WENKERT, D., MCALISTER, W.H., MADSON, K.L., REEVES, A.L., MACK, K.E., BOURRIER, L., MAYHEW, J.E., SKRINAR, A.M. and LANDY, H., 2010. Hypophosphatasia (HPP) in children: Enzyme replacement therapy (EzRT) using bone-targeted, tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP). <i>Annals of Neurology</i> , 68, pp. S70	"DUPLICATE" oder "ENCORE" Abstract mit keinen zusätzlichen / neuen Daten (Studie ENB-006-09)
43	WHYTE, M., GREENBERG, C.R., WENKERT, D., MCALISTER, W.H., MADSON, K.L., REEVES, A.L., MACK, K.E., BOURRIER, L., SKRINAR, A.M. and LANDY, H., 2010. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy for children using bone-targeted, tissue-nonspecific alkaline phosphatase. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 25, pp. S5	"DUPLICATE" oder "ENCORE" Abstract mit keinen zusätzlichen / neuen Daten (Studie ENB-006-09)
44	STANCIU, I., MUMM, S., WHYTE, M.P. and SHAKER, J.L., 2010. Treatment with teriparatide of a persisting metatarsal stress fracture in a woman with hypophosphatasia. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 25, pp. S503	Fallstudie
45	KANG, T.S. and STEVENS, R.C., 2009. Structural aspects of therapeutic enzymes to treat metabolic disorders. <i>Human mutation</i> , 30(12), pp. 1591-1610	Mechanistische Studie, keine Wirksamkeit / Sicherheit
46	GREENBERG, C.R., MHANNI, A., CATTE, D., KISHNANI, P., WEBER, T., MCGINN, M., CRAIG, S., SALMAN, N., HAMDAN, M., MCALISTAIR, W., LANDY, H. and WHYTE, M.P., 2009. Interim results of adults and infants with hypophosphatasia treated with bone -targetted human recombinant alkaline phosphatase ENB-0040. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 98(1-2), pp. 7	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)
47	YAMAMOTO, S., ORIMO, H., MATSUMOTO, T., NARISAWA, S., MILLAN, J. and SHIMADA, T., 2009. Lentivirus mediated neonatal gene therapy for severe infantile hypophosphatasia. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 98(1-2), pp. 7	Tierstudie
48	WHYTE, M.P., LANDY, H., EDGAR, T., WEBER, T., KISHNANI, P., WENKERT, D., MCALISTER, W.H., BAUER, M.L., VAN SICKLE, B.J., SALMAN, N., HAMDAN, M. and ROCKMAN-GREENBERGI, C., 2009. ENB-0040, a bone-targeted human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) fusion protein, in the treatment of infants and adults with hypophosphatasia. <i>Bone</i> , 45, pp. S57	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)
49	MILLAN, J.L., LEMIRE, I., NARISAWA, S., LOISEL, T.P., BOILEAU, G., LEONARD, P., MCKEE, M.D., CRINE, P. and WHYTE, M.P., 2009. Enzyme replacement therapy (ERT) for murine hypophosphatasia. <i>Bone</i> , 44, pp. S52	Tierstudie
50	WHYTE, M.P., GREENBERG, C.R., EDGAR, T., VAN SICKLE, B.J., HAMDAN, M., SALMAN, N.J. and BOBER, M.B., 2009. Hypophosphatasia: Treatment of life-threatening disease using bone-targeted human recombinant tissue non-specific alkaline phosphatase. <i>Arthritis and Rheumatism</i> , 60, pp. 877	Konferenz Abstract, ging dem Whyte et al. NEJM 2012-Paper voraus (Studie ENB-002-08)

51	MILLÁN, J.L., NARISAWA, S., LEMIRE, I., LOISEL, T.P., BOILEAU, G., LEONARD, P., GRAMATIKOVA, S., TERKELTAUB, R., CAMACHO, N.P., MCKEE, M.D., CRINE, P. and WHYTE, M.P., 2008. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 23(6), pp. 777-787	Tierstudie
52	WENINGER, M., STINSON, R.A., PLENK JR., H., BOCK, P. and POLLAK, A., 1989. Biochemical and morphological effects of human hepatic alkaline phosphatase in a neonate with hypophosphatasia. <i>Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement</i> , 78(360), pp. 154-160	Fallstudie
53	WHYTE, M.P., MAGILL, H.L., FALLON, M.D. and HERROD, H.G., 1986. Infantile hypophosphatasia: Normalization of circulating bone alkaline phosphatase activity followed by skeletal remineralization. <i>Journal of Pediatrics</i> , 108(1), pp. 82-88	Fallstudie
54	WHYTE, M.P., MCALISTER, W.H. and PATTON, L.S., 1984. Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: Results in three additional patients. <i>Journal of Pediatrics</i> , 105(6), pp. 926-933	Kein Asfotase alfa, nicht zutreffend, n = 3
55	WHYTE, M.P., VALDES JR., R., RYAN, L.M. and MCALISTER, W.H., 1982. Infantile hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease. <i>Journal of Pediatrics</i> , 101(3), pp. 379-386	Kein Asfotase alfa, nicht relevant, Fallbericht
56	SCHALIN-JÄNTTI, C., VÄLIMÄKI, M. and MORNET, E., 2010. PTH treatment in adult hypophosphatasia: Significant increase in S-AP, improvement of pain and fracture healing in two siblings with ALPL gene mutations G339R and E191K. <i>Endocrine Abstracts</i> , 22, pp. P119	HPP im Erwachsenenalter
<i>Medline</i>		
57	KOSNIK-INFINGER, L., GENDRON, C., GORDON, C.B., PAN, B.S., VAN AALST, J.,A. and VOGEL, T.W., 2015. Enzyme replacement therapy for congenital hypophosphatasia allows for surgical treatment of related complex craniosynostosis: a case series. <i>Neurosurgical focus</i> , 38(5), pp. E10	Konferenz Abstract, Fokus auf Operationen für komplexe Kraniosynostose
58	NARISAWA, S., 2015. Genetically Modified Mice for Studying TNAP Function. <i>Sub-cellular biochemistry</i> , 76, pp. 45-57	Tierstudie
59	HOFMANN, C., JAKOB, F., SEEFRIED, L., MENTRUP, B., GRASER, S., PLOTKIN, H., GIRSCHICK, H.J. and LIESE, J., 2015. Recombinant Enzyme Replacement Therapy in Hypophosphatasia. <i>Sub-cellular biochemistry</i> , 76, pp. 323-41	Nur allgemeine Übersichtsarbeit – keine neuen Daten
<i>Cochrane</i>		

60	Westfechtel, A, Tüschchen T, Otten A and Wolf H. [Hypophosphatemic rickets in premature infants weighing less than 1500 grams on oral and parenteral feeding]. <i>Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde</i> , 1984;132(4):212	Abstract nicht relevant
61	NIHR Horizon Scanning Centre. Asfotase alfa for hypophosphatasia. November 2013. Available at: http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/asfotase-alfa-for-hypophosphatasia/	Nur allgemeine Übersichtsarbeit

Anmerkung: 20 Duplikate, die sich aus der Suche innerhalb der Datenbanken Embase und Medline ergeben haben, wurden entfernt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-C1 aufgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-C1 aufgeführt.

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.	Register-nummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00739505	A Multicenter, Open-Label, Dose Escalating Study of the Safety, Tolerability and Pharmacology of Human Recombinant Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase Fusion Protein asfotase alfa in Adults With Hypophosphatasia (HPP). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00739505?term=asfotase+alfa&rank=1	Ausschließlich erwachsene HPP-Patienten
2	NCT02456038	A multicenter study of the safety and efficacy of asfotase alfa (ALXN1215) (Human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in patients with hypophosphatasia (HPP). Study details available at ClinicalTrials.gov first on 26 March 2015: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456038?term=nct02456038&rank=1	Keine Daten verfügbar
3	NCT02496689	An open-label, multi-center, Expanded access programme for asfotase alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) treatment for patients with infantile- or juvenile-onset hypophosphatasia (HPP). Study details available at ClinicalTrials.gov first on 8 July 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496689?term=NCT02496689&rank=1	Keine Daten verfügbar. Studie hat noch nicht begonnen.
4	NCT00894075	Single-Center, Case-Control Study of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) for Treatment of Hypophosphatasia in Children. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00894075?term=asfotase+alfa&rank=10	Studie abgebrochen, bevor Patienten eingeschrieben waren.
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
5	JPRN-UMIN000014816	A multicenter study of the safety and efficacy of asfotase alfa (ALXN1215) (Human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in patients with hypophosphatasia (HPP). Study details available at the International ClinicalTrials Registry Platform: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014816 [This is also Study NCT02456038 on ClinicalTrials.gov]	Keine Daten verfügbar
6	NCT00739505	Safety study of human recombinant tissue non-specific alkaline phosphatase fusion protein asfotase alfa in adults with hypophosphatasia (HPP)	Ausschließlich erwachsene HPP-Patienten

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 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. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 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 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENB-009-10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von Asfotase alfa bei HPP-Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren.
Methoden		
3	Studiendesign	Studie ENB-009-10 ist eine laufende internationale, multizentrische, offene, gleichzeitige Kontrollstudie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von Asfotase alfa, einer auf die Knochen ausgerichteten, humanen rekombinanten Enzymersatztherapie mit heranwachsenden und erwachsenen Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren mit infantiler, juveniler oder Alters-HPP (abhängig vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose).
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, für die ersten 24 Wochen 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	<p>Im Hinblick auf den Stichtag des vorliegenden Studienberichts wurde der ursprüngliche Prüfplan fünfmal geändert. Die Änderungen der Studienmethodik werden in Abschnitt 9.8 des Studienberichts ENB-009-10 ausführlich dargestellt. Ausgewählte Änderungen der Einschluss-/Ausschlusskriterien, Dosierung und Studienendpunkte werden nachstehend dargestellt.</p> <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. Mineralisationsstörungen) eignen (Änderung 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 Pharmakologie von Asfotase alfa (Änderung 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 (Änderung 2) Der Ausschlussgrund hinsichtlich der Verwendung von Bisphosphonat wurde abgeändert, um Patienten die Aufnahme in die Studie zu ermöglichen, die innerhalb der vergangenen 2 Jahre keine Bisphosphonate verwendet hatten, unter der Maßgabe, dass sich ihre Bewertungen der Knochenresorptionsmarker im normalen Bereich befanden oder erhöhte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Werte aufwiesen (Änderung 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Spontanurinprobe einzuholen ist (Änderung 2) • Die Definition von IARs (infusionsbedingte 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 IARs wurde von 48 Stunden auf 24 Stunden nach der erstmaligen Kenntnisnahme durch das Prüfzentrum geändert. Außerdem wurden ISRs (Lokalreaktionen 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 (Änderung 2) • „Ernährungsbewertung“ wurde von einer Sicherheitsbewertung zu einer „sonstigen“ Studienevaluierung geändert. Diese Maßnahme dient in erster Linie zur Beurteilung der Kalorien- und Kalziumzufuhr im Vergleich mit den Wachstumsparametern (Änderung 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 Asfotase alfa (3,5 mg/kg/Woche) erhalten, wurde hinzugefügt (Änderung 3) • Ein Textabschnitt, der den Übergang der Patienten in der Gruppe ohne Behandlung zur aktiven Behandlung darstellt, wurde hinzugefügt. Patienten aus dieser Gruppe wurden zu Beginn der Verlängerungsphase in der Injektion von Asfotase alfa geschult (Änderung 3) • In Woche 72 wurde eine zusätzliche transiliakale Knochenbiopsie hinzugefügt. Zusätzliche Bewertungen, einschließlich skelettaler Röntgenbilder, Zahnverlust, Panorex-Aufnahmen, DEXA-Bewertungen, 6-Minuten-Gehtest (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 (Änderung 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anzugeben (Änderung 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Studienziel, in dem eine Knochenbiopsie auf Anzeichen einer Osteomalazie hin untersucht wurde, wurde zu einem sekundären Endpunkt verschoben. 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 höchstwahrscheinlich keinen Therapieeffekt haben würde. Während eine Biopsie an AA-Patienten selbst nach Ablauf von 12 Monaten durchgeführt wurde, unterzeichneten Kontrollpatienten eine Einverständniserklärung, die es ihnen ermöglichte, bereits nach 6 Monaten eine Behandlung zu empfangen. In Ermangelung einer Kontrolle der Osteomalazie nach 12 Monaten wurde sie zu keinem primären Endpunkt (Änderung 4) • Die Reduktionen von PPI und PLP wurden von den sekundären zu den primären Studienzielen verschoben (Änderung 4) • Wirksamkeit, PK, PD, Sicherheit und weitere Evaluierungen wurden aktualisiert, um mit den überarbeiteten Zielen in der aktuellen Prüfplanänderung übereinzustimmen (Änderung 4) • Der Text zur Dosiseinstellung wurde aktualisiert, um Flexibilität und Sicherheit zu erhöhen. Dies ermöglicht während der Studie jederzeit Dosiseinstellungen mit Input durch den klinischen Monitor (Änderung 4) • Nach den ersten sechs Monaten der Verlängerungsphase wurde die Dosierung von Asfotase alfa auf 1 mg/kg/Tag, zu verabreichen an 6 Tagen/Woche, erhöht. Eine Begründung für diese Anpassung wurde ebenfalls angegeben: Die erwachsenen Patienten verabreichte Höchstdosis war vergleichbar mit der niedrigsten juvenilen Patienten verabreichten Dosis, die Alltagswirksamkeit gezeigt hatte. Als Folge dieser Änderung wurde die Tageshöchstdosis auf 80 mg/Tag angepasst (Änderung 5) • Die HOST-Umfrage wurde beim Besuch zur Voruntersuchung durchgeführt. Ihr Zweck war die Bewertung der HPP-bezogenen Krankheitsgeschichte, der Ressourcennutzung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Schritt stellt eine Abweichung vom Prüfplan dar, der die Durchführung der HIPS-Umfrage vorsieht. Die Analyse dieser Daten wurde bis zur Verfügbarkeit des abschließenden Studienberichts zurückgestellt; daher werden in diesem Zwischenbericht keine Daten präsentiert (sonstige Änderungen) • Analysen zur Sicherheitspopulation richten sich nach tatsächlich empfangener Behandlung, nicht nach randomisierter Behandlung (Änderungen in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geplanter Analyse)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HIPS-Umfrage zur Krankheitsbelastung wurde bei der Voruntersuchung nicht durchgeführt. Stattdessen wurde die HOST-Umfrage durchgeführt. In diesem Zwischenbericht sind keine Analysen oder Auflistungen der oben erwähnten Umfragen enthalten (Änderungen in geplanter Analyse)
4	Probanden / Patienten	<p>22 heranwachsende und erwachsene Patienten mit HPP wurden für die Aufnahme in die Studie vorgesehen und randomisiert auf eine der drei Behandlungsgruppen verteilt. Es kam zur Aufnahme von 19 Patienten in drei Prüfzentren. Alle 19 Patienten (100,0 %) wurden in die Gesamtgruppe und die Sicherheitspopulation aufgenommen; 17 Patienten wurden in die Population gemäß Prüfplanvorgaben aufgenommen. Zum Zeitpunkt dieses Zwischenberichts hatten alle 19 Patienten die primäre Behandlungsphase und mindestens 48 Behandlungswochen der Verlängerungsphase abgeschlossen; 13 Patienten (alle bis auf die Patienten aus der unbehandelten Kontrollgruppe in der PTP) hatten mindestens 96 Behandlungswochen in der Verlängerungsphase abgeschlossen. In diese 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></p> <p>Um für die Studie ENB-009-10 zugelassen zu werden, mussten die Patienten den folgenden Kriterien entsprechen:</p> <p>Vor Beginn der Studienverfahren hatten die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter eine schriftliche Einverständniserklärung vorzulegen</p> <p>Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten 13 Jahre alt oder älter und 65 Jahre alt oder jünger sein</p> <p>Gebärfähige Patientinnen und geschlechtsreife männliche Patienten hatten der Verwendung einer medizinisch zulässigen Verhütungsmethode zuzustimmen; zu Zwecken dieser Studie wurden weibliche Patienten als „nicht gebärfähig“ bezeichnet, sofern sie chirurgisch sterilisiert wurden (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).</p> <p>Die Patienten mussten über eine feststehende HPP-Diagnose verfügen, mit folgenden Indikationen:</p> <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 <p>Patienten müssen bei Knochenbiopsie Osteomalazie mit einem MLT-Z-Score von +2 oder mehr gehabt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben (sofern zutreffend wurden Ergebnisse aus Studie ENB-001-08 verwendet)</p> <p>Die Patienten mussten gewillt sein, die Studienverfahren und den Besuchsplan zu befolgen und einzuhalten</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Sofern Patienten einem oder mehreren der folgenden Ausschlusskriterien entsprachen, wurden sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <p>Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>Vorgeschichte der Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin</p> <p>SerumKalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau</p> <p>Serum-25-OH-Vitamin-D unter 20 ng/ml</p> <p>Serumkreatinin- oder Parathormonspiegel (PTH) über Normalniveau</p> <p>Erkrankungen, schwere interkurrente Erkrankungen oder sonstige berücksichtigungswürdige Umstände, die die Studienkomplianz laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört haben könnten, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Nachbetreuungsaktivitäten</p> <p>Orthopädische chirurgische Eingriffe im Zeitraum von 12 Monaten vor Studienbeitritt, die sich auf die Fähigkeit zur Durchführung funktioneller Bewertungen der Studie ausgewirkt haben könnten</p> <p>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, müssen die Seren der Knochenresorptionsmarker C-Telopeptid und Urin-N-Telopeptid oder Urin-Dexoxypyridinolin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen</p> <p>Behandlung mit PTH innerhalb des Zeitraumes von 6 Monaten vor Beginn der AA-Verabreichung</p> <p>Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studienantritt</p> <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 Untersuchung zu wiederholen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>In Studie ENB-009-10 wurden insgesamt 19 Patienten in 3 klinische Prüfzentren aufgenommen (zwei davon in den USA, eins in Kanada). Die drei klinischen Prüfzentren:</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	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<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> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tägliche Subkutaninjektionen von 0,3 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche) Tägliche Subkutaninjektionen von 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) Keine Behandlung (z. B. unbehandelte Kontrollgruppe) <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 Asfotase alfa wurde während des Studierstbesuchs vorbereitet und verabreicht. Darüber hinaus wurde Asfotase alfa bei jedem Studienbesuch im Prüfzentrum vorbereitet und verabreicht. Ausnahme war Woche 45 der ETP (verlängerte Behandlungsphase), da hier die Bewertungen 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 Asfotase alfa vorbereitet und zu Hause entweder vom Patienten oder vom Bevollmächtigten verabreicht. Beim Studierstbesuch 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 Asfotase-alfa-Präparate und Injektionen eingewiesen. Die Injektionsstellen für alle mit Asfotase-alfa behandelten Patienten rotierten und wurden sorgfältig auf Anzeichen potenzieller Reaktionen hin überwacht.</p> <p>In den ersten vier Wochen der Subkutaninjektionen für Zuhause war ein/e Hauspfleger/in zugegen, 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 wurde für adäquat befunden, wurde die Aufsicht durch den/die Hauspfleger/in eingestellt. Traten in den ersten vier Wochen der AA-Verabreichung IARs auf, wurde die Beaufsichtigung durch den/die Hauspfleger/in um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis zu acht Zusatzwochen verlängert (bis Woche 12 der PTP bei mit Asfotase alfa behandelten Patienten und bis Woche 36 der ETP bei Patienten in der unbehandelten 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> <p>Wie vorstehend erwähnt wurden die Patienten im Rahmen der 24-wöchigen PTP zunächst randomisiert auf eine von zwei AA-Behandlungsgruppen und eine unbehandelte Kontrollgruppe verteilt. Nach der 24-wöchigen PTP wurde allen Patienten (nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor der Studie und vorausgesetzt, sie wiesen keine verminderte PPI-Konzentration auf), einschließlich der unbehandelten Kontrollpatienten, für den 24-wöchigen Zeitraum der ETP zunächst eine wöchentlich siebenmalige Verabreichung von 0,5 mg/kg 7 (3,5 mg/kg/Woche), später dann für einen Zeitraum von ca. 48 Wochen oder bis zur Erteilung der Marktzulassung für das Studienpräparat die wöchentlich sechsmalige Verabreichung von 1 mg/kg (6 mg/kg/Woche) verordnet. Alle Dosierungsänderungen in der ETP wurden zum Zeitpunkt der Genehmigung der Änderungen in den Prüfbüros für individuelle Patienten durchgeführt.</p>
6	Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsmessungen umfassen auch Veränderungen der Plasma-PPI- und PLP-Spiegel, Knochenbiopsieergebnisse, Ergebnisse von 6-Minuten-Gehtests, DEXA-Ergebnisse, Wachstumsmessungen (nur bei heranwachsenden Patienten, einschließlich Tanner-Klassifikation), zusätzliche Bewertungen der motorischen Funktionen, Muskelstärke, Behinderung und Schmerzen (gemessen mit BOT-2, HHD, LEFS und BPI-SF), Lungenfunktion (d. h. FVK), Zahnuntersuchungen (d. h. Zahnverlust) und Skelettanomalien (d. h. skeletale Röntgenbilder) über einen längeren Zeitraum hinweg.</p>
6a	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>Gesamtstudienziele sind die Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von Asfotase alfa bei heranwachsenden und erwachsenen Patienten mit HPP. Bei den nachstehend dargestellten Zielen handelte es sich um die im Prüfplan vorgegebenen Ziele (bis einschließlich Änderung 5). Änderungen der geplanten Ziele, die im vorliegenden Zwischenbericht zu untersuchen sind, werden in Abschnitt 9.8 dargestellt.</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>Es folgen die primären Studienziele der Studie ENB-009-10:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluierung der Wirkung von Asfotase alfa auf den Rückgang von Plasma-PPI und Plasma-PLP 2. Bewertung der Verträglichkeit täglicher Subkutaninjektionen von Asfotase alfa <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Beurteilung der Wirkung von Asfotase alfa auf folgende Aspekte:</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 Dual-Röntgen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Absorptiometrie (DEXA)</p> <p>3. Veränderung des Gehvermögens, gemessen mit 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</p> <p><u>Explorative Ziele</u></p> <p>Zwecks Bewertung oder Evaluierungen des Effekts von Asfotase alfa auf folgende Aspekte:</p> <p>2. Veränderung HPP-bezogener Skelettanomalien, erfasst mit skelettalen Röntgenbildern</p> <p>Veränderung der Muskelkraft, gemessen mit tragbarem Dynamometrie-Gerät (HHD)</p> <p>Veränderung der grobmotorischen Funktionen, gemessen mit einer modifizierten Version des Bruininks-Oseretsky-Tests der motorischen Fähigkeiten – 2. Ausgabe (BOT-2)</p> <p>Veränderung der funktionellen Behinderung gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit der Funktionsskala für die untere Extremität (LEFS)</p> <p>Veränderung der Schmerzintensität gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Fragebogens zur Schmerzintensität (BPI-SF)</p> <p>Veränderung der Lungenfunktion, gemessen durch forcierte Vitalkapazität (FVK), unter Verwendung einer Lungenfunktionsprüfung (LFP) mithilfe standardmäßiger Spirometrie</p> <p>Zähnezahl</p> <p>Wachstum (gemessen an Körpergröße, Armspannweite und Körpergewicht), nur heranwachsende Patienten</p> <p>Krankheitsbelastung, gemessen mit der „Patientenumfrage zur HPP-Auswirkung“ (HIPS), Version 2.0 (nur bei Besuch zur Voruntersuchung durchgeführt) [HINWEIS: Anstelle von HIPS wurde die HOST-Umfrage (Telefonische Studie zu den Entwicklungsergebnissen von Hypophosphatasie) durchgeführt].</p> <p>Unterschiede der zwei AA-Dosen im Hinblick auf die Entwicklungsergebnisse von Sicherheit, Wirksamkeit, PK und Pharmakodynamik (PD)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es folgen die Veränderungen:</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 Asfotase alfa. 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. In Woche 72 wurde eine zusätzliche transiliakale Knochenbiopsie hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzliche Bewertungen, einschließlich skelettaler Röntgenbilder, Zahnverlust, Panorex-Aufnahmen, DEXA-Bewertungen, 6-Minuten-Gehtest (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.</p> <p>4. Das primäre Studienziel, in dem eine Knochenbiopsie auf Anzeichen einer Osteomalazie hin untersucht wurde, wurde zu einem sekundären Endpunkt verschoben. 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 selbst nach Ablauf von 12 Monaten durchgeführt wurde, unterzeichneten Kontrollpatienten eine Einverständniserklärung, die es ihnen ermöglichte, bereits nach 6 Monaten eine Behandlung zu empfangen. In Ermangelung einer Kontrolle der Osteomalazie nach 12 Monaten wurde sie zu keinem primären Endpunkt.</p> <p>5. Die Reduktionen von PPI und PLP wurden von den sekundären zu den primären Studienzielen verschoben.</p> <p>Für weiterführende Informationen s. Abschnitt 9.8 des Studienberichts ENB-009-10.</p>
7	Fallzahl	Bei der Voruntersuchung wurden 22 Patienten untersucht, davon wurden 19 zur Teilnahme an der Studie ausgewählt
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Probengröße der Studie von 19 Patienten 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 Asfotase alfa randomisiert (7 randomisiert für Verabreichung von 0,3 mg/kg und 6 randomisiert für Verabreichung von 0,5 mg/kg). 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 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Derartige Kriterien waren nicht vorgesehen und wurden auch im SAP nicht geplant.

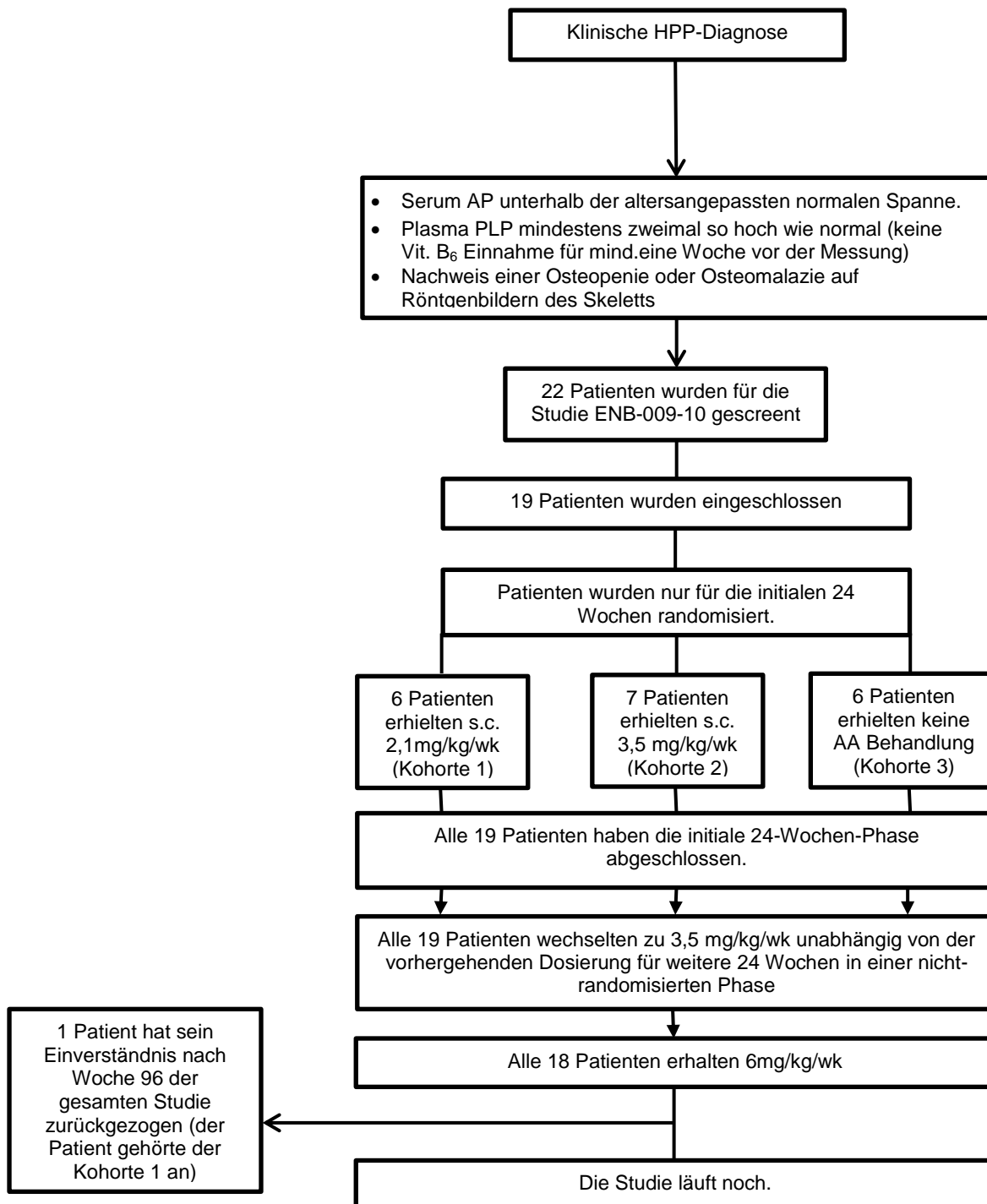
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung wurde von Drittanbieter Premier Research (Philadelphia, PA) durchgeführt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Neunzehn (19) heranwachsende und erwachsene Personen, die den Auswahlkriterien der Studie entsprachen, wurden randomisiert auf eine der in Abschnitt 9.4.1 des Studienberichts (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 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.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	S. Antwort in Feld 9.
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 von 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 Asfotase alfa 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 Asfotase alfa verabreicht wurde oder sie sich in der Kontrollgruppe befanden. In der Studie wurde kein Placebo eingesetzt. Als der primäre Wirksamkeitseindpunkt zur Berücksichtigung der Substratreduktionen (PLP und PPI, Änderung 4) geändert wurde, verlangte der Sponsor von den Laboratorien, die die Probenuntersuchung durchführen, den Sponsor im Hinblick auf die Testergebnisse – mit Ausnahme der Ergebnisse zur Bestätigung der Eignung für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Asfotase alfa verabreicht.
12	Statistische Methoden	<p>Die Populationen für die Analyse umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtgruppe (FA) – umfasst alle randomisierten Patienten; ursprünglich sollten die Patienten anhand der verabreichten Behandlung untersucht werden, für die sie randomisiert wurden, in Wirklichkeit wurde jedoch allen Patienten die Behandlung verabreicht, für die sie randomisiert wurden. • Population gemäß Prüfplanvorgaben (PP) – umfasst alle Patienten, denen Asfotase alfa 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 – 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. Die Patienten sollten anhand der Behandlung analysiert werden, die sie tatsächlich empfangen. In Wirklichkeit jedoch empfangen alle Patienten die Behandlung, für die sie randomisiert wurden. <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Die primären Wirksamkeitsanalysen überprüften den pharmakodynamischen Effekt von Asfotase alfa auf die gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP). 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 Asfotase alfa zugeteilten 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 Asfotase alfa (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 wurde im Vergleich mit der Kontrollgruppe in jeder AA-Gruppe wiederholt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheitsanalysen:</u> Alle Sicherheitsanalysen wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse und Veränderungen der klinischen Laborparameter (einschließlich Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, EKG-Parameter, ärztliche Untersuchungen, Funduskopie, Nierenultraschall und ADA-Messungen (Antikörper gegen Medikamente) evaluiert. Die Sicherheitsergebnisse wurden zusammengefasst und in Auflistungen präsentiert.</p> <p><u>Probengröße:</u> 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 Asfotase alfa randomisiert (7 randomisiert für Verabreichung von 0,3 mg/kg und 6 randomisiert für Verabreichung von 0,5 mg/kg). 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>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Effekte von Asfotase alfa auf heranwachsende und erwachsene Patienten zu bewerten, war die Patientenpopulation nach ihrem Alter aufgeteilt (Patienten ≥ 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 Prüfzentren 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 Asfotase alfa unterzogen. Seit dem Stichtag der Analyse (29. Januar 2013) hat ein Patient (5,3 %) die Studie verlassen; ein anderer Patient hat nach Woche 96 sein Einverständnis widerrufen. Außerdem wechselte ein Patient (009 01 05, Kontrollgruppe) während der Studie in ein anderes Prüfzentrum über (von Prüfzentrum 01, Kanada, nach Prüfzentrum 02, USA); dieser Wechsel hatte keine signifikanten Implikationen im Hinblick auf die Teilnahme des Patienten an der Studie.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Bei der ursprünglichen Aufnahme in die Studie wurden 19 Patienten randomisiert einer von 3 Gruppen zur Behandlung in der PTP zugewiesen: 1. Tägliche Subkutaninjektionen von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	0,3 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche) (6 Patienten) 2. Tägliche Subkutaninjektionen von 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) (7 Patienten) 3. Keine Behandlung (z. B. unbehandelte 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; RKS-Zeitraum) kam es zu keinem Verlust oder Ausschluss von Patienten. Ein Patient widerrief in Woche 96 der Therapie (nicht RKS-Zeitraum der Studie) sein Einverständnis.
14	Aufnahme / Rekrutierung	S. nachstehendes Flussdiagramm
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	S. nachstehendes Flussdiagramm
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft derzeit noch
a: nach CONSORT 2010.		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Die primären Wirksamkeitsanalysen überprüften den pharmakodynamischen Effekt von Asfotase alfa auf die gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP). 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 Asfotase alfa zugeteilten 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 Asfotase alfa (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-Behandlungskohorten und der Kontrollgruppe.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Generell werden für jede quantitative Variable deskriptive Statistiken angegeben (N; gemittelte, mediane und Standardabweichung; Minimum und Maximum). Für jede qualitative Variable werden Frequenzen und Prozentwerte angegeben.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden in Auflistungen dargestellt; konkrete Auflistungen werden im vorliegenden Dokument nur erwähnt, sofern das Ergebnis nicht in Tabellenform präsentiert wird oder weiterer Klärungsbedarf besteht.</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; AP; alkalische Phosphatase; s.c.: subkutan.

Quelle: ENB-009-10 CSR.

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 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Studie: ENB-002-08/ENB-003-08

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ENB-002-08/ENB-003-08 Protocol (93)	
ENB-002-08/ENB-003-08 Statistical Analysis Plan (93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan. (93)	
ENB-002-08/ENB-003-08 Clinical Study Report(101)	ENB-002-08/ENB-003-08 CSR
Module 2.7.3 Report(93)	
Responses to EMA questions - Questions 127, 166, 167, 178. (93)	

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:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert war. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten dieser Studie wurden mit Patienten der Studie ENB-010-10 gepoolt, die zur Bewertung der Überlebensdauer und der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung mit Patienten der historischen Kontrollstudie ENB-011-10 verglichen und standardmäßig nicht chronologisch parallel durchgeführt wurde.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert wurde.

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:

Patienten dieser Studie wurden mit Patienten der Studie ENB-010-10 gepoolt, die zur Bewertung der Überlebensdauer und der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung mit Patienten der historischen Kontrollstudie ENB-011-10 verglichen und standardmäßig nicht chronologisch parallel durchgeführt wurde. Die Diskussion über die Auswirkungen dieser Non-Parallelität auf die Verzerrung der Studienergebnisse und weitere zur Behandlung dieses Punktes durchgeführte Analysen (sowohl vorab geplant, als auch post-hoc) ist unter Studie ENB-011-10 Verzerrungen aufgeführt. Die Vergleichbarkeit der historischen Kontrollpatienten mit den Patienten dieser Studie wird unter Berücksichtigung der für die Prognose relevanten Faktoren für Endpunkte in diesem Abschnitt für die Studie ENB-011-10 diskutiert.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Die Studie verfügt aufgrund der Morbidität der Patienten, die die Nutzung einer Placebo-Kontrolle über einen erweiterten Zeitraum zur Untersuchung der Wirksamkeit des Medikaments ausschließt, über lediglich eine Behandlungsgruppe (Behandlung mit Prüfpräparat). Die Eltern/Erziehungsberechtigten wurden als Ergebnis des Studiendesigns nicht verblindet.
 - Offene Studien erlaubten den Prüfern zudem, sich der potenziellen Risiken wie Reaktionen an der Injektionsstelle, mit systemischen Injektionen verknüpfte Reaktionen oder sonstige mögliche Reaktionen, darunter Hypokalzämie, die mit der Therapie verknüpft sind oder verknüpft sein können, bewusst zu werden. Darüber hinaus waren die Prüfer beauftragt, die Kriterien (in dem Protokoll festgelegt) für die klinische Wirksamkeit des Präparats zu überwachen, um bei nicht feststellbarer Wirksamkeit eine Erhöhung der Dosis für den jeweiligen Patienten vorzuschlagen.
 - Neben der offenen Auslegung der Studie enthielt die im Rahmen der Studie durchgeführte Bewertung der Wirksamkeit (Endpunkte) objektive Bewertungen, die nicht von (dem Wissen) der behandelten Personen oder den Eltern/Erziehungsberechtigten der behandelten Person beeinträchtigt werden konnten:

- TNSALP-Substrate werden in biochemischen Proben gemessen
-

-
- Radiographische Untersuchungen des Skeletts auf HPP Rachitis erfolgen über zentrale Ausleser; Radiologen waren über die Besonderheiten von HPP Rachitis geschult und bezüglich des Besuchs und der vorherigen Untersuchungen des Patienten bzw. den Ergebnissen zweier anderer Ausleser verblindet.
 - Das Wachstum wird mit Hilfe standardmäßiger Wachstumskurven als Bezugspunkt für die Erstellung der als Z-Scores dargestellten Ergebnisse bewertet (CDC Perzentilenkurven für alle Parameter mit Ausnahme der Armlänge und des Brustumfangs, für welche WHO Nennkurven verwendet wurden).
 - Bewertungen des Wachstums (BSID-III) erfolgten von medizinischem Personal (Physiotherapeuten vor Ort) mit Verblindung zu den Untersuchungsergebnissen der vorherigen Besuche des Patienten (nicht jedoch zu der Behandlung) und gemäß den Standardanweisungen für jede der in dem ERNOBIA Pharma User Manual beschriebenen Prüfungen. Die Ergebnisse werden zudem in altersäquivalenten Scores dargestellt
 - Der Zustand der Atemwege ist ebenso wie die zahnärztliche und die Ernährung betreffende Beurteilung ein objektiver Fakt.
-

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Offene Studien erlaubten den behandelten Ärzten zudem, sich der potenziellen Risiken wie Reaktionen an der Injektionsstelle, mit systemischen Injektionen verknüpfte Reaktionen oder sonstige mögliche Reaktionen, darunter Hypokalzämie, bewusst zu werden.
 - Weiteres medizinisches Fachpersonal, Physiotherapeuten, Neurologen, Neurochirurgen, Ophthalmologen, Nephrologen, Radiologen, Pulmologen der Intensivstation und weitere mögliche Fachärzte, die an der Behandlung von Komplikationen bei HPP beteiligt sind oder hieran beteiligt sein können, in der Regel jedoch Mitarbeiter des Krankenhauses, in dem der Patient mit Asfotase alfa behandelt wurde, waren sich der Behandlung bewusst und bei der Beurteilung der Anzeichen und Symptome des Patienten der Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit etwas vorsichtiger, wohl wissend, dass sich der Patient in einer Therapie mit experimenteller Behandlung befand, und begegnen potenziellen Risiken der Therapie, darunter ISRs, IARs, ektopische Verkalkungen usw., mit erhöhter Aufmerksamkeit.
 - Darüber hinaus ist der Input dieser Fachkräfte wichtig zur Beurteilung der Wirksamkeit, um letztlich die Eignung der Dosis für jeden Patienten festzustellen.
-

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Das obere Alter für die Aufnahme in diese Studie liegt bei bis zu 3 Jahren, was die Bewertung der Wirksamkeit des Präparats auf die Überlebensdauer und die Überlebensdauer ohne künstliche Beatmung möglicherweise beeinträchtigt hat. HPP Patienten weisen bis zu einem Alter von 15-18 Monaten ein sehr hohes Sterberisiko auf; nach dieser Altersspanne nimmt das Risiko sehr stark ab. Das Risiko ist in diesem Alter vor allen Dingen auf beeinträchtigte Atemwegsfunktionen zurückzuführen. Trotz allem ist das Sterberisiko auch nach diesem Alter noch vorhanden, hauptsächlich aufgrund von Komplikationen der Kraniosynostose (sofern nicht streng beobachtet oder chirurgisch entfernt). Einige weitere Analysen wurden durchgeführt, um das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in diese Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf zu beobachten (dies wurde als Vergleichsmittel für die gepoolte Analyse verwendet).
 - Die Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten, die für den letzten Zwischenbericht erforderlich war, hat die Analyse der Überlebensdauer möglicherweise negativ beeinträchtigt, da eine Behandlung von 3 Monaten möglicherweise zu kurz war, um die Funktion der Atemwege zu beeinflussen.
 - Eine Gewährleistung, dass optimale Vitamin-D- und Kalzium-Mengen über dietätische Aufnahme benötigt werden, um Optimalbedingungen für die Knochenmineralisierung und somit auch die bestmögliche Wirksamkeit der Asfotase alfa Behandlung sicherzustellen, wird benötigt, sodass niedrige Vitamin D- oder Serum Kalzium-Werte (bei manchen Patienten beobachtet) die Wirksamkeit von Asfotase alfa möglicherweise beeinträchtigt hat.
 - Auswirkungen auf die Präsenz hoher PTH-Werte über einen langen Zeitraum, sofern zutreffend, würden die Wirksamkeit von Asfotase alfa beeinträchtigen. Hohe PTH-Werte über einen längeren Zeitraum steigern die Knochenresorption.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt ohne Bedarf zur Verblindung des Prüfers oder des Patienten, da diese keinerlei Auswirkungen auf diesen Endpunkt haben.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Überleben ohne künstliche Beatmung und Beurteilung der Atemwegsfunktionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist ein objektiver Endpunkt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts: RGI-C & RSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt nicht von dem Wissen des Patienten/der Eltern oder des Prüfers beeinträchtigt, da dieser von einem/mehreren zu der vorherigen Auswertung verblindeten, studienunabhängigen Ausleser/n festgelegt wurde.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Relevanz der Skala bezüglich des primären Ziels der Studie, die Validität und Reliabilität der Skala, die Inter- und Intrarater-Variabilität (für RGI-C), das Ansprechverhalten des Tools und Verblindung der Rater sind allesamt Faktoren, die relevant sind für die Validität der Studienergebnisse. Die Diskussion über jeden dieser Faktoren wurde detailliert in der Antwort zu EMD D120Q 127 zusammengefasst, doch es scheint, dass keiner der Aspekte der Beurteilungsskala sowie das Lesen und Verarbeiten/Analysieren der Daten die Verzerrung einbringen könnten.

Zusammenfassung:

- Die Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Skala wurde unter Berücksichtigung der folgenden Punkte als primärer Endpunkt für klinische Pivotstudien von Asfotase alfa bei pädiatrischen HPP Patienten ausgewählt:
 - Validierte, vorbestehende Skalen zur Beurteilung von Skelettmanifestationen von HPP im Laufe der Zeit waren nicht vorhanden.
 - Die Skala evaluiert die zugrundeliegende Pathophysiologie von HPP (d.h. Knochenmineralisierungsdefekt, manifestiert als Rachitis und andere Pathologien des Skeletts)
 - Sie könnte auf die pädiatrische HPP Population angewandt werden
 - Weitere Beurteilung zur Evaluierung des Knochenmineralisierungsdefekts in HPP wurden in Betracht gezogen (z.B. Knochen-Histomorphometrie, Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DEXA], Rachitis-Schweregradskalen [RSSI]); jedoch traten einige wenige Einschränkungen auf (z.B. klinische Bedeutung der Skala, Durchführbarkeit der Erhebung bei Kindern in diesem Alter usw.)
 - Die RGI-C Skala wurde validiert und die Ergebnisse zeigen, dass eine gute Inter- und Intrarater-Reliabilität mit dem Scoring vorliegt. Die Werte der Intra-Klassen-Korrelation (ICC, engl. intraclass correlation) lagen jeweils bei 0,65 und 0,57 für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB 010-10 kombiniert und die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 und waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$, Zwei-Wege Varianzanalysen mit zuverlässigen Effekten [ANOVA]). Anders ausgedrückt, war die Intrarater-Übereinkunft größer als die durch Zufall erwarteten Ergebnisse.
 - Unter Berücksichtigung, dass die Rater wussten, welcher der Besuche der Ausgangsbesuch war, wurden Unterschiede zwischen Radiologen für die RGI-C Scores mittels der statistischen Methode "Mixed Model Repeated Measures Analysis of Variance" untersucht, wobei der Parameter Besuch die wiederholte Messvariable darstellte. Patienten und Radiologen wurden als Zufallseffekte betrachtet. Für die Analyse traten statistisch signifikante Schwankungen zwischen Besuchen statt, jedoch nicht zwischen Ratern.
 - Die gleichzeitige Validität der RGI-C Skala wird zudem von den Ergebnissen anderer miteinander zusammenhängender Endpunkte als Reflexion der Pathophysiologie von HPP, einschließlich Wachstum, unterstützt. Dies wurde unter der Validierung der Endpunkte weiter besprochen.
 - Die Ergebnisse könnten von lediglich teilweise vorliegenden Röntgenaufnahmen beeinträchtigt werden; bei keinem der Patienten waren die Röntgenaufnahmen jedoch unvollständig, sodass diese Verzerrungsquelle eliminiert ist.
 - Die statistische Evaluation nutzt das Prinzip der zuletzt erhobenen Beobachtung (LOCF, engl.: Last Observation Carried Forward) in RSS und RGI-C Scoring, wobei Daten nach 24 und 48 Wochen durch die letzte vorliegende Beobachtung ersetzt wurden. Dies ist ein vergleichsweise konservativer Weg zur Imputation und kann oftmals zur Unterschätzung der Studienwirksamkeit führen. Weitere Regeln legen konservativere Beurteilungen der Wirksamkeit der Studie nahe:
 - Patienten mit keinen Daten nach Studienbeginn werden ebenfalls als Non-Responder betrachtet, was ebenfalls einer konservativen Methode entspricht, die der Wirksamkeit der Studie nicht förderlich ist.
 - Behandelte Patienten, die noch immer an der Studie teilnehmen und zum Zeitpunkt der Analyse weniger als 6, 12 und 24 Monate Follow-Up erlebten, wurden jeweils von den Analysen in den Wochen 24, 48 und 96 ausgeschlossen.
 - Die Validität von RSS und die Eignung der Verwendung bei HPP werden in derselben Antwort behandelt.
 - Die RSS-Skala wurde entwickelt, um den Schweregrad von nutritiver Rachitis in
-

den Knien und Handgelenken basierend auf dem Grad der metaphysären Auffaserung und Schröpfung und der Proportion der zudem von HPP Rachitis betroffenen Wachstumsfuge zu bewerten. Ergebnisse der Skalvalidierung suggerieren eine hohe Reliabilität und Reproduktivität der Ergebnisse; die Interrater-Korrelation radiographischer Scores betrug 0,84 oder mehr mit einer Intrarater-Korrelation (für insgesamt 4 Rater) von 0,89 oder mehr. (Thacher et al, 2000)

- Dennoch wurde RSS nicht als primärer Endpunkt für klinische Studien von Asfotase alfa verwendet, da hierbei lediglich die eingeschränkten für HPP Rachitis relevanten Befunde bezüglich des Skeletts evaluiert werden (Auffasern und Schröpfen an der Wachstumsfuge). Im Gegensatz dazu evaluiert RGI-C ein breiteres Spektrum an radiographischen Merkmalen von HPP. Die hervorragende Übereinstimmung von RGI-C mit Änderungen der hoch validierten RSS unterstützt die Validität von RGI-C als primären Endpunkt (n=135 Patienten, Pearson Correlation -0,664, p<0,0001).
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: PLP & PPI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver, numerischer Endpunkt mit begründeten altersentsprechenden Normalbereichen (Berichte zur Begründung von für das Alter entsprechenden Normalbereichen können auf Anfrage vorgelegt werden).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: PTH**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern, des behandelnden Arztes oder durch die Analyse

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der komplexen Rolle von PTH in Knochen kann eine verlängerte PTH-Erhöpfung in den Fällen suboptimaler diätetischer Kalziumaufnahme die Wirkung von Asfotase alfa auf den Knochen beeinträchtigen. Gleichwohl diese Analyse nicht formal in dem Bericht der klinischen Studie durchgeführt wurde, wurde sie von der in der Antwort auf Frage 166 (ENA Fragen) aufgeführten Zusammenfassung belegt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Urin-Kalzium/Kreatinin**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Abgeleiteter Wert von zwei anderen Laborwerten, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters

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:

Bei der Begründung dieses Endpunkts wurde auf die Überwachung der Präsenz überschüssigen Kalziums in Urin abgezielt. Dies wird mit den Serum-Kalziumwerten korreliert, die auf die Wirksamkeit der Asfotase alfa Therapie ansprechen. Aufgrund der Präsenz zahlreicher Faktoren, die nicht kontrolliert wurden, wurde das Kalzium-Kreatinin-Verhältnis nicht als pharmakodynamischer Marker sondern vielmehr als Sicherheitsparameter verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zahlreiche Faktoren, einschließlich des Gehalts von Vitamin D in Blut, des Kalziumgehalts in Blut, Muskelmasse und physische Aktivität sowie die Nierenfunktion beeinflussen allesamt das Kalzium-Kreatinin-Verhältnis. Die Vergleichbarkeit von Patienten kann hinsichtlich des Gehalts von Vitamin D und Kalzium in Blut, der Ergänzung durch Nahrungsmittel und der Beitrag von Kreatinin von Muskeln nur schwer auf alle Patienten der Studie ausgelegt werden. Zudem schwankte die Nierenfunktion, da manche Patienten Nephrokalzinose und eine möglicherweise beeinträchtigte Nierenfunktion aufwiesen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Skelettentwicklung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Knochenalter ist der von dem Wissen des Patienten/der Eltern und des behandelten Arztes über die Behandlung unabhängige Endpunkt. Von zentralem Radiologen eingeschätzt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Zahnärztliche Bewertung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt – Anzahl vorhandener oder in dem vorherigen Zeitraum ausgefallener Zähne

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Wachstum: Größe/Höhe und Gewicht (Z-Scores)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters. Z-Scores werden ebenfalls abgeleitet, der objektive Endpunkt wird jedoch nicht von dem Beobachter/der Analyse beeinträchtigt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Physische Aktivität mit Einfluss auf Muskelmasse, Schwierigkeiten bei oraler Nahrungsaufnahme aufgrund von Refluxösophagitis und exzessivem Erbrechen hätten die Gewichtszunahme negativ beeinflusst. . Trotz all dieser Faktoren wurde der starke Einfluss auf die Gewichtszunahme gemäß Messung der Steigerung der Z-Scores beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Motorisch kognitive Entwicklung/Physische Funktionsfähigkeit (BSID-III, PDMS, BOT-2)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt nicht durch das Wissen des Patienten/der Eltern beeinträchtigt, Evaluierung der physischen Funktion wurde jedoch lokal von geschulten Physiotherapeuten durchgeführt:

- Der Test wurde von dem Physiotherapeuten gemäß den in dem ENOBIA Pharma User Manual, Oktober 2009, (auf Anfrage erhältlich) aufgeführten Standardanweisungen für den Test und nach Durchführung der obligatorischen Schulung durch den von ENOBIA befugten Trainer durchgeführt.
- Dem Physiotherapeuten ist die Beurteilung durch die vorherige Untersuchung des Patienten in der Regel nicht bekannt; zudem liegen bei der Durchführung der neuen Untersuchung keinerlei Daten vorheriger Untersuchungen vor.

Scores werden gemäß den Anweisungen des Tools generiert

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Primäre Instrumente zur Ergebnismessung mit standardisierten Administrationsleitfäden, darunter Bayley 3 und PDMS-2, verfügen über standardisierte Administrationsleitfäden, die vorgeben, wo die Administration des Posten beginnt und wo sie endet. Die Quellen der Verzerrung bei Verwendung dieser Tools werden unten diskutiert.

1. Der entwicklungsbedingte Erwerb von Fähigkeiten folgt möglicherweise nicht immer dem in der typischen Entwicklung aufgezeichneten Pfad, weshalb Kindern zuweilen Posten unterhalb der Grundstufe, die sie nicht vervollständigen können, zugute gehalten werden können bzw. Posten oberhalb des Endpunkts, die sie vervollständigen können, nicht zugute gehalten werden sollten. Dies ist nicht der Fall in BOT-2, da alle Posten bei jeder
-

-
- Administration an alle Patienten verteilt wurden. Die Entwicklung von Fähigkeiten wird in Form gesteigerter Qualität und unter Berücksichtigung von Zeitkomponenten dokumentiert.
2. Reifungsverzerrung - Sämtliche Instrumente zur Ergebnismessung enthalten eine evaluative Änderungsmessung, darunter ein Roh-Score und eine diskriminative Messung, die den Vergleich der Funktion mit einer Normstichprobe erlaubt. Standard-Scores werden basierend auf einer Normalverteilung von Scores mit einem gemittelten Wert und mit Standardabweichungen für jeden Score ausgewertet.
 3. Verringertes Ansprechen auf den Test aufgrund eines Boden- oder Deckeneffekts
Insgesamt reduziert das Studiendesign mit fortlaufenden Entwicklungstests von Bayley 3 über PDMS-3 zu BOT-2 die Wahrscheinlichkeit eines Boden- oder Deckeneffekts. Die Richtlinien für den Übergang zwischen den jeweiligen Tests berücksichtigen das Alter des Patienten und die Funktionsstufe. Ein zentrales Scoring überprüft alle Scoring-Unterlagen und legt Vorschläge für entsprechende Übergänge vor. Sofern ausreichende Posten zur Messung der Wirksamkeit des Ansprechens auf PDMS-2 nicht verfügbar sind und demnach ein Deckeneffekt vorhanden sein kann, das Kind das Alter von 72 Monaten jedoch noch nicht erreicht hat, so wird das Kind noch vor Erreichen des empfohlenen Übergangsalter zu BOT-2 übergehen. Hat ein Patient im Gegensatz das Alter von 72 Monaten erreicht, kann jedoch die motorischen Fähigkeiten zur Vervollständigung der Posten von BOT-2 nicht an den Tag legen, so wird der Gebrauch von PDMS-2 verlängert, um einen Bodeneffekt und ein verringertes Ansprechen auf den Test bei BOT-2 zu verhindern.
 4. Bayley 3 Mögliche Überschätzung der Funktion relativ zu einer Normstichprobe.
Die Literatur unterstützt die bei Bayley 3 beobachtete Überschätzung der Funktion sehr junger Kleinkinder relativ zu einer Normstichprobe. Dies beeinträchtigt nicht die Roh-Scores, kann jedoch zu einer Überschätzung der Standard-Scores einschließlich der Prozentwerte zu Beginn führen. Bei jungen Kleinkindern sind viele der Anfangsposten vorrangig auditiv und visuell in den kognitiven und die Feinmotorik betreffenden Subtests. Kleinkinder mit HPP lassen möglicherweise Fähigkeiten in diesen Feldern erkennen. Bei folgenden Bewertungen, nachdem die motorischen Anforderungen aufgrund von Manipulationsanforderungen und dem Bedarf an einem aufrechten Rumpf und Kopf gestiegen sind, sind die Auswirkungen von Einschränkungen durch HPP ausgeprägter und präziser messbar. Dies erlaubt eine präzisere Darstellung der Funktion im Vergleich mit einer Normstichprobe gegenüber der BL-Beurteilung, die manche in HPP vorliegenden Einschränkungen möglicherweise nicht erfassen konnte.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Nutritive Bewertung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Informationen von dem Prüfzentrum an den Studienbesuchen in Form von Gedächtnisinhalten der Eltern durch den Ernährungsberater erhoben. Im Falle von Patienten der Intensivstation werden die Informationen von dem von der Behandlungsstudie unabhängigen Personal bereitgestellt. Verblindung hat keinerlei Auswirkungen auf die erfassten Daten.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Fehlen des Tagebuchs, in dem die exakte Menge und Art der Ernährung des Kindes aufgeführt ist, kann die Genauigkeit der gesammelten Daten beeinträchtigen.

Komorbide Bedingungen, darunter wiederholtes Erbrechen, das oftmals bei HPP Patienten mit Hyperkalzämie beobachtet wird, würde die Genauigkeit der Beurteilung der Ernährung beeinträchtigen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-010-10

Studie: ENB-010-10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ENB-010-10 Protocol . (93)	
ENB-010-10 Statistical Analysis Plan. (93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan. (93)	
ENB-010-10 Clinical Study Report(102)	ENB-010-10 CSR
Module 2.7.3 Report. (93)	
Responses to EMA questions - Questions . (93)	

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:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert wurde; alle Patienten erhielten dieselbe Behandlung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten dieser Studie wurden mit Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 gepoolt, die zur Bewertung der Überlebensdauer und der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung mit Patienten der historischen Kontrollstudie ENB-011-10 verglichen und standardmäßig nicht chronologisch parallel durchgeführt wurde.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da die Studie nicht randomisiert wurde.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten dieser Studie wurden mit Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 gepoolt, die zur Bewertung der Überlebensdauer und der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung mit Patienten der historischen Kontrollstudie ENB-011-10 verglichen und standardmäßig nicht chronologisch parallel durchgeführt wurde. Die Diskussion über die Auswirkungen dieser Non-Parallelität auf die Verzerrung der Studienergebnisse und weitere zur Behandlung dieses Punktes durchgeführte Analysen (sowohl vorab geplant, als auch post-hoc) ist unter Studie ENB-011-10 Verzerrungen aufgeführt. Die Vergleichbarkeit der historischen Kontrollpatienten mit den Patienten dieser Studie wird unter Berücksichtigung der für die Prognose relevanten Faktoren für Endpunkte in diesem Abschnitt für die Studie ENB-011-10 diskutiert.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Die Studie verfügt aufgrund der Morbidität der Patienten, die die Nutzung einer Placebo-Kontrolle über einen erweiterten Zeitraum zur Untersuchung der Wirksamkeit des Medikaments ausschließt, über lediglich eine Behandlungsgruppe (Behandlung mit Prüfpräparat). Die Eltern/Erziehungsberechtigten wurden als Ergebnis des Studiendesigns nicht verblindet.
 - Offene Studien erlaubten den Prüfern zudem, sich der potenziellen Risiken wie Reaktionen an der Injektionsstelle, mit systemischen Injektionen verknüpfte Reaktionen oder sonstige mögliche Reaktionen, darunter Hypokalzämie, die mit der Therapie verknüpft sind oder verknüpft sein können, bewusst zu werden. Darüber hinaus waren die Prüfer beauftragt, die Kriterien (in dem Protokoll festgelegt) für die klinische Wirksamkeit des Präparats zu überwachen, um bei nicht feststellbarer Wirksamkeit eine Erhöhung der Dosis für den jeweiligen Patienten vorzuschlagen.
 - Neben der offenen Auslegung der Studie enthielt die im Rahmen der Studie durchgeführte Bewertung der Wirksamkeit (Endpunkte) objektive Bewertungen, die nicht von (dem Wissen) der behandelten Personen oder den Eltern/Erziehungsberechtigten der behandelten Person beeinträchtigt werden konnten:
 - TNSALP-Substrate werden in biochemischen Proben gemessen
 - Radiographische Untersuchungen des Skeletts auf HPP Rachitis erfolgen über zentrale Ausleser; Radiologen waren über die Besonderheiten von HPP Rachitis geschult und bezüglich des Besuchs und der vorherigen Untersuchungen des Patienten bzw. den
-

Ergebnissen zweier anderer Ausleser verblindet.

- Das Wachstum wird mit Hilfe standardmäßiger Wachstumskurven als Bezugspunkt für die Erstellung der als Z-Scores dargestellten Ergebnisse bewertet (CDC Nennkurven für alle Parameter mit Ausnahme der Armlänge und des Brustumfangs, für welche WHO Nennkurven verwendet wurden).
- Bewertungen des Wachstums (BSID-III) erfolgten von medizinischem Personal (Physiotherapeuten vor Ort) mit Verblindung zu den Untersuchungsergebnissen der vorherigen Besuche des Patienten (nicht jedoch zu der Behandlung) und gemäß den Standardanweisungen für jede der in dem ENOBIA Pharma User Manual beschriebenen Prüfungen. Die Ergebnisse werden zudem in altersäquivalenten Scores dargestellt

Der Zustand der Atemwege ist ebenso wie die zahnärztliche und die Ernährung betreffende Beurteilung ein objektiver Fakt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Offene Studien erlaubten den behandelten Ärzten zudem, sich der potenziellen Risiken wie Reaktionen an der Injektionsstelle, mit systemischen Injektionen verknüpfte Reaktionen oder sonstige mögliche Reaktionen, darunter Hypokalzämie, bewusst zu werden.
 - Weiteres medizinisches Fachpersonal, Physiotherapeuten, Neurologen, Neurochirurgen, Ophthalmologen, Nephrologen, Radiologen, Pulmologen der Intensivstation und weitere mögliche Fachärzte, die an der Behandlung von Komplikationen bei HPP beteiligt sind oder hieran beteiligt sein können, in der Regel jedoch Mitarbeiter des Krankenhauses, in dem der Patient mit Asfotase alfa behandelt wurde, waren sich der Behandlung bewusst und bei der Beurteilung der Anzeichen und Symptome des Patienten der Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit etwas vorsichtiger, wohl wissend, dass sich der Patient in einer Therapie mit experimenteller Behandlung befand, und begegnen potenziellen Risiken der Therapie, darunter ISRs, IARs, ektope Verkalkungen usw., mit erhöhter Aufmerksamkeit.
 - Darüber hinaus ist der Input dieser Fachkräfte wichtig zur Beurteilung der Wirksamkeit, um letztlich die Eignung der Dosis für jeden Patienten festzustellen.
-

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Das obere Alter für die Aufnahme in diese Studie liegt bei bis zu 5 Jahren, was die Bewertung der Wirksamkeit des Präparats auf die Überlebensdauer und die Überlebensdauer ohne künstliche Beatmung möglicherweise beeinträchtigt hat. HPP Patienten weisen bis zu einem Alter von 15-18 Monaten ein sehr hohes Sterberisiko auf; nach dieser Altersspanne nimmt das Risiko sehr stark ab. Das Risiko ist in diesem Alter vor allen Dingen auf beeinträchtigte Atemwegsfunktionen zurückzuführen. Trotz allem ist das Sterberisiko auch nach diesem Alter noch vorhanden, hauptsächlich aufgrund von Komplikationen der Kraniosynostose (sofern nicht streng beobachtet oder chirurgisch entfernt). Einige weitere Analysen wurden durchgeführt, um das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in diese Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf zu beobachten (dies wurde als Vergleichsmittel für die gepoolte Analyse verwendet).
 - Die Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten, die für den letzten Zwischenbericht erforderlich war, hat die Analyse der Überlebensdauer möglicherweise negativ beeinträchtigt, da eine Behandlung von 3 Monaten möglicherweise zu kurz war, um die Funktion der Atemwege zu beeinflussen.
 - Eine Gewährleistung, dass optimale Vitamin-D- und Kalzium-Mengen über dietätische Aufnahme benötigt werden, um Optimalbedingungen für die Knochenmineralisierung und somit auch die bestmögliche Wirksamkeit der Asfotase alfa Behandlung sicherzustellen, wird benötigt, sodass niedrige Vitamin D- oder Serum Kalzium-Werte (bei manchen Patienten beobachtet) die Wirksamkeit von Asfotase alfa möglicherweise beeinträchtigt hat.
 - Auswirkungen auf die Präsenz hoher PTH-Werte über einen langen Zeitraum, sofern zutreffend, würden die Wirksamkeit von Asfotase alfa beeinträchtigen. Hohe PTH-Werte über einen längeren Zeitraum steigern die Knochenresorption.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt ohne Bedarf zur Verblindung des Prüfers oder des Patienten, da diese keinerlei Auswirkungen auf diesen Endpunkt haben.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Überleben ohne künstliche Beatmung und Beurteilung der Atemwegsfunktionen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist ein objektiver Endpunkt.**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:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts: RGI-C & RSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt nicht von dem Wissen des Patienten/der Eltern oder des Prüfers beeinträchtigt, da dieser von einem/mehreren zu der vorherigen Auswertung verblindeten, studienunabhängigen Ausleser/n festgelegt wurde.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Relevanz der Skala bezüglich des primären Ziels der Studie, die Validität und Reliabilität der Skala, die Inter- und Intrarater-Variabilität (für RGI-C), das Ansprechverhalten des Tools und Verblindung der Rater sind allesamt Faktoren, die relevant sind für die Validität der Studienergebnisse. Die Diskussion über jeden dieser Faktoren wurde detailliert in der Antwort zu EMD D120Q 127 zusammengefasst, doch es scheint, dass keiner der Aspekte der Beurteilungsskala sowie das Lesen und Verarbeiten/Analysieren der Daten die Verzerrung einbringen könnten.

Zusammenfassung:

- Die Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Skala wurde unter Berücksichtigung der folgenden Punkte als primärer Endpunkt für klinische Pivotstudien von Asfotase alfa bei pädiatrischen HPP Patienten ausgewählt:
 - Validierte, vorbestehende Skalen zur Beurteilung von Skelettmanifestationen von HPP im Laufe der Zeit waren nicht vorhanden.
 - Die Skala evaluiert die zugrundeliegende Pathophysiologie von HPP (d.h.
-

Knochenmineralisierungsdefekt, manifestiert als Rachitis und andere Pathologien des Skeletts)

- Sie könnte auf die pediatriische HPP Population angewandt werden
 - Weitere Beurteilung zur Evaluierung des Knochenmineralisierungsdefekts in HPP wurden in Betracht gezogen (z.B. Knochen-Histomorphometrie, Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DEXA], Rachitis-Schweregradskalen [RSSI]); jedoch traten einige wenige Einschränkungen auf (z.B. klinische Bedeutung der Skala, Durchführbarkeit der Erhebung bei Kindern in diesem Alter usw.)
 - Die RGI-C Skala wurde validiert und die Ergebnisse zeigen, dass eine gute Inter- und Intrarater-Reliabilität mit dem Scoring vorliegt. Die Werte der Intra-Klassen-Korrelation (ICC, engl. intraclass correlation) lagen jeweils bei 0,65 und 0,57 für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 kombiniert und die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 und waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$, Zwei-Wege Varianzanalysen mit zuverlässigen Effekten [ANOVA]). Anders ausgedrückt, war die Intrarater-Übereinkunft größer als die durch Zufall erwarteten Ergebnisse.
 - Unter Berücksichtigung, dass die Rater wussten, welcher der Besuche der Ausgangsbesuch war, wurden Unterschiede zwischen Radiologen für die RGI-C Scores mittels der statistischen Methode "Mixed Model Repeated Measures Analysis of Variance" untersucht, wobei der Parameter Besuch die wiederholte Messvariable darstellte. Patienten und Radiologen wurden als Zufallseffekte betrachtet. Für die Analyse traten statistisch signifikante Schwankungen zwischen Besuchen statt, jedoch nicht zwischen Ratern.
 - Die gleichzeitige Validität der RGI-C Skala wird zudem von den Ergebnissen anderer miteinander zusammenhängender Endpunkte als Reflexion der Pathophysiologie von HPP, einschließlich Wachstum, unterstützt. Dies wurde unter der Validierung der Endpunkte weiter besprochen.
 - Die Ergebnisse könnten von lediglich teilweise vorliegenden Röntgenaufnahmen beeinträchtigt werden; bei keinem der Patienten waren die Röntgenaufnahmen jedoch unvollständig, sodass diese Verzerrungsquelle eliminiert ist.
 - Die statistische Evaluation nutzt das Prinzip der zuletzt erhobenen Beobachtung (LOCF, engl.: Last Observation Carried Forward) in RSS und RGI-C Scoring, wobei Daten nach 24 und 48 Wochen durch die letzte vorliegende Beobachtung ersetzt wurden. Dies ist ein vergleichsweise konservativer Weg zur Imputation und kann oftmals zur Unterschätzung der Studienwirksamkeit führen. Weitere Regeln legen konservativere Beurteilungen der Wirksamkeit der Studie nahe:
 - Patienten mit keinen Daten nach Studienbeginn werden ebenfalls als Non-Responder betrachtet, was ebenfalls einer konservativen Methode entspricht, die der Wirksamkeit der Studie nicht förderlich ist.
 - Behandelte Patienten, die noch immer an der Studie teilnehmen und zum Zeitpunkt der Analyse weniger als 6, 12 und 24 Monate Follow-Up erlebten, wurden jeweils von den Analysen in den Wochen 24, 48 und 96 ausgeschlossen.
 - Die Validität von RSS und die Eignung der Verwendung bei HPP werden in derselben Antwort behandelt.
 - Die RSS-Skala wurde entwickelt, um den Schweregrad von nutritiver Rachitis in den Knien und Handgelenken basierend auf dem Grad der metaphysären Auffaserung und Schröpfung und der Proportion der zudem von HPP Rachitis betroffenen Wachstumsfuge zu bewerten. Ergebnisse der Skalvalidierung suggerieren eine hohe Reliabilität und Reproduktivität der Ergebnisse; die Interrater-Korrelation radiographischer Scores betrug 0,84 oder mehr mit einer
-

Intrarater-Korrelation (für insgesamt 4 Rater) von 0,89 oder mehr.(Thacher et al, 2000)

- Dennoch wurde RSS nicht als primärer Endpunkt für klinische Studien von Asfotase alfa verwendet, da hierbei lediglich die eingeschränkten für HPP Rachitis relevanten Befunde bezüglich des Skeletts evaluiert werden (Auffasern und Schröpfen an der Wachstumsfuge). Im Gegensatz dazu evaluiert RGI-C ein breiteres Spektrum an radiographischen Merkmalen von HPP. Die hervorragende Übereinstimmung von RGI-C mit Änderungen der hoch validierten RSS unterstützt die Validität von RGI-C als primären Endpunkt (n=135 Patienten, Pearson Correlation -0,664, p<0,0001).
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: PLP & PPI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt mit begründeten Normalbereichen, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters

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:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver, numerischer Endpunkt mit begründeten altersentsprechenden Normalbereichen (Berichte zur Begründung von für das Alter entsprechenden Normalbereichen können auf Anfrage vorgelegt werden).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: PTH**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern, des behandelnden Arztes oder durch die Analyse

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der komplexen Rolle von PTH in Knochen kann eine verlängerte PTH-Erhöhung in den Fällen suboptimaler diätetischer Kalziumaufnahme die Wirkung von Asfotase alfa auf den Knochen beeinträchtigen. Gleichwohl diese Analyse nicht formal in dem Bericht der klinischen Studie durchgeführt wurde, wurde sie von der in der Antwort auf Frage 166 (ENA Fragen) aufgeführten Zusammenfassung belegt.

Bei vier Patienten mit deutlich über den Normalbereichen liegenden Serum-PTH-Werten waren die Anzeichen radiologischer Verbesserung nicht zu erkennen. Bei dem Großteil der Patienten mit geringfügig oder transient erhöhten PTH-Werten oder mit PTH-Werten innerhalb der Normalbereiche konnten Verbesserungen der Knochenmineralisierung mit RSS/RGI-C erkannt werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Urin-Kalzium/Kreatinin**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Abgeleiteter Wert von zwei anderen Laborwerten, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters

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:

Bei der Begründung dieses Endpunkts wurde auf die Überwachung der Präsenz überschüssigen Kalziums in Urin abgezielt. Dies wird mit den Serum-Kalziumwerten korreliert, die auf die Wirksamkeit der Asfotase alfa Therapie ansprechen. Aufgrund der Präsenz zahlreicher Faktoren, die nicht kontrolliert wurden, wurde das Kalzium-Kreatinin-Verhältnis nicht als pharmakodynamischer Marker sondern vielmehr als Sicherheitsparameter verwendet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zahlreiche Faktoren, einschließlich des Gehalts von Vitamin D in Blut, des Kalziumgehalts in Blut, Muskelmasse und physische Aktivität sowie die Nierenfunktion beeinflussen allesamt dieses Verhältnis. Das Sicherstellen/Kontrollieren all dieser Faktoren hinderte uns daran, dieses Verhältnis zur Beurteilung der Wirkung der Behandlung mit dem Prüfpräparat auf das Stoffwechselgleichgewicht zu verwenden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Skelettentwicklung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Knochenalter ist der von dem Wissen des Patienten/der Eltern und des behandelten Arztes über die Behandlung unabhängige Endpunkt. Von zentralem Radiologen eingeschätzt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Zahnärztliche Bewertung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt – Anzahl vorhandener oder in dem vorherigen Zeitraum ausgefallener Zähne

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Wachstum: Größe/Höhe und Gewicht (Z-Scores)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver numerischer Endpunkt, nicht anfällig für Beeinträchtigungen durch das Wissen des Patienten/der Eltern oder des Beobachters. Z-Scores werden ebenfalls abgeleitet, der objektive Endpunkt wird jedoch nicht von dem Beobachter/der Analyse beeinträchtigt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Physische Aktivität mit Einfluss auf Muskelmasse, Schwierigkeiten bei oraler Nahrungsaufnahme aufgrund von Refluxösophagitis und exzessivem Erbrechen hätten die Gewichtszunahme negativ beeinflusst. . Trotz all dieser Faktoren wurde der starke Einfluss auf die Gewichtszunahme gemäß Messung der Steigerung der Z-Scores beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Motorisch kognitive Entwicklung/Physische Funktionsfähigkeit (BSID-III, PDMS, BOT-2)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt nicht durch das Wissen des Patienten/der Eltern beeinträchtigt, Evaluierung der physischen Funktion wurde jedoch lokal von geschulten Physiotherapeuten durchgeführt:

- Der Test wurde von dem Physiotherapeuten gemäß den in dem ENOBIA Pharma User Manual, Oktober 2009, (auf Anfrage erhältlich) aufgeführten Standardanweisungen für den Test und nach Durchführung der obligatorischen Schulung durch den von ENOBIA befugten Trainer durchgeführt.
- Dem Physiotherapeuten ist die Beurteilung durch die vorherige Untersuchung des Patienten in der Regel nicht bekannt; zudem liegen bei der Durchführung der neuen Untersuchung keinerlei Daten vorheriger Untersuchungen vor.

Scores werden gemäß den Anweisungen des Tools generiert

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Primäre Instrumente zur Ergebnismessung mit standardisierten Administrationsleitfäden, darunter Bayley 2 und PDMS-2, verfügen über standardisierte Administrationsleitfäden, die vorgeben, wo die Administration des Posten beginnt und wo sie endet. Die Quellen der Verzerrung bei Verwendung dieser Tools werden unten diskutiert.

Der entwicklungsbedingte Erwerb von Fähigkeiten folgt möglicherweise nicht immer dem in der typischen Entwicklung aufgezeichneten Pfad, weshalb Kindern zuweilen Posten unterhalb der Grundstufe, die sie nicht vervollständigen können, zugute gehalten werden können bzw. Posten oberhalb des Endpunkts, die sie vervollständigen können, nicht zugute gehalten werden sollten. Dies ist nicht der Fall in BOT-2, da alle Posten bei jeder Administration an alle Patienten verteilt wurden.

Die Entwicklung von Fähigkeiten wird in Form gesteigerter Qualität und unter Berücksichtigung von Zeitkomponenten dokumentiert.

1. Reifungsverzerrung - Sämtliche Instrumente zur Ergebnismessung enthalten eine evaluative Änderungsmessung, darunter ein Roh-Score und eine diskriminative Messung, die den Vergleich der Funktion mit einer Normstichprobe erlaubt. Standard-Scores werden basierend auf einer Normalverteilung von Scores mit einem gemittelten Wert und mit Standardabweichungen für jeden Score ausgewertet.
2. Verringertes Ansprechen auf den Test aufgrund eines Boden- oder Deckeneffekts
Insgesamt reduziert das Studiendesign mit fortlaufenden Entwicklungstests von Bayley 3 über PDMS-2 zu BOT-2 die Wahrscheinlichkeit eines Boden- oder Deckeneffekts. Die Richtlinien für den Übergang zwischen den jeweiligen Tests berücksichtigen das Alter des Patienten und die Funktionsstufe. Ein zentrales Scoring überprüft alle Scoring-Unterlagen und legt Vorschläge für entsprechende Übergänge vor. Sofern ausreichende Posten zur Messung der Wirksamkeit des Ansprechens auf PDMS-2 nicht verfügbar sind und demnach ein Deckeneffekt vorhanden sein kann, das Kind das Alter von 72 Monaten jedoch noch nicht erreicht hat, so wird das Kind noch vor Erreichen des empfohlenen Übergangsalter zu BOT-2 übergehen. Hat ein Patient im Gegensatz das Alter von 72 Monaten erreicht, kann jedoch die motorischen Fähigkeiten zur Vervollständigung der Posten von BOT-2 nicht an den Tag legen, so wird der Gebrauch von PDMS-2 verlängert, um einen Bodeneffekt und ein verringertes Ansprechen auf den Test bei BOT-2 zu verhindern.
3. Bayley 3 Mögliche Überschätzung der Funktion relativ zu einer Normstichprobe.
Die Literatur unterstützt die bei Bayley 3 beobachtete Überschätzung der Funktion sehr junger Kleinkinder relativ zu einer Normstichprobe. Dies beeinträchtigt nicht die Roh-Scores, kann jedoch zu einer Überschätzung der Standard-Scores einschließlich der Prozentwerte zu Beginn führen. Bei jungen Kleinkindern sind viele der Anfangsposten vorrangig auditiv und visuell in den kognitiven und die Feinmotorik betreffenden Subtests. Kleinkinder mit HPP lassen möglicherweise Fähigkeiten in diesen Feldern erkennen. Bei folgenden Bewertungen, nachdem die motorischen Anforderungen aufgrund von Manipulationsanforderungen und dem Bedarf an einem aufrechten Rumpf und Kopf gestiegen sind, sind die Auswirkungen von Einschränkungen durch HPP ausgeprägter und präziser messbar. Dies erlaubt eine präzisere Darstellung der Funktion im Vergleich mit einer Normstichprobe gegenüber der BL-Beurteilung, die manche in HPP vorliegenden Einschränkungen möglicherweise nicht erfassen konnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Nutritive Bewertung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Informationen von dem Prüfzentrum an den Studienbesuchen in Form von Gedächtnisinhalten der Eltern durch den Diätetiker erhoben. Im Falle von Patienten der Intensivstation werden die Informationen von dem von der Behandlungsstudie unabhängigen Personal bereitgestellt. Verblindung hat keinerlei Auswirkungen auf die erfassten Daten.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Fehlen des Tagebuchs, in dem die exakte Menge und Art der Ernährung des Kindes aufgeführt ist, kann die Genauigkeit der gesammelten Daten beeinträchtigen.

Komorbide Bedingungen, darunter wiederholtes Erbrechen, das oftmals bei HPP Patienten mit Hyperkalzämie beobachtet wird, würde die Genauigkeit der Beurteilung der Ernährung beeinträchtigen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-006-09/ENB-008-10

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

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ENB-006-09 Protocol. (93)	
ENB-008-10 Protocol. (93)	
ENB-006-09/ENB-008-10 Statistical Analysis Plan. (93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan. (93)	
ENB-006-09/ENB-008-10 Interim Clinical Study Report (53)	ENB-006-09/ENB-008-10 CSR
Module 2.7.3 Report. (93)	
120 day questions from rapporteurs, answers to question 153. (93)	EMA D120, A153

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:

Patienten wurden für den Erhalt subkutaner Injektionen von 2 bzw. 3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 6 bzw. 9 mg/kg/Woche) alle drei Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte elektronisch.

Nach Abschluss der Studie ENB 006 09 hatten die Patienten die Asfotase alfa Behandlung gemäß Protokoll ENB-008-10 fortzusetzen, sofern die Eignungskriterien erfüllt waren. Alle Patienten erhielten dieselbe Menge Asfotase alfa pro Woche; entweder 0,5 mg/kg 6-mal pro Woche oder 1 mg/kg 3-mal pro Woche (insgesamt 3 mg/kg/Woche) gemäß des ursprünglichen Protokolls, was in der Protokolländerung 4 vom 01. Feb. 2011 auf 1 mg/kg 6-mal pro Woche bzw. 2 mg/kg 3-mal pro Woche (insgesamt 6 mg/kg/Woche) geändert wurde.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten erfolgte über eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 Patienten an jedem Prüfort. Details des Zeitplans der Randomisierung sind in ENB 006 09/ENB-008-10 CSR, Anlage 16.1.7, zu finden

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert, verwendete jedoch eine nicht-gleichzeitige historische Kontrollgruppe für den Vergleich des radiographischen Ansprechens auf die Behandlung (bewertet von RGI-C und RSS), während die Vergleiche für alle anderen Endpunkte zwischen zwei chronologisch parallelen Asfotase alfa Behandlungsgruppen erfolgte (deren Anfangsdosen während des primären Behandlungszeitraums voneinander abwichen).

Die in die historische Kontrollgruppe aufgenommenen Patienten wurden insofern aus einer in dem Shriner's Hospital for Children (St. Louis, MO, USA) gepflegten Längsschnittdatenbank ausgewählt, dass eine Ähnlichkeit mit den behandelten Patienten in grundlegenden Merkmalen und dem Behandlungsstandard sichergestellt werden konnte. In besagtem Krankenhaus führt Dr. Michael Whyte (Leitender Studienarzt der Studie ENB-006-09) ein IRB-zertifiziertes Behandlungsstandardsprotokoll in seiner klinischen Praxis. Das Protokoll blieb seit seinem Beginn im Jahr 1983 grundlegend unverändert und beschreibt einen Behandlungsstandard, der dem von den behandelten Studienpatienten erfahrenen Standard ähnlich ist. Alle Patienten wurden auf jährlicher oder halbjährlicher Basis in dem Prüfzentrum aufgenommen, wo sie eine umfassende multi-disziplinäre Evaluation unterliefen. Elemente der Evaluation enthielten umfassende Labor-, radiologische und physische Untersuchungen, Physio- und Beschäftigungstherapiesitzungen, zahnärztliche Konsultation und, sofern erforderlich, orthopädische Konsultation. Die Patienten wurden bis zum Alter von 21 Jahren begleitet. (Whyte M et al, 2014b)

Zusätzlich:

- Ein signifikanter Anteil der Patienten wurde in die Behandlungsgruppen des Zentrums aufgenommen, von der die Patienten der historischen Kontrollgruppen stammten, sodass jeweils derselbe Behandlungsstandard sichergestellt werden konnte.
- Änderungen der Standardbehandlung hätten keinerlei Einfluss auf die grundlegende Stoffwechselstörung und Knochenkrankheit, sodass der natürliche Fortschritt der Krankheit unabhängig davon, in welchem Jahr die Röntgenaufnahmen des Patienten angefertigt wurden, bezüglich des Knochenmineralisierungsdefekts gleich wäre.

Zur Aufnahme in die Datenbank der Studie ENB-006-09 muss Patienten der historischen Kontrollgruppe Aufnahme- und Diagnosekriterien erfüllen, die den Kriterien zur Auswahl von Patienten der aktiven Behandlung in Studie ENB-006-09 ähnlich sind. Insbesondere mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Vorgeschichte oder physische Untersuchung konsistent mit 1 oder mehreren dento-ossären Komplikationen aufgrund von HPP
- Keinerlei Evidenz anderer Bedingungen, die den frühzeitigen Verlust der Milchzähne verursachen könnten
- Serum ALP-Aktivität unterhalb der in dem Forschungszentrum begründeten, an das Alter angepassten Referenzbereiche
- Keinerlei Indikation anderer Bedingungen, die Hypophosphatämie verursachen könnten
- Plasma PLP-Niveau oberhalb der in dem Forschungszentrum begründeten und publizierten Referenzbereiche
- Radiographische Befunde konsistent mit HPP, sofern Skelettanomalien identifiziert wurden

Tabelle X1: Aufnahmekriterien: Patienten der historischen Kontrollgruppe und behandelte Patienten

Kriterium	Patienten d. historischen Kontrollgruppe	Patienten mit Asfotase alfa Behandlung
Alter	5 Jahre bis 12 Jahre	5 Jahre bis 12 Jahre
Radiologisch	Mindestens 2 Sätze an Röntgenaufnahmen von Handgelenken und Knien mit offenen Wachstumsfugen wurden zwischen dem 5. und dem 12. Lebensjahr angefertigt	Offene Wachstumsfugen mit HPP-bedingter Rachitis auf Röntgenaufnahmen des Skeletts
Biochemisch	Plasma PLP-Werte mindestens 2-mal an der oberen Grenze des	Plasma PLP-Werte mindestens 2-mal an der oberen Grenze des

	Normalbereichs	Normalbereichs
--	----------------	----------------

Das Ergebnis dieses strengen Screening-Prozesses ist eine Kontrollgruppe, die im Allgemeinen ähnliche Anfangsmerkmale wie die Behandlungsgruppe aufweist. Patienten der historischen Kontrollgruppe waren bei der ersten Untersuchung etwas jünger (gemittelt Alter 6 Jahre) als die behandelten Patienten (gemittelt Alter 8,8 Jahre). Die historische Kontrollgruppe hatte zudem mehr männliche Teilnehmer. Keiner dieser zwei demographischen Faktoren ist in dem HPP-Programm von Alexion oder in der Literatur als Prognosefaktoren für das Ergebnis der HPP-Erkrankung oder für das Ansprechen von HPP-Patienten auf die Therapie aufgenommen (siehe Untergruppenanalyse in 2.7.3).

Die Patienten der historischen Kontrollgruppe waren zudem bei der HPP-Erkrankung etwas jünger, jedoch lag das gemittelte Alter in allen 3 Gruppen zwischen 6 und 12 Monaten, was hinsichtlich der Prognose nicht als ausreichend für einen Unterschied angesehen wird. Die Prognose fällt für Kinder mit Erkrankung in den ersten Lebensmonaten allgemein etwas geringer aus.

Als die Patienten nach Phänotyp (Kindesalter und heranwachsendes Alter) unterteilt wurden, fielen die Altersunterschiede zu Krankheitsbeginn sogar noch weniger stark auf, mit Mittelwerten bei infantilen Patienten innerhalb der ersten 3 Lebensmonate in der historischen Kontrollgruppe wie auch in den kombinierten Behandlungsgruppen, und zwischen ca. 12 und 15 Lebensmonaten in beiden Gruppen von Patienten heranwachsenden Phänotyps (siehe Tabelle 1, Nachtrag zu CSR, 29. September 2014).

Die weiteren Unterschiede zwischen der historischen Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe waren in den ALP- und PLP-Niveaus zu erkennen. Der Unterschied zwischen dem gemitteltem ALP-Niveau zwischen den Gruppen wird als unerheblich betrachtet, da die Werte nicht niedrig genug waren, um einen schlechten prognostischen Indikator für den Schweregrad der HPP-Erkrankung zu suggerieren (perinatale Patienten weisen in der Regel eine sehr geringe bis überhaupt keine ALP-Aktivität auf). Zudem kamen diese Werte von verschiedenen lokalen Laboranstalten, die Proben mit möglicherweise unterschiedlicher Sensibilität besitzen und demnach unterschiedliche Normalbereiche aufweisen. Aus diesem Grund können wir keinerlei Schlüsse über den Unterschied ziehen. Für PLP sind keinerlei publizierte Berichte vorhanden, die Serum PLP-Niveaus mit dem Schweregrad der Krankheit korrelieren. Aus diesem Grund sahen wir diese nicht als relevant an. Zu beachten ist, dass der Unterschied in den gemittelten PLP-Werten zwischen der historischen Kontrollgruppe und den mit Asfotase alfa behandelten Patientengruppen lediglich bei Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn auftrat. Patienten mit infantilem Krankheitsbeginn aus der historischen Kontrollgruppe wiesen höhere gemittelte PLP-Ausgangswerte auf. Bei Patienten mit Krankheitsbeginn im heranwachsenden Alter konnte dieser Unterschied zwischen den Gruppen nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 1, Anlage zu CSR, 29 September 2014).

RSS-Ausgangswerte wiesen einen geringfügigen Unterschied zwischen den 2 Gruppen auf, wobei der niedrigere gemittelte Wert bei Patienten der historischen Kontrollgruppe auftrat. In der Literatur wird der Schweregrad der radiographischen Erkrankung jedoch mit einem Prognosewert beschrieben. Auch fanden wir in den HPP-Studien keinerlei mögliche Verbindung zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Therapie. Es gab Patienten mit am stärksten ausgeprägter Rachitis (RSS-Score von 10), die gut auf die Therapie ansprachen, und Patienten mit demselben Score, die relativ schlecht auf die Therapie ansprachen und/oder Dosisanpassungen benötigten. In allen Gruppen lagen die RSS-Ausgangswerte zwischen 1 und 3, was indikativ für eine milde HPP Rachitis steht.

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 für die Studie ENB-006-09 erfolgte elektronisch.

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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-006-09/ENB-008-10 war aufgrund der Morbidität von HPP als offene Studie durchgeführt worden, sodass die Patienten wussten, dass sie Asfotase alfa erhielten.

ENB-006-09 hatte für die primären Studienzeiträume unterschiedliche Dosierungsgruppen. Die Patienten wussten, zu welcher Dosisgruppe sie zugeordnet wurden.

Weitere Details sind der im Studienabschnitt ENB-002-08 aufgeführten Antwort zu entnehmen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-006-09/ENB-008-10 war aufgrund der Morbidität von HPP als offene Studie durchgeführt worden, sodass die behandelnden Personen wussten, dass die Patienten Asfotase alfa erhielten.

Weitere Details sind der im Studienabschnitt ENB-002-08 aufgeführten Antwort zu entnehmen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-006-09/ENB-008-10 erreichte die in dem Studienprotokoll und/oder Studien-SAP spezifizierten Aufnahmeziele. Die vollständigen Ergebnisse aller in dem Studienprotokoll und SAP beschriebenen Tests sind in dem klinischen Studienbericht vorgestellt (CSR, engl.: Clinical Study Report).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Die beschränkte Anzahl an Prüfzentren könnte zu einer möglichen Aufnahme von Patienten eines bestimmten Genotyps führen. Diese Verzerrungsquelle kann jedoch durch die Tatsache, dass beide Prüfer, einer in Kanada und einer in den USA, nationale Meinungsführer für HPP und zugleich klinische Experten sind, zu welchen eine hohe Anzahl an Studienpatienten zur Konsultation und/oder Behandlung verwiesen wurde, ausgeräumt werden. Demzufolge ist die Repräsentation der Patienten nicht wirklich regional beschränkt.
- b. Komorbidität mit nutritiver Rachitis, sollte ein Vitamin D-Mangel auftreten, kann die Bewertung des Ansprechens auf die AA-Therapie beeinträchtigen. Hatte ein Patient bereits zu Studienbeginn nutritive Rachitis, würde dies alle nachfolgenden radiographischen Bewertungen von Rachitis beeinträchtigen, da der Ausgangswert in diesem Fall falsch bewertet worden wäre. Falls Patienten auf der anderen Seite jedoch während der Studie eine Rachitis entwickelten, würde eine mögliche Unterbewertung der Wirksamkeit des Präparats eintreten.

Wir stellten sicher, dass letzterer Fall nicht auftreten würde, indem wir die Vitamin D-Werte während der Teilnahme an der Studie überwachten und die Ergänzung von Vitamin D nicht behinderten. Wird berücksichtigt, dass über einen Teil des Jahres ein Mangel an Sonnenlicht in Nordamerika auftritt, wo sich beide Prüfzentren befinden und von wo der Großteil der Patienten stammt, und die Vitamin D-Ergänzung für Kinder empfohlen wird, überrascht es nicht, dass 3 Patienten die Ergänzung gemäß dieser Empfehlung erhielten.

Da jedoch bei 3 Patienten während des Screening ein Vitamin D-Mangel festgestellt wurde (woraufhin die Ergänzung eingerichtet wurde), wurden diese von dem PP-Analysensatz ausgeschlossen, da ihre Ausgangsuntersuchung bezüglich HPP-Rachitis nicht hätte akkurat sein können. Zwei dieser Patienten wiesen kürzlich normale Pre-Screening Vitamin D-Werte auf und erhielten aus diesem Grund eine Aufnahmegenehmigung, gleichwohl sie die Aufnahmekriterien zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung nicht erfüllten. Diese Ausnahme wurde genehmigt, da der Zeitraum des Vitamin D-Mangels, den die Patienten zwischen ihren Pre-Screening- und Ausgangsuntersuchungen aufwiesen, als zu kurz angesehen wurde, um für die Entwicklung nutritiver Rachitis verantwortlich zu sein. Der dritte Patient wurde aufgenommen, da das Vitamin D-Niveau dem unteren Grenzwert des Normalbereichs sehr nah war (49 pmol/mL gegenüber 50 pmol/mL).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die ersten 24 Wochen ist dies eine randomisierte Studie (Patienten wurden in 2 verschiedenen Dosierungsgruppen randomisiert). Zudem hatten wir eine nicht-gleichzeitige/historische Kontrollgruppe mit ähnlichen Eigenschaften wie die behandelte Population. Nach dem Zeitraum von 24 Wochen erhielten alle behandelten Personen dieselbe Behandlung. Als Ergebnis kann die Verzerrung in den ersten 24 Wochen als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Osteoiddicke und -volumen basierend auf Knochenbiopsie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auslesen von Parametern erfolgte durch eine zentrale Expertengruppe, die Standards für weitere Knochendysplasien entwickelt hatte.

Die Abteilung für Genetik am Shriners Hospital Montreal führte die histomorphometrische Analyse der Biopsien durch und generierte die in die Marketing-Applikation eingereichten Daten.

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:

Dies sind Standards und normative Werte (prognostizierte Prozentwerte von gesundem Mittelwert), die zur Darstellung der Studienergebnisse neben den Rohwerten verwendet wurden.

Nomenklatur, Symbole und Einheiten (der Rohwerte) zur Beschreibung der Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse der Knochenbiopsie wurden gemäß den Empfehlungen der American Society for Bone and Mineral Research verwendet. (Parfitt et al, 1987)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Validierung der Histomorphometrie der Biopsie zur Analyse von HPP Rachitis

Die Abteilung für Genetik am Shriners Hospital Montreal (Montreal, Kanada) hat über 1000 Biopsien von Kindern mit stoffwechselbedingten Knochenerkrankungen analysiert. Die von dem Shriners Hospital Montreal zur histomorphometrischen Bewertung verwendete Methodologie wurde publiziert. (Glorieux et al, 2000) In dieser Publikation wurden paarweise Biopsien von nebeneinander liegenden Stellen von 8 Probanden zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit histomorphometrischer Parameter in Kindern verwendet. Die niedrigsten Variationskoeffizienten (<10%) wurden in strukturellen Messungen gefunden, ebenso wie die Mineralanlagerungsrate und Wanddicke. Die Validierung des Tools in stoffwechselbedingten Knochenerkrankungen bei Kindern, einschließlich einer umfassenden normativen Datenbank, gewährleistet, dass die histomorphometrischen Messungen von HPP-Rachitis-Biopsien keinerlei Verzerrung in die generierten Ergebnisse einführen. Die fokale anstelle der uniformen Verteilung von Änderungen von HPP Rachitis, im Gegensatz zu nutritiver Rachitis, kann eine Verzerrungsquelle in jede beliebige Richtung einführen.

Komorbidität mit nutritiver Rachitis

Komorbidität mit nutritiver Rachitis (sofern aufgetreten) vor Studienbeginn hätte die Ausgangsbewertung beeinträchtigen können. Eine Sensitivitätsanalyse wurde in EMA D120, Q 153, durch das Entfernen von 2 Patienten aus der Analyse, die Vitamin D erhielten, durchgeführt. Die Änderung der Osteoiddicke blieb in der PP Analyse signifikant, während die Änderung des Osteoidvolumen/Knochenvolumen nach Ausschluss dieser 2 Patienten nicht mehr signifikant war (EMA D120, Q 153, Tabelle 3). Angesichts der verringerten Anzahl von Patienten in dieser Analyse entsprach die Wegnahme von 2 Patienten einer Verringerung der analysierten Daten um 17%, was letztlich zu einer geringeren statistischen Aussagekraft zur Erkennung von Unterschieden führte. Die Änderung bezüglich des Ausgangswerts blieb jedoch weiterhin von klinischer Bedeutung, während der Mittelwert (SD) von 499,56 % (308,093) auf 285,46 % (181,159) (Änderung von -146,70 %) des gesunden Mittelwerts für Osteoidvolumen/Knochenvolumen absank und ein Wert in Richtung des Normalwerts tendierte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Validierung der histomorphometrischen Analyse erfolgte nicht speziell für HPP Rachitis, jedoch waren Referenzdaten für geeignete Altersgruppen verfügbar und ein Tool wurde zur Analyse ähnlicher Knochenerkrankungen verwendet. Aus diesem Grund glaubt Alexion, dass dies einen geringen Einfluss auf die Verzerrungen der Ergebnisse hat.

Endpunkt: Knochenmineralgehalt /-dichte (DEXA)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist ein objektiver Messwert, der von dem DEXA Scanner generiert wurde und frei von Einflüssen durch den Prüfer, den Patienten oder den Analysator ist.

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:

Ja, gleichwohl die Abwesenheit der Referenzwerte für BMC in der nicht-behandelten Kontrollgruppe die Auswertung dieser Daten in der anwachsenden Population erschwert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Auswahl der zur Auswertung der Knochenmineraldichte verwendeten Messorte, da die normalerweise für DEXA verwendeten Messorte (d.h. Hüfte, Wirbelsäule) am meisten Relevanz für Osteoporosepatienten aufweisen, jedoch nicht unbedingt für HPP-Patienten relevant sind. Patienten mit Rachitis erleben Änderungen in Knien, der Hüfte oder in Rippen, sodass die Auswertung der Knochendichte an diesen Stellen relevanter sein kann. Angesichts der Abwesenheit von Referenzdaten für diese Orte wurden sie jedoch nicht verwendet. Die Auswirkung der Therapie auf die Knochendichte kann aufgrund der Abwesenheit von Densitometrie-Messungen an "richtigen Ort" unterschätzt worden sein.
- b. Für die Ergebnisse der DEXA Werte wird keinerlei Anpassung der Höhe vorgenommen. Überschätzung der Knochendichte tritt bei Patienten mit kleiner Statur auf; da der Großteil der Patienten mit HPP von kleiner Statur ist, würde dieser systemische Fehler die Studienergebnisse nicht verzerren. Mit zunehmendem Wachstum der Patienten, das während der Therapie in dieser Studie beobachtet wurde, ist auch die Unterschätzung von nach dem Ausgangswert erfassten Werten möglich. Dies würde negative Auswirkungen auf die Auswertung der Wirksamkeit der Behandlung mit dem Prüfpräparat haben, da die Änderung bezüglich des Ausgangswerts der bei diesen Patienten überwachte Parameter ist.
- c. Vereinheitlichung von DEXA
Jedes der Prüfbüros verwendete während der Studie lediglich 1 Modell des DEXA Scanners. Patienten wurden während der gesamten Studie mit einem Scanner desselben Herstellers untersucht. Jeder Scanner erstellte altersbereinigte Z-Scores auf der Grundlage der für diese bestimmte Maschine gültige Referenzdatenbank an.
- Unterschiedliche Referenzdatenbanken werden von unterschiedlichen Maschinen zur Erstellung der Z-Scores verwendet, sodass die Z-Scores in geringem Maße zwischen den Patienten abweichen. Altersbereinigte Z-Scores wurden erstellt, die die Auswertung von Intrapatienten-Änderungen im Laufe der Zeit erlaubt.
 - Carey et al verglichen von GE Lunar bzw. von Maschinen von Hologic erstellte Z- und T-Scores. (Carey et al, 2007) Der Vergleich zeigt, dass die Unterschiede in den meisten Fällen weniger als eine halbe Standardabweichung betragen; gelegentlich war die Stärke des Unterschieds jedoch erheblich, da sie in bis zu 11% der Fälle 1 oder mehr Standardabweichung entsprach. Der kleinste Unterschied konnte in der Mineraleichte des Hüftknochens festgestellt werden, der größte Unterschied zwischen den Mineraleichten der Oberschenkelhalsknochen.
 - Zur Minimierung der Auswirkungen auf die Unterschiede, die aufgrund der Nutzung unterschiedlicher DEXA Maschinen auftreten würden, wurde in den 2 Studien ENB-009-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 die Auswertung von Intrapatient-Änderungen der altersbereinigten Z-Scores im Laufe der Zeit (ab dem Beginn) durchgeführt (Tabelle 14.2.4.5.1, ENB-006-09/ENB-008-10 CSR; Tabelle 14.2.2.6.1.1, ENB-009-10 CSR).
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: PLP, PPI

Siehe die relevante Diskussion für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Urin-Kalzium/Kreatinin

Siehe die relevante Diskussion für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RGI-C & RSS)*Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Gehvermögen (6MWT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde ausgewählt, um die Auswirkungen von Asfotase alfa auf die klinische Funktionsfähigkeit (Gehfähigkeit) zu beurteilen. Dies geschah in erster Linie deshalb, weil Gehstörungen aufgrund von rachitischen Missbildungen, Muskelschwäche und Schmerzen zu den klassischen klinischen Manifestationen von HPP gehören. Gemessen wurde die tatsächlich gelaufene Strecke. Physiotherapeuten (PT) führten den Test gemäß den Standardanweisungen für den Test durch, die in dem ENOBIA Pharma User Manual, Oktober 2009, enthalten sind (auf Anfrage erhältlich).
 - Dem Physiotherapeuten ist die Beurteilung durch die vorherige Untersuchung in der Regel nicht bekannt; zudem hat er bei der Durchführung der neuen Untersuchung keinen Zugriff auf Daten vorheriger Untersuchungen.
 - Rohwerte und prognostizierte Prozentwerte wurden gemäß den Anweisungen des Tools erstellt.
-

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:

Ja, sowohl die Rohwerte, als auch die prognostizierten Prozentwerte wurden übermittelt und Änderungen in jeder Gruppe (verglichen mit Ausgangswert) wurden bestimmt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Inpatient-Abweichungen in der Test-Performance (zwischen den verschiedenen Prüfungen von demselben Patienten) wurden nicht bestimmt (d.h. die Validierung des Tools ist in dieser Population nicht abgeschlossen). Die Administration des Tests wurde jedoch gemäß den Standard-Leitsätzen (aufgeführt in dem ENOBIA Pharma User Manual, Oktober 2009) nach der Schulung der jeweiligen PTs durchgeführt. Die PTs, die den Test durchführten, wurden bezüglich der vorherigen Performance des Patienten blind gehalten. Das Leitliniendokument für diesen Test ist auf Anfrage erhältlich. Kurz ausgedrückt, legt dieses Dokument den Zeitpunkt des Tests, den Zustand des Patienten vor der Durchführung des Tests sowie die Anweisungen, die dem Untersuchten während des Tests zu geben sind (z.B. Informationen über die verbleibende Zeit usw.).
 - b. Interpatient-Abweichungen in der Ausgangsperformance können die Auswertung der Gesamtänderung von dem Ausgangswert in der Gruppe beeinträchtigen (über die statistische
-

Signifikanz der Änderung hinaus). Der Großteil der aufgenommenen Patienten befand sich zu Beginn jedoch im Bereich von 25-75% des gesunden Mittelwerts, was in gewissem Maße sicherstellt, dass der Großteil moderate Einschränkungen erfährt und dass Änderungen in dem 6MW-Test im Vergleich zu dem Ausgangswert in gewissem Maße als bedeutend angesehen werden können (Änderungen in prognostizierten Prozentwert des gesunden Mittelwerts).

- c. Zusätzliche Ermittlung der geringsten klinisch relevanten Unterschiede (MCID) basierend auf der Korrelation mit POCI des Schmerz-Scores des CHAQ-Fragebogens zur Bestimmung der geringsten klinisch bedeutenden Änderung, um sicherzustellen, dass die beobachtete Änderung tatsächlich klinisch relevant ist. Dies wäre natürlich bei der Abwesenheit der historischen Kontrolldaten nützlich, die den Umfang der Verbesserung aufgrund des Alters/Wachstums und nicht aufgrund der Behandlung anzeigen würden. . Zu beachten ist, dass eine schwache, jedoch statistisch signifikante Korrelation zwischen dem 6MW-Test (Prozentsatz des prognostizierten Normalwerts) und dem Schmerz-Score des CHAQ-Fragebogens ermittelt wurde.
 - d. Eignung der Verwendung des Tools für Populationen ab einem Alter von 5 Jahren (zu beachten ist, dass das Tool für eine Population ab einem Alter von 6 Jahren validiert ist).
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Osteopenie (Kiefer), Panorex-Aufnahmen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung von Osteopenie im Kiefer gemäß Untersuchung der Panorex-Aufnahmen zu Beginn und in Woche 24 wurde durchgeführt (diese Auswertung wurde mit Änderung 4, 01. Februar 2011, von dem Studienprotokoll entfernt).

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:

Patientenbezogene Ergebnisse sind ohne statistische Bewertung in den Studienlisten aufgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Wachstum: Größe/Höhe und Gewicht (Z-Scores)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angesichts des Fehlens von Daten über die Wachstumsgeschwindigkeit vor der Studienbehandlung können die Wachstumsverbesserung in der anwachsenden Population nur schwer beurteilt werden. Statistisch signifikante Änderungen der mittleren Z-Scores für die Größe sind besonders wichtig, da Z-Scores den Vergleich mit der Normstichprobe erlauben.

Siehe den relevanten Text für diesen Endpunkt für Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Physische Funktion BOT-2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Der Test wurde von dem Physiotherapeuten gemäß den in dem ENOBIA Pharma User Manual, Oktober 2009, (auf Anfrage erhältlich) aufgeführten Standardanweisungen für den Test und nach Durchführung der obligatorischen Schulung durch den von ENOBIA befugten Trainer durchgeführt.
 - Dem Physiotherapeuten ist die Beurteilung durch die vorherige Untersuchung des Patienten in der Regel nicht bekannt; zudem liegen bei der Durchführung der neuen Untersuchung keinerlei Daten vorheriger Untersuchungen vor.
 - Scores werden gemäß den Anweisungen des Tools generiert.
-

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:

BOT-2, ein weitläufig verwendeter, standardisierter Test der Motorik mit starken psychometrischen Eigenschaften wurde zur Bewertung der Wirksamkeit mit klinischer Relevanz verwendet. Für diese Studie wurden die 2 Subtests von BOT-2, die sich für die Bewertung grober motorischer Defizite aufgrund von Skelettanomalien, Muskelschwäche und Schmerzen als am besten geeignet erwiesen, berücksichtigt.

In allen Fällen werden die Ergebnisse in altersäquivalenten Scores, die das Durchschnittsalter, an dem gesunde Kinder normalerweise den von dem Patienten erzielten Rohwert auf einer bestimmten Skala erzielen, angeben, und als skalierte Scores angegeben, die die Performance des Patienten relativ zu dem Mittelwert für gesunde Personen darstellen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Fehlende Validierung in dieser (HPP) Population
Seit 1978 gilt der Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP) als einer der am häufigsten eingesetzten Motoriktests (BOT-2 Manual). Viele klinische Forschungsstudien nutzten den BOTMP und dessen zweite Ausgabe BOT-2. Auch werden diese Tests oftmals als Referenzkriterium für andere Motorikuntersuchungen herangezogen (Flegel 2002). Der BOT-2 wurde für Anwendungen in der Diagnose von Motorikeinschränkungen entwickelt. Dabei werden pädagogische Platzierungsentscheidungen durch die Nutzung von Referenzdaten getroffen, Motorik- und Trainingsprogramme entwickelt und bewertet, und eine valide und zuverlässige Messgröße für motorische Fähigkeiten in die Forschung eingeführt. BOT-2 bzw. BOTMP wurde zur Messung motorischer Funktionen in einer Vielzahl von Diagnosen mitunter bei Kindern mit Dyspraxie (Lifshitz 2014), mit geistiger Behinderung (Wuang 2008), mit seltenen Krankheiten wie Mukopolysaccharidose Typ I und Typ II (Phillips 2009), Muskeldystrophie Duchenne (Kaufman 2007) sowie zur longitudinalen Messung der Auswirkungen von Eisenmangel auf die Muster der motorischen Entwicklung (Shafir 2006) eingesetzt. Während die primäre Ätiologie der Krankheit für jede diese Krankheiten verschieden ist, weisen die verschiedenen Krankheiten allesamt Symptome auf, die mit HPP übereinstimmen und die motorische Funktion beeinträchtigen.

Dieser Test wurde in dieser Population nicht validiert. Dass er dennoch angenommen wurde, hat folgende Gründe:

- Bei seltenen Krankheiten stehen in Studien validierte Wirksamkeitsendpunkte für die jeweilige Krankheit generell nicht zur Verfügung. Bei Zulassungsstudien für seltene Krankheiten wurde die Verwendung von Endpunkten, die bei Krankheiten mit ähnlichen klinischen Manifestationen validiert wurden, in der Vergangenheit als akzeptabel eingestuft.
 - Alle ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte die im Studienprogramm mit Asfotase alfa für pädiatrische Hypophosphatasie (HPP) physische Funktionsfähigkeit (einschließlich Gehen), Muskelkraft, Behinderung und Schmerz evaluierten, wurden im Zusammenhang mit muskuloskeletalen und/oder sonstigen Krankheiten mit klinischen Manifestationen, die mit denen von HPP vergleichbar sind (einschließlich Muskelkraft, Gehen und sonstige motorische Störungen), zuvor bereits validiert.
 - Die Messung funktioneller Entwicklungsergebnisse bei seltenen Krankheiten ist im Hinblick auf Kinder besonders schwierig, da sich diese im Wachstum befinden und sich somit verändern (Gutmacher 2010). Daher sind Messinstrumente erforderlich, die dem Entwicklungsalter angepasst sind und nicht nur die Bewegungsqualität sondern auch die an entsprechenden normativen Bezugswerten gemessene Aneignungsrate motorischer Fähigkeiten erfassen (Martin 2008). Die für das Asfotase-alfa-Programm ausgewählten Messinstrumente zur Messung funktioneller Entwicklungsergebnisse verfügen über eine Diskriminationsfähigkeit, die den funktionellen Vergleich mit einer normativen Referenzgruppe von Patienten und die Messung von Veränderungen in Reaktion auf Interventionen gestattet und daneben Elemente enthalten, die für die jeweilige Altersgruppe funktionell relevant und ihrem jeweiligen Entwicklungsstand angepasst sind.
 - Die gleichzeitige Validität von Wirksamkeitsendpunkten, die im Rahmen des Asfotase-alfa-Studienprogrammes physische Funktionsfähigkeit, Muskelkraft, Behinderung und Schmerz evaluieren, wird auch von den Ergebnissen anderer miteinander zusammenhängender Endpunkte und Korrelationen mit Endpunkten, die die Pathophysiologie von HPP widerspiegeln, unterstützt. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogrammes für Asfotase alfa wurden starke Korrelationen zwischen einer ganzen Reihe von Endpunkten für physische Funktionsfähigkeit, Muskelkraft, Behinderung und Schmerz sowie klinisch signifikante Endpunkte für die Knochenstruktur gefunden. Ihre Ergebnisse werden in den Studienberichten (CSRs) präsentiert und unterstützen ihre Verwendung bei der Evaluierung therapiebedingter Veränderungen von Pathologien, die mit HPP verbunden sind.
 - BOT-2 verfügt auch über eine gute Konstruktvalidität (Dietz 2007) und erfasst für HPP relevante Beeinträchtigungen der Körperstruktur und Mobilitätseinschränkungen.
- b. Diskriminationsfähigkeit der Messung – Alle Messungen von Entwicklungsergebnissen beinhalten eine evaluative Veränderungsmessung (z. B. Rohwert) und eine diskriminative Messung, die den Vergleich einer Funktion mit einer normativen Referenzgruppe gestattet. Standard-Scores werden basierend auf einer Normalverteilung von Scores mit einem gemittelten Wert und mit
-

- Standardabweichungen für jeden Score ausgewertet.
- c. Vorübergehende, nicht auf die Therapie zurückzuführende Veränderungen des Patientenzustandes (z. B. Post-Fraktur-Status oder Schmerzen), können sich negativ auf die Studientherapie auswirken und sind der Grund für beobachtete Verschlechterungen der Testleistung.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Bewertung mit tragbarem Dynamometrie-Gerät (HHD)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Bewerter waren diesen die früheren HHD-Ergebnisse nicht bekannt. HHD ist ein objektiver Endpunkt, bei dem die Messung der Muskelkraft mithilfe eines Dynamometers durchgeführt wird.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß den Studienunterlagen war die Zahl der gegen den Prüfplan verstoßenden bzw. der Lost-to-follow-up-Patienten (z. B. nicht in der Evaluierung enthaltener Anteil < 5 %) unerheblich. Es liegen keine Indikationen vor, diese Information anzuzweifeln (z. B. Unstimmigkeiten zwischen den Patientenzahlen im Flussdiagramm und in der Ergebnistabelle).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Damit der Prüfer in der Lage ist, eine isometrische Kontraktion zu vermeiden und die generierte Kraft zu messen, muss jedes isolierte Gelenk angemessen stabilisiert werden. Die prüfplangemäße Positionierung für die Hüftstreckung (gestütztes Stehen) und die Kniebeugung (im Sitzen) ließ sich nicht beibehalten, weil einige Patienten signifikante Verbesserungen der Muskelkraft hatten (der Prüfer konnte die Messung nicht fortsetzen). Die unterbrochenen Messungen wurden daher für ungültig erklärt. Zwecks verbesserter Stabilisierung sah der Prüfplan für Hüftstreckung und Kniebeugung eine Positionsänderung in die Bauchlage vor. Nach Durchführung einer Positionsänderung wurde diese in den Ausgangsdokumenten und in der eCRF festgehalten. HHD-Normwerte bekräftigen die Tatsache, dass die Mittelwerte für Hüftstreckung und Kniebeugung in Bauchlage niedriger als die Werte für die ursprünglichen Positionen sind. Aus diesem Grund könnte eine Positionsänderung zu einer Kraftminderung führen, die der Zustand des Patienten nicht begründet. Für die Messung von Veränderungen wurden bei allen Positionen altersbedingte Normwerte verwendet, womit der vorstehende Mangel abgeschwächt werden sollte. Weiterführende Informationen zu HHD und Anweisungen zur Positionierung von Patienten bietet das „ENOBIA Pharma User Manual“ [ENOBIA-Pharmabeanutzerhandbuch], Oktober 2009
- b. Vorübergehende, nicht auf die Therapie zurückzuführende Veränderungen des Patientenzustandes (z. B. Post-Fraktur-Status oder Schmerzen), können sich negativ auf die Studientherapie auswirken und sind der Grund für beobachtete Verschlechterungen der Testleistung.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lungenfunktion, bewertet als forcierte Vitalkapazität (FVC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die objektiven Endpunkte von FVC(Höchstwert der ausgeatmeten Luftmenge, möglichst tiefes Einatmen; L) und FVC (prognostizierte Prozentzahl; %) wurden mithilfe standardmäßiger Spirometrie gemessen.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Großteil der Patientenpopulation wies zu Beginn der Studie gute Funktionen auf, daher ließen sich Abweichungen gegenüber den Ausgangswerten nicht schlüssig auswerten (Endpunkt stellte sich nicht als für diese Population nutzbringend heraus).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse (PODCI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sofern der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als 10 Jahre alt war, wurden die funktionellen PODCI-Zustandsbewertungen mithilfe des Kinderfragebogens für Patienten von den Eltern oder dem gesetzlichen Vertreter ausgefüllt. Sofern der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 10 Jahre alt war, wurde der Fragebogen für Heranwachsende vom Patienten ausgefüllt.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a.** Umfrageverzerrung: Patient bespricht Funktionen vor Ausfüllen der Fragebögen mit Krankenschwester/-pfleger, Arzt oder Physiotherapeut
Die Richtlinien zu Testdurchführung und Schulung empfehlen das Ausfüllen von Patientenfragebögen ohne Unterhaltungen mit medizinischen Fachkräften und vor der Durchführung von Messungen funktioneller Entwicklungsergebnisse.
- b.** Eignung der Verwendung dieses Messinstruments in dieser Population:
Der PODCI-Fragebogen wurde von der American Academy of Orthopaedic Surgeons (Amerikanische Akademie der Orthopädischen Chirurgen) konzipiert und hat den Zweck, den allgemeinen Gesundheitszustand, Schmerzintensität und die Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens sowie an Aktivitäten, die einer größeren Kraftausübung bedürfen, zu bewerten. Er wurde entwickelt und getestet an 470 Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren. Der PODCI ist ein Elternfragebogen und Fragebogen zur Selbsteinschätzung, der die Wahrnehmungen der Eltern oder des Patienten zu seinen körperlichen Fähigkeiten und Einschränkungen wiedergibt und zusätzliche Informationen bietet, die Messungen wie 6MWT und BOT-2 nicht erfassen. Der PODCI wurde mittels MPS (O'Brien, 2014) und DMD als Messinstrument muskuloskeletaler Funktionen bei Kindern validiert.(McDonald et al, 2010b) Symptomatik und Mobilitätseinschränkungen bei MPS und DMD sind denen von HPP ähnlich, einschließlich der Folgenden:
- MPS: Wachstumsanomalien, muskuloskeletale Ausrichtungsprobleme und Gangabweichungen, die die Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen (van der Linden 2011)
-

- DMD: Multisystemstörungen, die eine Muskelschwäche beinhalten, die sich auf die funktionelle Mobilität in Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilnahme an Unterhaltungsspielen und Sportaktivitäten auswirkt

Der PODCI bietet eine Evaluierung des Funktionsbereichs „Teilnahme“ gemäß ICF, misst die bei der Ausführung routinemäßiger Bewegungsabläufe und motorischer Aktivitäten im Rahmen von Aktivitäten des täglichen Lebens auftretenden Schwierigkeiten und misst außerdem nicht nur die Schmerzintensität, sondern setzt Schmerz in Beziehung mit limitierenden Faktoren im Rahmen von Unterhaltungsspielen und bei Sportaktivitäten. Wie BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 beinhaltet auch der PODCI Elemente, die die für HPP üblichen Symptome und Funktionsdefizite bewerten. Es folgen Beispiele von Fragen, die im Fragebogen gestellt wurden:

- Schmerzbezogene Fragen:
 - „Wie groß war die Schmerzintensität Ihres Kindes während der letzten Woche?“
 - „Haben Schmerzen oder Beschwerden Ihr Kind in der letzten Woche in seinen Aktivitäten gestört?“
 - „Wie groß war die Störung der normalen Aktivitäten Ihres Kindes durch Schmerzen (zu Hause, außerhäuslich und in der Schule)?“
- Fragen zur Muskelkraft von Rumpf und Gliedmaßen, beispielsweise:
 - „Fiel es Ihrem Kind während der letzten Woche leicht oder schwer, Bücher hochzuheben, Konservengläser zu öffnen, Milch einzuschütten und Türgriffe zu drehen?“
 - „Fiel es Ihrem Kind während der letzten Woche leicht oder schwer, sich auf einen Stuhl zu setzen und davon aufzustehen, sich ins Bett zu legen und daraus aufzustehen und sich aus dem Stand hinabzubeugen, um etwas aufzuheben?“
- Fragen zum Gehvermögen, beispielsweise:
 - „Fielen Ihrem Kind die folgenden Tätigkeiten während der letzten Woche leicht oder schwer: bis zur nächsten Straßenecke zu gehen, drei Straßenecken weiter zu gehen, eine Meile zu gehen; eine Treppe hochzugehen, drei Treppen hochzugehen; kurze Strecken zu rennen; in den Bus einzusteigen und daraus auszusteigen.“
- Fragen bzgl. der Fähigkeit zur Teilnahme im Rahmen von Schule, Freizeit und Sport, beispielsweise:
 - „Ist Ihr Kind imstande, mit Altersgenossen an Freizeitaktivitäten im Freien teilzunehmen?“
 - „Ist Ihr Kind imstande, mit Altersgenossen an Geschicklichkeitsspielen und Sportarten teilzunehmen?“
 - „Ist Ihr Kind imstande, mit Altersgenossen an Wettkampfsportarten teilzunehmen?“

Wurde eine der vorstehenden Fragen von den Eltern mit „nein“ beantwortet, wurden zusätzliche Fragen gestellt, um die Ursache für die Aktivitätseinschränkungen – einschließlich Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Alter, ärztliche Verbote, Sportsaison – zu klären.

Auf Anfrage wird ein Exemplar des vollständigen Fragebogens – mit Ausfüllanweisung – bereitgestellt

- c. Die Korrelationen zwischen dem PODCI-Gesamtwert (RGI-C) und anderen Indikatoren des therapeutischen Effekts wurden hergestellt.
- d. Bei Messinstrumenten zur Selbsteinschätzung für die Evaluierung von Behinderung und Schmerzen wurden Anweisungen zum standardmäßigen Einsatz befolgt, um so in allen Prüfzentren die einheitliche Durchführung des Tests und der Datenerhebung zu gewährleisten. Bei Fragen im Zusammenhang mit erhobenen Daten wurden in Übereinstimmung mit den Standardverfahren zur Datenqualitätssicherung zwecks Datenklärung die Prüfzentren kontaktiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Fragebogen zur Bestimmung der Gesundheit von Kindern (CHAQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der CHAQ ist ein Fragebogen zur Beurteilung von Behinderung und Schmerzen bei Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren und wurde zu Beginn dieser Studie sowie in den Wochen 12 und 24 ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß den Studienunterlagen war die Zahl der gegen den Prüfplan verstoßenden bzw. der Lost-to-follow-up-Patienten (z. B. nicht in der Evaluierung enthaltener Anteil < 5 %) unerheblich. Es liegen keine Indikationen vor, diese Information anzuzweifeln (z. B. Unstimmigkeiten zwischen den Patientenzahlen im Flussdiagramm und in der Ergebnistabelle).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Umfrageverzerrung: Patient bespricht Funktionen vor Ausfüllen der Fragebögen mit Krankenschwester/-pfleger, Arzt oder Physiotherapeut
Die Richtlinien zu Testdurchführung und Schulung empfehlen das Ausfüllen von Patientenfragebögen ohne Unterhaltungen mit medizinischen Fachkräften und vor der Durchführung von Messungen funktioneller Entwicklungsergebnisse.
- b. Die Validierung der Verwendung des Instruments an HPP-Patienten wurde nicht durchgeführt.
Die Verwendung des CHAQ-Fragebogens, bei dem es sich um eine Version des „Stanford Health Assessment Questionnaire“ (HAQ; Fragebogen zur Bestimmung des Gesundheitszustandes) handelt, ist in klinischen und Forschungseinrichtungen weit verbreitet. Wie der PODCI ist auch der CHAQ ein Elternfragebogen und Fragebogen zur Selbsteinschätzung, der die Wahrnehmungen der Eltern oder des Patienten zu seinen körperlichen Fähigkeiten und Einschränkungen wiedergibt.

Es zeigte sich, dass der CHAQ ein aussagekräftiges, zuverlässiges und sensibles Instrument zur Messung des funktionellen Zustandes von Kindern ist, die an Arthritis leiden (Singh 1994). Er wurde auch im Rahmen anderer muskuloskeletaler Erkrankungen validiert, einschließlich juveniler idiopathischer entzündlicher Myopathie (IIM) (Huber 2001) und systemischer Lupus erythematoses (SLE) (Meiorin S), sowie bei neurologischen Erkrankungen wie Spina bifida (Alman 1996) und

zerebrale Kinderlähmung (ZP) (Morales 2008). Zwar unterscheiden sich die aufgezählten Krankheiten in ihrer Ätiologie, doch sie weisen Symptome auf, die denen der HPP ähnlich sind und die Funktionsmobilität sowie den Behinderungsgrad im Zusammenhang mit Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen können, einschließlich der Folgenden:

- Juvenile Arthritis und SLE: Gelenkschmerzen und Mobilitätseinschränkungen
- IIM: Muskelschwäche, Arthritis und Schmerz
- Spina bifida: Muskelschwäche, Beeinträchtigung der Gelenke und Knochenanomalien wie z. B. unterschiedliche Beinlänge
- ZP: Muskelschwäche und Gangstörungen

Auf Anfrage wird ein Exemplar des vollständigen Fragebogens – mit Ausfüllanweisung – bereitgestellt

- c. Für Kinderkrankheiten definiert der CHAQ-Fragebogen einen geringsten klinisch relevanten Unterschied (MCID) und gestattet Wirksamkeitsmessungen nach Interventionen. Morales et al. (2008) untersuchten die Konvergenzvalidität des CHAQ-Fragebogens im Hinblick auf die Messung grobmotorischer Funktionen (GMFM) bei Kindern mit zerebraler Kinderlähmung. Sie stellten eine starke Korrelation fest. Die GMFM ist ein klinisches Messinstrument zur Messung der grobmotorischen Funktionen und nimmt Proben der motorischen Funktionen, die für die normale Entwicklung typisch sind. Die GMFM diene als externes Kriterium für den CHAQ-Fragebogen. Beide waren in der Lage, die klinischen Typen der zerebralen Kinderlähmung auszuweisen. Darüber hinaus waren sowohl der Behinderungsindex als auch alle Funktionsbereiche in der Lage, die gesunde Population von Kindern mit zerebraler Kinderlähmung zu unterscheiden. Bei der Verwendung des CHAQ-Fragebogens im Zusammenhang mit juveniler IIM (idiopathische entzündliche Myopathie) wurden moderate Korrelationen zwischen der Gesamteinschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, der Gesamteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den Patienten/die Eltern und der mithilfe manueller Muskelfunktionsdiagnose gemessenen Muskelkraft nachgewiesen (Huber 2001).
- d. Bei Messinstrumenten zur Selbsteinschätzung für die Evaluierung von Behinderung und Schmerzen wurden Anweisungen zum standardmäßigen Einsatz befolgt, um so in allen Prüfcentren die einheitliche Durchführung des Tests und der Datenerhebung zu gewährleisten. Bei Fragen im Zusammenhang mit erhobenen Daten wurden in Übereinstimmung mit den Standardverfahren zur Datenqualitätssicherung zwecks Datenklärung die Prüfcentren kontaktiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-162 (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 Protocol (93)	
ENB-009-10 Statistical Analysis Plan (93)	
ENB-009-10 Clinical Study Report (95)	ENB-009-10 CSR
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan (93)	
Module 2.7.3 Report (93)	
Enobia Pharma Clinical Evaluator User Manual (13 Sept 2010) (93)	
Responses to EMA 120 day questions (93)	

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:

Die Patienten wurden für die PTP (ENB-006-09) zu 1 von 3 Behandlungsgruppen randomisiert: eine tägliche subkutane Dosis von 0,3 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 2,1 mg/kg/Woche), eine tägliche subkutane Dosis von 0,5 mg/kg Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche) oder keine Behandlung (im Folgenden „unbehandelte Kontrollgruppe“ genannt).

In der ETP (ENB-008-10) erhielten alle Patienten im Anschluss an die primäre Behandlungsphase ungefähr 24 Wochen lang 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (insgesamt 3,5 mg/kg/Woche). Danach wurde die Dosis für weitere 48 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments auf 1 mg/kg 6 Mal pro Woche erhöht, vorausgesetzt, die Patienten hatten keine unterdrückten PPI-Spiegel. Aufgrund des Zeitpunkts des Protokoll-Amendments erhielten manche Patienten das Dosierungsregime von 3,5 mg/kg/Woche 24 bis 48 Wochen lang.

Laut Protokoll konnten basierend auf Gewichtsveränderungen alle 3 Monate Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die wöchentliche Zieldosis aufrechtzuerhalten. Die tägliche Dosis Asfotase alfa durfte in der PTP oder ETP 80 mg nicht überschreiten, sofern vom Prüfarzt und medizinischen Monitor vor der Implementierung nicht anders festgelegt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Neunzehn Patienten wurden nach Prüfzentrum zu einer der 3 Behandlungsgruppen randomisiert, um eine ungefähr gleiche Anzahl Patienten in jeder Kohorte sicherzustellen. Die Randomisierungsliste wurde von Premier Research (Philadelphia, US-Bundesstaat Pennsylvania)

aufgestellt. Die Prüfzentren erhielten die Randomisierungs-codes in sequenziell nummerierten Umschlägen. Dem Prüfarzt und dem Patienten war die zugewiesene Behandlungskohorte bei der Randomisierung bekannt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierungszuweisung für die Studie ENB 009-10 wurden sequenziell nummerierte, versiegelte und undurchsichtige Umschläge verwendet, die die Gruppenzuweisung enthielten.

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:

Nicht zutreffend

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-009-10 war eine offene Behandlungsstudie, somit war den Patienten bekannt, ob sie Asfotase alfa erhielten oder zu den Kontrollpatienten gehörten. Die anfänglichen Behandlungsgruppen erhielten verschiedene wöchentliche Dosen, wobei eine Gruppe 2,1 mg/kg/Woche und die andere 3,5 mg/kg/Woche, aufgeteilt in gleichgroße Tagesdosen, erhielt. Nach den ersten 24 Wochen erhielten alle Patienten die gleiche Behandlung, so dass eine Verblindung nach diesem Zeitpunkt nicht nötig war.

Aufgrund der Sterblichkeit bei HPP war ENB-009-10 eine offene Behandlungsstudie, und die behandelnden Ärzte wussten, welche Patienten in den ersten 24 Wochen Asfotase alfa erhielten und welche der Kontrollgruppe angehörten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Schwere dieser Erkrankung und der möglichen Komplikationen der Therapie, wie ektopische Kalzifikationen oder Hypokalzämie, war es ebenfalls wichtig, dass die behandelnden Ärzte der Behandlung gegenüber unverblindet waren und sorgfältiger auf potenzielle Komplikationen achten konnten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vollständigen Ergebnisse aller im Studienprotokoll und SAP beschriebenen Tests werden im Zwischenbericht der klinischen Studie präsentiert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

1. Die begrenzte Anzahl von Prüfzentren, an denen Patienten aufgenommen werden könnten mit Prädominanz einer begrenzten Anzahl von ethnischen/regionalen Mutationen
 - Diese Quelle für Verzerrung lässt sich durch die Tatsache entkräften, dass alle drei Prüfer, einer in Kanada und zwei in den USA, nationale Meinungsführer für HPP und klinische Experten sind, an die Patienten aus dem Ausland oder von außerhalb der jeweiligen Region zur Beratung und/oder Behandlung überwiesen werden. Dadurch wird eine breite/globale anstatt einer regionalen Repräsentation der in die Studie aufgenommenen Patienten sichergestellt.
2. Die Heterogenität der Studienpopulation
 - Patienten, die bis ins Jugend- und Erwachsenenalter überleben, haben vielfältige langfristige Folgeerscheinungen der HPP, was zu einem breiten Sterblichkeitsspektrum führt. Die Seltenheit der Erkrankung und daraus resultierende mangelnde Bekanntheit (Fehldiagnose) trägt zur Aufnahme dieser heterogenen Population bei.
 - Unter Berücksichtigung, dass HPP nicht schon zuvor bei erwachsenen Patienten untersucht wurde, ermöglichten die relativ offenen Aufnahmekriterien die Erfassung von Daten für ein breites Spektrum von Patienten mit Krankheitsmorbiditäten. Der wichtigste Zweck war die Aufnahme einer Population mit Anzeichen für eine Knochenerkrankung (basierend auf den für die Ausgangswerte der Knochenbiopsien/Indizes und Röntgenaufnahmen definierten Kriterien einer verzögerten Knochenmineralisierung [Osteomalazie]).
 - Bei Studienbeginn hatten 18 von 19 (94,7 %) Knochenschmerzen, die schwer genug waren, um die Aktivität einzuschränken, sowie Knochenbrüche in der Vergangenheit, und 16 von 19 (84,2 %) benötigten Medikamente für schwere Knochenschmerzen. Die häufigsten Anomalien, die bei >40 % der Patienten auftraten, waren auffälliges Gangbild beim Gehen/Laufen (15 von 19, 78,9 %), Pseudofrakturen (10 von 19, 52,6 %), X-Beine (9 von 19, 47,4 %) sowie O-Beine und anormal geformter Kopf (8 von 19, 42,1 %). Die Mehrheit der Patienten erforderte eine Frakturfixierung mit Stahl- oder Titanstäben (11 von 19, 57,9 %) und/oder Platten und Schrauben (6 von 19, 31,6 %). Somit reflektierte die Patientenpopulation für 009-10 HPP hinsichtlich Krankheitsspektrum und damit einhergehenden Morbiditäten diese gesamte Patientenpopulation.
3. Änderung des primären Endpunkts während der Studie

Amendment 4 (vom 28. März 2011) erfolgte aufgrund von neuen nicht-klinischen und klinischen Daten für Asfotase alfa. Der primäre Endpunkt, bei dem eine Knochenbiopsie hinsichtlich Anzeichen für Osteomalazie analysiert wurde, wurde zu einem sekundären Endpunkt. Man war sich bewusst, dass die Patienten-Compliance mit zwei Biopsieverfahren ein Anliegen war, und dass es unwahrscheinlich sein würde, für alle Patienten gepaarte Biopsien zur Verfügung zu haben (12 von 19 Patienten hatten gepaarte Biopsien). Bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten wurde weiterhin nach 48 Wochen eine Biopsie durchgeführt, die Kontrollpatienten unterzeichneten jedoch eine Einwilligungserklärung, die es Ihnen erlaubte, nach nur 6 Monaten eine Behandlung zu erhalten. Das Fehlen einer 12-Monate-Kontrolle für Osteomalazie schloss dies ebenfalls aus der Verwendung als ein primärer Endpunkt aus.
4. Änderung der Dosis während der Studie
 - Da HPP eine behindernde Erkrankung in allen Altersstufen ist, bestand das Ziel des Entwicklungsprogramms für Asfotase alfa darin, den Patienten voll wirksame Dosen zu liefern, und mit dem Aufkommen von Daten aus Studien mit Säuglingen und Kindern, die auf 6 mg/kg/Woche als optimale Dosis hindeuteten, wurden die Dosen in ENB-009-10 durch ein Protokoll-Amendment angepasst. Vor dem Amendment war die höchste Dosis für Erwachsene vergleichbar mit der niedrigsten Dosis für Jugendliche, bei der eine Wirksamkeit beobachtet wurde. Infolge dieser Änderung wurde die höchste Tagesdosis auf 80 mg/Tag angepasst. Die Wirksamkeit der Dosis von 6 mg/kg/Woche ist aufgrund des vorherigen Behandlungseffekts der niedrigeren Dosis jedoch nur schwer einzuschätzen. Der Langzeiteffekt der niedrigen Dosis oder die volle Einschätzung der Wirksamkeit dieser niedrigeren Dosen könnte schwer zu ermitteln sein, da der Knochenumsatz in den älteren Altersgruppen viel langsamer ist (bei ausgewachsenen Patienten); dadurch könnte die Wirkung des Medikaments bei kürzeren Behandlungszeiträumen nicht zu erkennen sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie umfasste eine heterogene Population in puncto Alter und Wachstum. Die Prozesse der Knochenmodellierung und/oder Remodellierung sind je nach Alter verschieden; die Vielfalt der Ausgangsmerkmale (von mild bis schwer) in dieser Patientenpopulation verhindert das Erreichen von klinischer Signifikanz bei der Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung. Selbst Subanalysen an Subsets (verschiedene Altersgruppen) sind aufgrund der kleinen Anzahl von Patienten in jedem Subset und in der Kontrollgruppe schwer zu interpretieren.

Dass die primäre Beurteilung nach 24 Wochen erfolgte, kann die Ergebnisse ebenfalls in zweifacher Hinsicht beeinflussen: die Zeit bis zur Bewertung könnte aufgrund der unterschiedlichen Dynamik der Knochenmineralisierung in der wachsenden gegenüber der ausgewachsenen Population nicht lang genug für die gesamte Studienpopulation sein, und die in der primären Phase untersuchte Dosis ist niedriger als die vorgeschlagene wirksame Dosis.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Osteoiddicke und -volumen basierend auf Knochenbiopsie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Parameter erfolgte durch die zentrale Expertengruppe, die Standards für andere Knochendysplasien entwickelt hat.

Die Abteilung für Genetik am Shriners Hospital Montreal führte die histomorphometrische Analyse der Biopsien durch und generierte die in die Marketing-Applikation eingereichten Daten.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Validierung der Biopsie-Histomorphometrie zur Analyse der Osteomalazie bei HPP. Es wird nicht erwartet, dass die Osteoid-Indizes sich zwischen Kindern und Erwachsenen oder Jugendlichen unterscheiden, somit sind die zuvor für Studie 006-09 angeführten Argumente auch hier gültig.
 - b. Unterschiedliche Geschwindigkeit des Knochenumsatzes in der wachsenden Population und der ausgewachsenen Population. In dieser Hinsicht sind die Subanalysen informativer, die die Knochenindizes von Jugendlichen und Erwachsenen separat betrachteten.
 - c. Die Beobachtungsdauer in dieser Studie ist evtl. nicht lang genug, um Verbesserungen der Knochenmineralisierung bei erwachsenen Patienten nachzuweisen, was sich auch auf die statistische Analyse des Ansprechens der gesamten Population auswirken würde.

Die unterschiedliche Dauer der Beobachtungsphase für Kontrollpatienten gegenüber behandelten Patienten (48 vs. 24 Wochen) wird jedoch nicht als Problem betrachtet, da bei unbehandelten Patienten keine spontane Mineralisierung/Verbesserung auftreten würde, eine Verschlechterung ist allerdings möglich und somit gilt dies nicht als potenzielle Quelle für Verzerrung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Vielfältigkeit der aufgenommenen Patientenpopulation (in puncto Alter und Knochenmerkmalen bei Studienbeginn), mit vielen Patienten mit manchen histomorphometrischen Parametern innerhalb normaler Grenzen, erschwert das Erkennen einer möglichen Verbesserung. .

Der Variabilität zwischen wachsenden Patienten und Patienten, deren Wachstumsprozess abgeschlossen ist und bei denen andere Prozesse zur Erhaltung der Knochenstruktur stattfinden, konnte selbst mit den Subanalysen der Jugendlichen- und Erwachsenenpopulation nicht vollständig Rechnung getragen werden. Die Behandlungsdauer zu dem Zeitpunkt, an dem die Wirksamkeitsbeurteilung stattfand (24 Wochen), war evtl. nicht lang genug (insbesondere bei der Erwachsenenpopulation), um eine Verbesserung gegenüber den Kontrollpatienten nachzuweisen. Die kleine Anzahl von Kontrollpatienten begrenzt auch eine akkurate statistische Interpretation.

Endpunkt: Knochenmineralgehalt/-dichte (DEXA)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine objektive Messung mithilfe eines DEXA-Scanners, ohne Beeinflussung durch den Prüfer, Patienten oder Analytiker.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Standardisierung des DEXA

Jedes der Prüfbzentren verwendete während der Studie nur 1 Modell eines DEXA-Scanners. Patienten wurden während der gesamten Studie mit einem Scanner desselben Herstellers untersucht. Jeder Scanner erstellte altersbereinigte Z-Scores auf der Grundlage der für diese bestimmte Maschine gültige Referenzdatenbank an.

- Unterschiedliche Referenzdatenbanken werden von unterschiedlichen Maschinen zur Erstellung der Z-Scores verwendet, sodass die Z-Scores in geringem Maße zwischen den Patienten abweichen. Altersangepasste Z-Scores wurden produziert, die die Beurteilung von Veränderungen Intra-Patient über die Zeit ermöglichten. Es wurde jedoch keine Größenanpassung vorgenommen, wodurch die Dichte bei kleinwüchsigen Kindern (wie manche Patienten mit HPP) überschätzt werden könnte, was die Verwendung von Z-Score-Veränderungen auf Populationsebene ausschließt.
- Carey et al. verglichen die mit GE Lunar- oder Hologic-Geräten generierten Z- und T-Scores (Carey, 2007). Der Vergleich zeigt, dass die Unterschiede in den meisten Fällen weniger als eine halbe Standardabweichung betragen; gelegentlich war die Stärke des Unterschieds jedoch erheblich, da sie in bis zu 11% der Fälle 1 oder mehr Standardabweichung entsprach. Der kleinste Unterschied konnte in der Mineraleichte des Hüftknochen festgestellt werden, und der größte Unterschied zwischen den Mineraleichten des Oberschenkelhalsknochen.
- Um die Auswirkung der Unterschiede infolge einer Verwendung von verschiedenen DEXA-Scannern zu minimieren, wurde in den 2 Studien ENB-009-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 die Beurteilung der Veränderung der altersangepassten Z-Scores Intra-Patient über die Zeit (gegenüber dem Ausgangswert) durchgeführt (Tabelle 14.2.4.5.1, ENB-006-09/ENB-008-10 CSR; Tabelle 14.2.2.6.1.1, ENB-009-10 CSR).
- Die Relevanz der BMD-Messungen in Hüfte und Lendenwirbelsäule bei der wachsenden Population ist nicht nachgewiesen. Die prädiktiven Werte der BMD-Messungen in den gewählten Knochen wurden bei osteoporotischen Frauen in der Menopause festgelegt, nicht in der wachsenden Population. Aus diesem Grund sollte nur die Analyse in der Population mit abgeschlossenem Wachstum als informativ gelten.
- Nicht-gleichförmige Mineralisierung bei HPP gegenüber gleichförmigen Veränderungen bei osteoporotischen Patienten. Dies könnte die verschiedenen Grade der Knochenuntermineralisierung bei HPP-Patienten erklären, wenn die BMD an verschiedenen Stellen gemessen wurde (Hüfte gegenüber Lendenwirbelsäule), mit Auswirkung auf die Interpretation des Behandlungseffekts.

Die Auswirkung der Behandlungsdauer auf Veränderungen der BMD sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da es 2–3 Jahre dauert, bevor Therapien für Osteoporose einen Effekt eines Anstiegs der BMD von ca. 5 % zeigen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Vorhersage des Frakturrisikos basierend auf der mittels DEXA gemessenen BMD wurde nur für osteoporotische menopausale Patienten festgelegt. Der Zusammenschluss von Daten aus verschiedenen Altersgruppen, Jugendlichen und Erwachsenen, könnte fehlerhaft sein, die Subanalysen werden jedoch durch die unter der Beschreibung der Osteoid-Indizes genannten Faktoren behindert. Des Weiteren macht die Verwendung verschiedener DEXA-Scanner mit verschiedenen normativen Datenbanken zur Generierung von Z- oder T-Scores den Vergleich zwischen den Gruppen anfällig für einen Fehler von ca. 10 %.

Endpunkt: PLP, PPI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe Erklärung für diesen Endpunkt in Studie ENB-002-08/ENB-003-08.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt mit einer begrenzten Anzahl von Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können. Die Wirksamkeit des Medikaments auf die Substrate ist relativ schnell erkennbar, somit ist ein Vergleich zwischen den Kontrollgruppen und Behandlungsarmen möglich.

Endpunkt: Kalzium/Kreatinin im Harn**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe die relevante Erklärung in Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mehrere Faktoren, einschließlich Vitamin-D-Spiegel im Blut, Kalziumspiegel im Blut, Muskelmasse und körperlicher Aktivität sowie die Nierenfunktion wirken sich auf das Kalzium/Kreatinin-Verhältnis aus. Die Vergleichbarkeit von Patienten kann hinsichtlich des Gehalts von Vitamin D und Kalzium in Blut, der Ergänzung durch Nahrungsmittel und der Beitrag von Kreatinin von Muskeln nur schwer auf alle Patienten der Studie ausgelegt werden. Zudem schwankte die Nierenfunktion, da manche Patienten Nephrokalzinose und eine möglicherweise beeinträchtigte Nierenfunktion aufwiesen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Andere Faktoren, wie geringe Muskelmasse (was bei HPP-Patienten häufig vorkommt), schlossen den Gebrauch dieses Verhältnisses als pharmakodynamischen Parameter aus. Aufgrund dieser Störfaktoren ist es somit nicht möglich, die Kalziumnutzung bei der Knochenmineralisierung in dieser Patientenpopulation indirekt zu überwachen.

Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RGI-C & RSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe die relevante Endpunktbesprechung in Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die beschränkte Anzahl aufgenommener Patienten in einer Wachstumsphase schließt jede statistische Interpretation aus.

Siehe die relevante Endpunktbesprechung in Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die zu kleine Anzahl Patienten schließt eine statistische Interpretation aus.

Endpunkt: Gehvermögen (6MWT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

-
- Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde ausgewählt, um die Auswirkungen von Asfotase alfa auf die klinische Funktionsfähigkeit (Gehfähigkeit) zu beurteilen. Dies geschah in erster Linie deshalb, weil Gehstörungen aufgrund von rachitischen Missbildungen, Muskelschwäche und Schmerzen zu den klassischen klinischen Manifestationen von HPP gehören. Gemessen wurde die tatsächlich gelaufene Strecke. Der Test wurde von Physiotherapeuten (PT) in Übereinstimmung mit den Standardanweisungen für den Test durchgeführt, die im Clinical Evaluator User Manual von ENOBIA Pharma v 13 Sept 2010 enthalten sind (auf Anfrage erhältlich).
 - Den Physiotherapeuten wäre gewöhnlich keine frühere Bewertung bekannt (und sie hätten bei der Durchführung der neuen Bewertung keinen Zugang zu früheren Bewertungsdaten).
 - Roh-Scores und prognostizierte Prozent-Scores wurden den Anweisungen für das Tool entsprechend ermittelt.
-

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:

Ja, es wurden Roh-Scores und prognostizierte Prozent-Scores berichtet und die Veränderung in jeder Gruppe (gegenüber dem Ausgangswert) wurde bestimmt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
1. Die Inter-Patient-Variation in der Ausgangsleistung könnte die Interpretation der Gesamtveränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe beeinflussen (über die statistische Signifikanz der Veränderung hinaus).
Zusätzlich zu großen Unterschieden zwischen Patienten war die gemittelte und mediane zurückgelegte Strecke bei den Patienten in der Kontrollgruppe viel kürzer. (Beachten Sie bitte, dass die Kontrollgruppe ebenfalls nur sehr wenige Patienten umfasste.) Trotz der beträchtlichen Unterschiede des Ansprechens unter den behandelten Patienten in ENB-009-10 zeigte die Mehrheit der behandelten Patienten Verbesserungen der Funktionsbewertungen. Nach einer Behandlung von 24 Wochen zeigten die Patienten in der Asfotase alfa-kombinierten Behandlungsgruppe eine mediane Verbesserung von 35,0 Metern (Bereich: -2, 182) gegenüber einer medianen Verschlechterung von -6,5 m (Bereich: -46, 113) in der unbehandelten
-

Kontrollgruppe. Obwohl die Differenz zwischen den behandelten und unbehandelten Kontrollpatienten keine statistische Signifikanz erreichte, deutet sie auf das Potenzial für behandlungsgebundene Effekte hin. Der mediane Anstieg des 6MWT von Studienbeginn = bis Woche 96 betrug 61 Meter. Beachtenswert ist der Zusammenhang, in dem dieser Nutzen beobachtet wurde: 5 Patienten, von denen 2 bei Studienbeginn vorwiegend nicht gehfähig waren, konnten nach der Behandlung mit Asfotase alfa teilweise oder völlig auf Gehhilfen verzichten (Rollstühle, Rollatoren oder Gehstöcke). Bei der letzten Bewertung in der Studie vor dem Stichtag für die Analyse waren 4 dieser 5 Patienten (80 %) nicht nur nicht mehr auf Gehhilfen angewiesen, sondern konnten zwischen 98 und 217 Meter weiter gehen als beim 6MWT bei Studienbeginn vor der Behandlung; der 5. Patient konnte von einem Rollator zu einem Gehstock übergehen, seine Gehstrecke war jedoch um einige Meter kürzer als seine Ausgangsstrecke (290 Meter mit einem Gehstock bei der letzten Beurteilung gegenüber 300 Meter mit einem Rollator bei Studienbeginn). Zwei Patienten, die bei Studienbeginn größtenteils nicht gehfähig waren, konnten bei der letzten Bewertung ohne Gehhilfe jeweils mehr als 150 Meter zurücklegen (ein Patient 204 Meter und der andere 157 Meter). Das Ausmaß dieser Verbesserungen bei diesen Patienten war groß und lässt somit auf einen behandlungsgebundenen Effekt schließen, der unwahrscheinlich auf einen Zufall zurückzuführen ist.

2. Die zusätzliche Bestimmung des geringsten klinisch relevanten Unterschieds (MCID) basierend auf der Korrelation mit einer der Lebensqualitätsbeurteilungen würde die Veränderung in dieser vielfältigen Population ansprechen (MCID würde pro Patient berechnet). Begleiterkrankungen wie gleichzeitige Frakturen, Operationen usw., die sich auf die Mobilität auswirken, lassen sich schwer in die Interpretation der Daten einschließen (der Gebrauch von Gehhilfen war nicht untersagt oder definiert).
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die vielfältige Population bei Studienbeginn, ohne MCID-Bestimmung pro Patient, schließt die Interpretation der Daten und Gruppenunterschiede aus.

Endpunkt: Zahnuntersuchung, Panorex-Aufnahmen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Studienbeginn und in Woche 24 erfolgte eine Beurteilung hinsichtlich Osteopenie des Kiefers mittels Panorex-Aufnahmen (diese Bewertung wurde mit Amendment 4 vom 28. März 2011 aus dem Studienprotokoll gestrichen).

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:

Die Beurteilung pro Patient ist in den Studienlisten ohne statistische Beurteilung angegeben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es fand keine statistische Analyse statt.

Endpunkt: Wachstum: Länge/Größe und Gewicht (Z-Scores)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe die relevante Endpunktbesprechung in Studie ENB-002-08/ENB-003-08

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angesichts des Fehlens von Daten über die Wachstumsgeschwindigkeit vor der Studienbehandlung können die Wachstumsverbesserung in der anwachsenden Population nur schwer beurteilt werden. Auch ist die Anzahl Patienten in dieser Studie, die sich noch in der Wachstumsphase befinden, sehr klein für statistisch aussagekräftige Schlussfolgerungen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die im Wachstum befindliche Population in der Studie ist sehr begrenzt, was eine statistisch fundierte Interpretation ausschließt. Die Wachstumsrate vor Behandlungsbeginn müsste bekannt sein, um eine Beurteilung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Patient zu ermöglichen.

Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit (BOT-2)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Test wurde von Physiotherapeuten (PT) in Übereinstimmung mit den Standardanweisungen für den Test im Clinical Evaluator User Manual von ENOBIA Pharma v 13 September 2010 (auf Anfrage erhältlich) nach der obligatorischen Schulung durch Trainer von ENOBIA durchgeführt.

Dem Physiotherapeuten ist die Beurteilung durch die vorherige Untersuchung des Patienten in der Regel nicht bekannt; zudem liegen bei der Durchführung der neuen Untersuchung keinerlei Daten vorheriger Untersuchungen vor.

Scores werden gemäß den Anweisungen des Tools generiert.

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:

BOT-2, ein weitläufig verwendeter, standardisierter Test der Motorik mit starken psychometrischen Eigenschaften wurde zur Bewertung der Wirksamkeit mit klinischer Relevanz verwendet. Für diese Studie wurden die 2 Subtests von BOT-2, die sich für die Bewertung grober motorischer Defizite aufgrund von Skelettanomalien, Muskelschwäche und Schmerzen als am besten geeignet erwiesen, berücksichtigt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

1. Mangelnde Validierung in dieser (HPP) Population und in der Population über 21 Jahren. Seit 1978, ist der ursprüngliche Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten (BOTMP) einer der am häufigsten eingesetzte Tests zur Erfassung der motorischen Fähigkeiten (BOT-2 Handbuch). Der BOTMP und die zweite Ausgabe BOT-2 wurden in vielen klinischen Forschungsstudien eingesetzt und werden häufig als Kriterienreferenz für andere Bewertungen der motorischen Fähigkeiten eingesetzt (Flegel 2002). Der BOT-2 ist für den Einsatz bei der Diagnose von motorischen Behinderungen vorgesehen und als gültiges und zuverlässiges Messinstrument der motorischen Fähigkeiten in der Forschung. BOT-2 oder BOTMP wurde als Maß der motorischen Funktion bei einer Vielzahl von Diagnosen eingesetzt.

Die gleichzeitige Validität für Wirksamkeitsendpunkte zur Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit, Stärke, Behinderung und Schmerzen im klinischen Programm zu Asfotase alfa wird auch durch die Ergebnisse anderer zusammenhängender Endpunkte und Korrelationen zu Endpunkten unterstützt, die die Pathophysiologie von HPP wiedergeben. Für das klinische Entwicklungsprogramm zu Asfotase alfa wurden starke Korrelationen zwischen einer Reihe von Endpunkten und Zielsetzungen zu körperlicher Funktion, Stärke, Behinderung und Schmerzen und klinisch wichtigen Knochenstruktur-Endpunkten gefunden und die Ergebnisse werden in den Abschlussberichten der Studie präsentiert und unterstützen deren Einsatz zur Beurteilung von behandlungsgebundenen Veränderungen der Pathologie bei HPP.

BOT-2 verfügt auch über eine gute Konstruktvalidität (Dietz 2007) und erfasst für HPP relevante Beeinträchtigungen der Körperstruktur und Mobilitätseinschränkungen. Beispiele und deren Relevanz für die muskuloskelettalen Symptome von HPP-Patienten umfassen:

1. Der Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ misst die Kontrolle und Koordination der großen Muskeln, die an der Lokomotion beteiligt sind, insbesondere bei Freizeit- und Wettbewerbssport. Gangabweichungen bei HPP-Patienten wurden dokumentiert (Daten auf Anfrage erhältlich).
2. Einige der wichtigsten Items des BOT-2 (z. B. Rennen) dienen der Messung von funktional relevanten Aufgaben, wie Fortbewegung mit zunehmender und abnehmender Geschwindigkeit, kombiniert mit dem Aufheben eines Gegenstandes vom Fußboden. Die Fähigkeit, das Gehen zu beschleunigen oder zu verlangsamen, ist wichtig für die tägliche Funktionsfähigkeit, und etwa 40 % des täglichen Gehens in städtischer Umgebung besteht aus kurzen Gehschüben. (Peterson 2011).
3. Mit dem Untertest „Kraft“ des BOT-2 wird die Kraft des Rumpfes, Oberkörpers und Unterkörpers gemessen. Viele Aktivitäten des täglichen Lebens erfordern eine starke Rumpfmuskulatur, die bei HPP oft anormal ist.

Vorübergehende, nicht auf die Therapie zurückzuführende Veränderungen des Patientenzustandes (z. B. Post-Fraktur-Status oder Schmerzen), können sich negativ auf die Studientherapie auswirken und sind der Grund für beobachtete Verschlechterungen der Testleistung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Gruppenvergleich wird durch mangelnde Validierung bei Patienten über 21 Jahren erschwert, es fehlen also normative Daten. Die Veränderungen eines Patienten gegenüber seinem Ausgangswert werden andererseits häufig durch andere Begleiterkrankungen beeinflusst, so dass Untertestbewertungen fehlen oder stark beeinträchtigt sind.

Endpunkt: Handgehaltene Dynamometrie (HHD)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Bewerter waren diesen die früheren HHD-Ergebnisse nicht bekannt. HHD ist ein objektiver Endpunkt, bei dem die Muskelkraft mithilfe eines Dynamometers gemessen wird.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß den Studienunterlagen war die Zahl der gegen den Prüfplan verstoßenden bzw. der Lost-to-follow-up-Patienten (z. B. nicht in der Evaluierung enthaltener Anteil < 5 %) unerheblich. Es liegen keine Indikationen vor, diese Information anzuzweifeln (z. B. Unstimmigkeiten zwischen den Patientenzahlen im Flussdiagramm und in der Ergebnistabelle).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

-
- a. Damit der Prüfer in der Lage ist, eine isometrische Kontraktion zu vermeiden und die generierte Kraft zu messen, muss jedes isolierte Gelenk angemessen stabilisiert werden. Die im Protokoll vorgegebene Positionierung für Hüftextension (unterstütztes Stehen) und Knieflexion (im Sitzen) konnte nicht beibehalten werden, wenn sich die Kraft mancher Patienten bedeutend verbessert hatte (sie überwältigten den Untersucher). Die unterbrochenen Messungen wurden daher für ungültig erklärt. Zwecks verbesserter Stabilisierung sah der Prüfplan für Hüftstreckung und Kniebeugung eine Positionsänderung in die Bauchlage vor. Nach Durchführung einer Positionsänderung wurde diese in den Ausgangsdokumenten und in der eCRF festgehalten. HHD-Normwerte bekräftigen die Tatsache, dass die Mittelwerte für Hüftstreckung und Kniebeugung in Bauchlage niedriger als die Werte für die ursprünglichen Positionen sind. Aus diesem Grund könnte eine Positionsänderung zu einer Kraftminderung führen, die der Zustand des Patienten nicht begründet. Für die Messung von Veränderungen wurden bei allen Positionen altersbedingte Normwerte verwendet, womit der vorstehende Mangel abgeschwächt werden sollte. Richtlinien für den Gebrauch der HHD, einschließlich Anleitungen zur Patientenpositionierung, sind im Clinical Evaluator User Manual, von ENOBIA Pharma vom September 2010 angegeben.
- b. Vorübergehende, nicht auf die Therapie zurückzuführende Veränderungen des Patientenzustandes (z. B. Post-Fraktur-Status oder Schmerzen), können sich negativ auf die Studientherapie auswirken und sind der Grund für beobachtete Verschlechterungen der Testleistung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Obwohl die Begleiterkrankung die Beurteilung der Muskelkraft beeinflussen könnte, ist der Einfluss geringer als beispielsweise bei einem Funktionstest wie Rennen, Springen usw. Wir halten die Verzerrungen deshalb für gering.

Endpunkt: : Lungenfunktion als forcierte Vitalkapazität (FVC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die objektiven Endpunkte der FVC (maximales exhalierendes Volumen, größte Bemühung; L) und FVC (prognostizierte Prozent; %) wurden mittels Standardspirometrie gemessen.

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:

Ja, aber die Patienten hatten nahezu normale Ausgangswerte, deshalb war eine statistische Analyse nicht von Wert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der größte Teil der Population hatte gute Funktionsausgangswerte, deshalb war eine Veränderung gegenüber den Ausgangswerten nicht wirklich interpretierbar (der Endpunkt wurde in dieser Population nicht für nützlich befunden).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die meisten Patienten eine minimale Abnahme gegenüber den Normalwerten für diese respiratorischen Parameter hatten, war es unmöglich, den Behandlungseffekt zu beurteilen.

Endpunkt: Funktionsskala für die untere Extremität (Lower Extremity Functional Scale, LEFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die LEFS ist ein vom Patienten selbst eingeschätztes Maß zur Beurteilung der Funktionsbehinderung. Ein lizenzierter PT verabreichte den Score an Studienpatienten in Form einer Befragung.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung und somit offen für Verzerrung; für die Beurteilung der Behinderung und Schmerzen mit diesem Instrument wurden jedoch die Anleitungen für die Standardverabreichung befolgt, um eine einheitliche Testverabreichung und Datenerfassung in allen Prüfzentren sicherzustellen. Falls es Fragen zu den erfassten Daten gab, wurden die Prüfzentrum im Rahmen der routinemäßigen Datenqualitätssicherungsverfahren kontaktiert und um eine Klärung der Daten gebeten.

Dies ist ein angemessenes Tool für die Bewertung der Behinderung durch schlechte Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten aufgrund von Schmerzen, Missbildungen oder Muskelschwäche, was bei HPP-Patienten dieses Alters häufig zu beobachten ist.

Die Vielfältigkeit der Population bei Studienbeginn schließt eine statistisch fundierte Interpretation der Daten aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die selbst eingeschätzte Beurteilung erhöht das Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der BPI-SF-Fragebogen ist für die Bewertung der Schwere der Schmerzen und der Auswirkung auf die täglichen Funktionen vorgesehen. Ein lizenziertes PT verabreichte diese Bewertung an Studienpatienten in Form einer Befragung.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Instrument zur Beurteilung der Behinderung und Schmerzen, Anleitungen für die Standardverabreichung wurden befolgt, um eine einheitliche Testverabreichung und Datenerfassung in allen Prüfzentren sicherzustellen. PT erfasste Informationen von Patienten in Form einer Befragung. Falls es Fragen zu den erfassten Daten gab, wurden die Prüfzentrum im Rahmen der routinemäßigen Datenqualitätssicherungsverfahren kontaktiert und um eine Klärung der Daten gebeten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die selbst eingeschätzte Bewertung erhöht das Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENB-011-10

Studie: ENB-011-10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ENB-011-10 Protocol (93)	
ENB-011-10 Statistical Analysis Plan(93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan(93)	
ENB-011-10 Clinical Study Report(38)	ENB-011-10 CSR
Module 2.7.3 Report(97)	
Responses to EMA questions - Questions 171, 177, 178 and 179 (93)	

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden Verlaufskontrollpatienten verwendet anstelle von gleichzeitigen Placebokontrollen (chronologische Parallelgruppe), um die ethischen und medizinischen Konflikte zu vermeiden, die entstehen könnten, wenn HPP-Patienten mit signifikanter Morbidität und Mortalität eine potenziell vorteilhafte Behandlung vorenthalten wird. Aus diesem Grund wurden die Patienten in allen Pivotstudien der aktiven Behandlung zugewiesen, außer in Studie ENB 009 10, die mit einer älteren Population mit einem geringeren Risiko für schädliche Wirkungen aufgrund des Ausbleibens der Behandlung für begrenzte Zeit (24 Wochen) durchgeführt wurde.

Des Gesamtanalyse des Überlebens bei stark betroffenen HPP-Patienten (im Alter von 0 5 Jahren) erfolgte mithilfe eines Vergleichs des Überlebens von Patienten in den

Behandlungsstudien (ENB-002-08/ENB 003 08 und ENB-010-10) mit Patienten in der gleichzeitigen Verlaufskontrollgruppe (ENB-011-10). Des Weiteren erfolgte eine Analyse der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung mithilfe eines Vergleichs dieser zwei Patientengruppen. Diese Gruppen waren standardmäßig nicht chronologisch parallel.

1. Die Auswirkung des Diagnosejahres auf das Überleben oder die Überlebensdauer ohne invasive Beatmung der Patienten in der Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs, die drei Jahrzehnte umfasste, wurde im vorgeplanten Analysesatz beurteilt.

Die Auswirkung des Diagnosejahres auf die Outcomes (Gesamtüberleben oder Überleben ohne Beatmung) wurde in der Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs allein und in einer Vergleichsanalyse mit behandelten Patienten beurteilt. Im Abschlussbericht für ENB-011-10 ist das Gesamtüberleben für Patienten mit einer Diagnose vor 1990, zwischen 1990 und 1999 und ab 2000 in Tabelle 14.2.8.1, 14.2.8.2 bzw. 14.2.8.3 zusammengefasst. Der Anteil von überlebenden Patienten nahm mit dem Jahrzehnt der Diagnose zu und somit war das Überleben für Patienten, die im Jahr 2000 oder danach geboren wurden, höher. Die mediane Anzahl Tage von der Geburt bis zum Tod (95%-KI) betrug 32 (1, 210), 267,5 (11, NA) bzw. 494 (170, NA) für Patienten, die vor 1990, zwischen 1990 und 1999 bzw. ab 2000 ihre Diagnose erhielten.

Ein proportionales Hazard-Modell nach Cox mit dem Diagnosejahr als Kovariate auf Patienten mit einer Diagnose im Jahr 2000 oder später beschränkt, ergab eine Schätzung der Hazard-Ratio-Parameter (95%-KI) von 0,923 (0,776,1,099), die ähnlich war wie die für alle Patienten (0,962), der p-Wert war mit 0,3704 jedoch nicht signifikant (Abschlussbericht für ENB-011-10, Tabelle 14.2.11.2).

Eine ähnliche Analyse wurde für Überleben ohne Beatmung vorgenommen und lieferte ähnliche Ergebnisse.

Weitere Überlebensanalysen, bei denen Patienten in der Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer Diagnose im Jahr 2005 oder später verglichen wurden, zeigte, dass bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten ein hoch signifikanter Überlebensvorteil besteht, mit 89 % (33 von 37) Überlebenden gegenüber den Verlaufskontrollpatienten, 44 % (7 von 16) Überlebende mit $p=0,0002$ (EMA D120 F177, Tabelle 3).

Ein proportionales Hazard-Modell nach Cox mit Diagnosejahr als Kovariate beschränkt auf Patienten mit einer Diagnose im Jahr 2005 oder später aus der Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs und gepoolte Patienten aus den zwei Säuglingsstudien zeigten eine statistisch signifikante Differenz und ein Hazard-Ratio von 5,166, was das höhere Todesrisiko in nicht behandelten gleichzeitigen Patienten bestätigt (EMA D120 F177, Tabelle 4).

2. Der andere Faktor, der die Ergebnisse dieser Vergleichsanalysen aufgrund der nicht chronologischen Parallelität der Gruppen beeinflusst haben könnte, war der Status der klinischen Behandlung der Hypophosphatasie, einschließlich unterstützender Behandlungsmaßnahmen (insbesondere Atmungsunterstützung) in den vergangenen Jahrzehnten.
 - Die Haupttodesursache bei HPP-Patienten mit frühzeitiger Diagnosestellung ist Atmungsversagen oder Komplikationen aufgrund von Atmungsversagen. Obwohl Fortschritte in der Atemungsmedizin, darunter erhöhter Einsatz von nicht-invasiver mechanischer Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen (Abadesso 2012, Barrington 2001, Khalaf 20010), zu schrittweisen Verbesserungen der Ergebnisse geführt haben könnten, scheint sich die Verbesserungsrate mit unterstützenden Behandlungsmaßnahmen bei den Patienten in der Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs eingependelt zu haben; die Überlebenschancen eines Patienten mit frühzeitig beginnender HPP haben sich im Verlauf der Zeit nicht verändert. Deshalb besteht so gut wie keine Chance, ohne eine Behandlung, die bei der eigentlichen Erkrankung ansetzt, weitere Verbesserungen des Überlebens zu erreichen.
 - Die hohe Mortalität der Verlaufskontrollpatienten, die Beatmungsunterstützung

erforderten, unabhängig von Diagnosejahr, deutet darauf hin, dass die Veränderungen des Überlebens bei den in die Asfotase alfa-Behandlungsstudien aufgenommenen Säuglingen nicht durch Veränderungen der respiratorischen Versorgung erklärt werden können. Von den Verlaufskontrollpatienten, die invasiv beatmet wurden und deren Diagnose vor 2000 gestellt wurde, starben 92,3 % (12 von 13) der Patienten, wohingegen 100 % (6 von 6) der nach 2000 diagnostizierten Patienten starben (EMA D120 F177, Tabelle 12). Aber selbst bei einem Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten in der gleichzeitigen Verlaufskontrolluntergruppe (mit einer Diagnose im Jahr 2005 und danach) mit behandelten Studienpatienten ist das Überleben bei den behandelten Patienten immer noch viel höher und statistisch signifikant (44 % gegenüber 89 %) (EMA D120 F177, Tabelle 3). In der Untergruppe von Patienten, die Atmungsunterstützung erforderten (nicht-invasive oder invasive mechanische Beatmung) betrug das Überleben bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten 81 % (17 von 21) gegenüber 5 % (1 von 20) in allen Verlaufskontrollen oder 0 % (5 von 5) der nach 2005 diagnostizierten Verlaufskontrollen (EMA D120 F177, Tabelle 14). Des Weiteren überlebten 85 % (11 von 13) der Patienten mit auf Vitamin B₆ ansprechenden Anfällen (ein Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome) in der mit Asfotase alfa behandelten Kohorte gegenüber 0 % (0 von 10) der Verlaufskontrollen (EMA D120 F177).

Dieses Überlebensmuster lässt stark auf einen krankheitsmodifizierenden Behandlungseffekt schließen, der das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit der schwersten Form der infantilen HPP deutlich verändert. Schlussendlich sieht es so aus, als ob ohne eine Behandlung des zugrundeliegenden metabolischen Defekts weder das Gesamtüberleben noch die Überlebensdauer ohne Beatmung durch Verbesserungen der Atmungsunterstützung beeinflusst worden wären.

Die Prüfzentren, aus denen Verlaufskontrollpatienten aufgenommen wurden, sind die gleichen Prüfzentren, an denen Patienten in die aktiven Behandlungsstudien aufgenommen wurden. Diese sind alle tertiäre Versorgungszentren mit Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit metabolischen Knochenerkrankungen. Somit wurden die Patienten in beiden aktiven Behandlungsarmen sowie im Verlaufskontrollarm an Prüfzentren behandelt, die sich auf die Versorgung von HPP-Patienten spezialisieren, und in persönlichen Gesprächen mit diesen Prüfern, erfahrene KOLs im Bereich der HPP, wurde bestätigt, dass die Standardversorgung von HPP-Patienten sich im Verlauf der Zeit nicht wesentlich verändert hat und sich zwischen den Verlaufskontrollstudienpatienten und den mit AA behandelten Patienten nicht unterschied.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

- Die Einschlusskriterien für ENB-011-10 waren für die Aufnahme von Patienten mit den gleichen Merkmalen bei Studienbeginn wie für die AA-Behandlungsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) ausgelegt, um einen unverzerrten Vergleich zu erleichtern. Die relevanten Prognosefaktoren (d. h. Faktoren, die sich auf das Überleben oder die Abhängigkeit von invasiver Beatmung auswirken, was Endpunkte der Studie sind) wie rachitische Brust, Anfälle und

vergangene Atmungsbeeinträchtigung, wurden in die Aufnahmekriterien und die Kriterien für die Vergleichsanalyse eingeschlossen.

Die Kriterien für die Vergleichsanalyse zwischen Verlaufskontrollpatienten und behandelten Patienten mit schwerer infantiler HPP wurden prospektiv definiert, nach einer sorgfältigen Analyse der Literatur, die konsistent schlechte Ergebnisse bei Patienten mit infantiler HPP zeigten (d. h. Tod und signifikante Atmungsbeeinträchtigung bis zu und einschließlich Atmungsversagen) (Litmanovitz 2002, Millan 2012, Rodriguez 2012). (Nunes et al, 2002; Whyte, 2013; Deeb et al, 2000) Der Sponsor wählte diese Kriterien basierend auf klinisch relevanten Patientenmerkmalen bei Studienbeginn, die die zugrundeliegende Pathophysiologie der HPP widerspiegeln und Prognoseindikatoren im Zusammenhang mit den Endpunkten Überleben und Überlebensdauer ohne Beatmung darstellten. Ein Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien ist EMA D120 F168, Tabelle 1, zu entnehmen. In Tabelle 3 in der gleichen Antwort (F168) sind die Merkmale der Patienten bei Studienbeginn angegeben. Tatsächlich wiesen 21 % vs. 35 %, 83 % vs. 73 % und 81 % der Verlaufskontrollpatienten gegenüber den mit A behandelten Patienten auf Pyridoxin ansprechende Anfälle, Missbildungen der Brust und Atemnot auf. (Whyte et al, 2014b)

Ebenso lag das mediane Alter (Min., Max.) des Symptombeginns bei mit AA behandelten Patienten bei 1 Monat (0, 5,5) und bei den unbehandelten Verlaufskontrollpatienten bei 0 Monaten (0, 5,9). (Whyte et al, 2014b)

Die Population der Studie ENB-11-10 war ähnlich wie die Populationen der Studien ENB-002-08 und ENB-010-10 im Hinblick auf die grundlegenden Prognosefaktoren für die gemessenen Studienendpunkte (Vergleich der Merkmale bei Studienbeginn/ Historie der Prognosefaktoren) Trotz der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen wurden auch Sensitivitätsanalysen nach Diagnosejahr durchgeführt, die auf Unterschiede der unterstützenden Versorgung zwischen den Patienten in der Verlaufskontrollstudie (ENB-011-10) und den behandelten Patienten (ENB-002-08/ENB-003-08) hindeuten könnten. Die Untergruppe von Patienten aus der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (N=16) mit einem Diagnosejahr von 2005 oder später wurde als gleichzeitige Kontrollgruppe für Vergleichszwecke verwendet. Der Prozentsatz von Patienten mit Beginn der Erkrankung im ersten Lebensmonat (für diesen Vergleich als perinatal definiert) und wahrscheinlich mit der schwersten Erkrankung mit einer schlechten Überlebenschance war zwischen dieser gleichzeitigen Kontrolluntergruppe (56,3 %, 9 von 16) und den gepoolten behandelten Patienten aus den zwei infantilen Behandlungsgruppen (42,3 %, 11 von 26 Patienten) vergleichbar. Der Prozentsatz von Patienten mit Atmungsbeeinträchtigung, einschließlich Atmungsversagen, war zwischen der gleichzeitigen Verlaufskontrollgruppe (75 %, 12 von 16) und der gepoolten behandelten Gruppe (73 %, 27 von 37) vergleichbar. Ungefähr ein Drittel der Patienten in den zwei Komparatorgruppen (31,3 % der gleichzeitigen Verlaufskontrollgruppe und 35,1 % der behandelten Gruppe) hatten auch auf B₆ ansprechende Anfälle, was bekanntermaßen ein negativer Prognosefaktor für das Überleben ist (EMA D120 F177, Tabelle 2). Die Vergleichsdaten bei Verwendung dieser Untergruppe von Patienten aus der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf wurden im vorherigen Abschnitt zum chronologischen Parallelismus besprochen.

- Die Patienten in der Verlaufskontrollstudie unterschieden sich von den gepoolten Komparatorpatienten hinsichtlich Alter bei der „Aufnahme“ oder Alter des Patienten bei der Abstraktion der Daten aufgrund der retrospektiven Datenextraktion für ENB-011-10. Ein großer Anteil der Patienten in der Verlaufskontrollstudie war bei der Datenextraktion tatsächlich nicht mehr am Leben. In der Verlaufskontrollpopulation wurden Daten für lebende und verstorbene Patienten abstrahiert. Es wurden Subanalysen durchgeführt, um die Unterschiede hinsichtlich Alter bei der Aufnahme und Datum des Auftretens von Symptomen zu berücksichtigen.
- Das mediane Alter bei Aufnahme für die behandelten Patienten in den Studien ENB-002-08 und ENB-010-10 kombiniert betrug 27 Wochen (zur Zeit der komparativen Analyse für die Veröffentlichung des Abschlussberichts für ENB-011-10). In diesem Alter waren >30 % der Verlaufskontrollpatienten in der Studie ENB-011-10 bereits verstorben. Deshalb wurden Analysen zur Berücksichtigung des Alters der behandelten Patienten bei der Aufnahme und Überlebensalter der Verlaufskontrollpatienten durchgeführt. Das Überleben war bei den behandelten Patienten bedeutend größer als bei den Verlaufskontrollpatienten, die mindestens 27 Wochen lang überlebten (p=0,0030); 8 % der behandelten Patienten vs. 51,9 % der Verlaufskontrollpatienten starben während des Beurteilungszeitraums. Die mediane geschätzte Überlebensdauer ab Geburt betrug 1123 Tage für die unbehandelten Patienten; im Gegensatz dazu konnte die mediane Überlebensdauer für die mit Asfotase alfa behandelte Gruppe nicht geschätzt werden, da mehr als die Hälfte der Patienten über den Stichtag hinaus überlebten (Abschlussbericht für ENB-011-10, Tabelle 2.2.1.1.1.5; Abbildung 2.2.1.1.1.5).
- Des Weiteren wurden Subanalysen mit Kontrolle für Alter bei der Aufnahme bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 38 Wochen (zur Übereinstimmung mit dem gemittelten Aufnahmealter in den Behandlungsarmen der Studie ENB-010-10 bei der letzten Aktualisierung) und mit einer Diagnose im Jahr 2005 oder danach (zur Übereinstimmung mit dem Diagnosejahr der behandelten Patienten in

den Studien ENB-010-10 und ENB-002-08/ENB-003-08) durchgeführt. Diese zwei Komparatorgruppen umfassten auch einen vergleichbaren Prozentsatz von Patienten mit schlechten Prognosefaktoren, einschließlich Atmungsbeeinträchtigung (sogar etwas höher in den Behandlungsarmen: 63,6 % der gleichzeitigen Verlaufskontrollen, die ≥ 38 Wochen überlebten, vs. 73,0 % der behandelten Patienten) und ein vergleichbarer Prozentsatz von Patienten mit perinatalem Beginn (45,5 % bzw. 42,3 % für die gleichzeitige Verlaufskontrollgruppe gegenüber behandelten Patienten) (EMA D120 F177, Tabelle 6). In dieser konservativen Analyse mit nur 11 Patienten in der gleichzeitigen Verlaufskontrollgruppe zeigte das Kaplan-Meier-Gesamtüberleben einen klaren Trend zu erhöhtem Überleben bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten (89 % vs. 64 % der Verlaufskontrollpatienten, allerdings mit einem fast signifikanten p-Wert für den Lograng-Test (0,0691) und einem Hazard-Ratio von 2,49 ($p=0,276$) im proportionalen Hazard-Modell nach Cox (EMA D120 F177, Abbildung 2, Tabelle 7, 8).

Subanalysen mit einem etwas größeren Set von Verlaufskontrollpatienten (Patienten mit einem Diagnosejahr von 2000 und höher, [N=15]) und einem Überleben von mindestens 38 Wochen bestätigten, dass mit Asfotase alfa behandelte Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu den Verlaufskontrollen aufwiesen (Kaplan-Meier, p-Wert für den Lograng-Test $p=0,0236$). (EMA D120 F177, Tabelle 9). Die Begründung für die Verwendung dieses größeren Sets war die Feststellung, dass zwischen 2000 und 2004 geborene Patienten kein statistisch signifikant verschiedenes Überleben hatten als 2005 und später geborene Patienten, was eine Stabilisierung des Überlebens zwischen diesen zwei Zeiträumen widerspiegelt, die mit markanten Fortschritten in der allgemeinen medizinischen Versorgung zusammenfielen, insbesondere der Atmungsversorgung von kritisch kranken Neugeborenen vor dem Jahr 2000. (Abschlussbericht für ENB-011-10, Tabelle 14.2.8.4, Tabelle 14.2.8.5, Abbildung 14.2.12 und Abbildung 14.2.13.) Schließlich wurde eine Analyse durchgeführt, um nur diejenigen Patienten aufzunehmen, die unter Behandlung mit Asfotase alfa (N=34) und nicht unter Behandlung mindestens 38 Wochen überlebten, und Verlaufskontrollen, die im Jahr 2005 oder später diagnostiziert wurden (N=11). In dieser Sensitivitätsanalyse gab es ein statistisch signifikantes Überleben bei den behandelten Patienten von 94 % bis 64 % unter Verwendung des Lograng-Tests ($p=0,0105$) (EMA D120 F177, Abbildung 3, Tabelle 10).

Die folgenden Punkte unterstützen die Ähnlichkeit der Patienten in diesen Gruppen:

- a. In allen drei Studien wurden die Patienten von Prüfern an tertiären Versorgungszentren mit Erfahrung mit der Behandlung von HPP aufgenommen. Die meisten waren Experten für metabolische Knochenerkrankungen oder Genetiker. Alle hatten Erfahrung mit der Behandlung von kritisch kranken Patienten mit seltenen Erkrankungen. Einige regionale Unterschiede in der Versorgung könnten zwar bestehen, die Prinzipien der unterstützenden Versorgung waren jedoch in allen Zentren vergleichbar.
- b. Die Standardversorgung in den Studien ENB-002-08/ENB-010-10 und ENB-011-10 war eine im Allgemeinen vergleichbare Standardversorgung für HPP, einschließlich Atmungsunterstützung, Vitamin B₆-Supplementation und Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit HPP wie beatmungsassoziierte oder Atektase-Pneumonie. Trotz mancher Veränderungen der Atmungsunterstützung (Beatmungsprotokolle) im Verlauf der letzten Jahrzehnte waren die Beatmungsprotokolle für die mit AA behandelten Patienten und die Verlaufskontrollpatienten mit Diagnose im Jahr 2000 oder später wahrscheinlich vergleichbar (untersuchte Subanalysepopulation).

Ein spezifisches Beispiel: In den letzten 10 Jahren angewendete schützende Beatmungsstrategien, die niedrige Lungenvolumina verwenden, sind am effektivsten bei Patienten mit vorbestehendem Lungenschaden. Für den HPP-Säugling mit einem relativ normalen Lungenparenchym, dessen Atmungsversagen hauptsächlich auf eine Funktionsstörung der Brustwand und des Zwerchfells zurückzuführen ist („Atmungspumpen“-Versagen), ist eine Beatmung mit niedrigem Volumen wahrscheinlich nicht schützend und wird die Progression der HPP sicherlich nicht verändern.

Außerdem ist der Gebrauch von nicht-invasiver Beatmung (NIV), eine effektive Methode für eine zwischenzeitliche Atmungsunterstützung in einer angemessenen Population (als Brücke zu einer früheren Extubation oder im Umfeld einer leicht reversiblen Ursache des akuten Atmungsversagens wie Bronchiolitis), im Umfeld einer chronischen, progressiven, behindernden Erkrankung wie HPP nicht gut erwiesen und würde wahrscheinlich einen minimalen Einfluss auf Sterblichkeitsoutcomes haben, insbesondere wenn das Atmungsversagen durch einen Infektionsprozess wie Pneumonie kompliziert wird. Ohne eine Veränderung des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses wird die Verfügbarkeit und der Einsatz von NIV allein den Krankheitsverlauf oder die damit zusammenhängende Morbidität und Mortalität nicht signifikant verändern.

5. Die Analyse der Überlebensdauer ohne invasive Beatmung könnte jedoch durch die Veränderung der Atmungsunterstützungsmethoden beeinflusst worden sein sowie durch den Trend zur Verwendung von

nicht-invasiver Atmungsunterstützung wenn immer möglich bei Säuglingen und Neugeborenen, um die Lungen vor hohen Drücken zu schützen. Aus diesem Grund wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, um den Einfluss von NIV auf die Überlebensdauer ohne Beatmung zu beurteilen, und der Gebrauch von NIV wurde in die Endpunktdefinition für diese Analysen aufgenommen. Die mit Asfotase alfa behandelte Gruppe in der beatmungsfreien Analyse war die gleiche wie die für die invasive Beatmungsanalyse definierte Gruppe, mit Ausschluss von 3 Patienten, die zum Zeitpunkt der Einleitung der AA-Behandlung NIV erhielten (N=22). Ein etwas höherer Prozentsatz der Verlaufskontrollpatienten hatte Atmungsbeeinträchtigung in der Vorgeschichte, während ein höherer Anteil der mit Asfotase alfa behandelten Patienten B₆-Anfälle in der Vorgeschichte hatten (beides schlechte Prognosefaktoren)(EMA D120 F178, Tabelle 2). Beides sind Zeichen für eine schlechte Prognose, was darauf hindeutet, dass die Populationen trotz des Unterschieds im Prozentsatz der Patienten mit jedem der Merkmale einen vergleichbaren Prozentsatz der schlechten Prognosemerkmale aufweisen.

Die Ergebnisse dieses Vergleichs der Überlebensdauer ohne Beatmung unterschieden sich nicht stark von den Ergebnissen für die Überlebensdauer ohne invasive Beatmung und zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung mittels Lograng-Test ($p=0,0002$) bei den behandelten Patienten (EMA D120 F178, Abbildung 2, Tabelle 3). Die proportionalen Modelle nach Cox zeigten ein Hazard-Ratio von 2,65 und ein signifikant höheres Todesrisiko bei den Verlaufskontrollen (EMA D120 F178, Tabelle 4). Die Daten zeigen ein konsistentes Muster für erhöhtes Überleben bei den mit AA behandelten Patienten, unabhängig von der Art der Beatmungsunterstützung.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-011-10 war eine Verlaufskontrollstudie, eine Verblindung der Patienten war also nicht anwendbar, da keine Behandlung verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENB-011-10 war eine Verlaufskontrollstudie, eine Verblindung der aufnehmenden Prüfer und des Personals war also nicht anwendbar, da keine Behandlung verabreicht wurde.

Prüfer und Personal könnten jedoch möglicherweise die Auswahl der Patienten für die Aufnahme in die Verlaufskontrollstudie beeinflussen, da sie den Outcomes gegenüber unverblindet waren (insbesondere Überleben). Alexion richtet einen Prozess ein, bei dem jeder geeignete Patient beurteilt wird, um eine Auswirkung des Prüfers oder Voreingenommenheit des Prüfers bei der Auswahl des Patienten für die Aufnahme zu vermeiden. . Dieser Prozess ist im Abschlussbericht für ENB 011 10 beschrieben (siehe Abschlussbericht für ENB-011-10, Abschnitt 9.1). In wenigen Worten, die Prüfzentren führten ein Patientenaufnahmeprotokoll zur Dokumentation aller Patienten, die vorgescreeent, gescreent und aufgenommen wurden. Das Protokoll erfasste auch die Gründe, aus denen Patienten, die für die Teilnahme in Erwägung gezogen wurden, nicht hinsichtlich ihrer Eignung beurteilt wurden, sich nicht für die Eignung qualifizierten und/oder nicht aufgenommen wurden. Präscreening-Fehlschläge umfassten jeden Patienten, der lebte und keine Einwilligungserklärung erteilte, und jeden verstorbenen Patienten, für den eine Einwilligungserklärung erforderlich war, jedoch nicht von den Eltern/dem Vormund eingeholt wurde.

Trotz dessen und weil mehr Patienten, die zur Zeit der Datenextraktion bereits verstorben waren, in die Studie ENB 011 10 eingeschlossen waren, wurden bei der Durchführung von Vergleichsanalysen

mit behandelten Patienten zusätzliche Subpopulationen von Patienten für Vergleichszwecke verwendet (Patienten, die mindestens 38 Wochen überlebten), wie im Text oben beschrieben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vollständigen Ergebnisse aller in dem Studienprotokoll und SAP beschriebenen Tests sind in dem klinischen Studienbericht vorgestellt (CSR, engl.: Clinical Study Report). Post-hoc-Analysen zu manchen Verzerrungen wurden nicht in die Einreichungspakete oder den Abschlussbericht eingeschlossen. Keine der Ergebnisse der Post-hoc-Analysen (im Text oben beschrieben) scheinen die Ergebnisse der im Abschlussbericht berichteten Vergleichsanalysen zu widerlegen. Die Subanalysen sind in früheren Abschnitten oder unter der Verzerrung des jeweiligen Endpunkts sowie in Antworten auf EMA D120 A169, 171, 177, 178 und 179 zusammengefasst.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

1. Die Zensierung der Daten für Überleben im natürlichen Krankheitsverlauf (im Fall von „unbekannt“ wurden die Outcomes zu der Zeit des letzten bekannten Outcomes oder zur Zeit des letzten Kontaktes zensiert [SAP]) könnte zu einer Misrepräsentation des wahren Überlebens in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf führen. Dies ist jedoch die Natur von historischen Studien und wurde ansatzweise in der Serie der Subanalysen behandelt, wo das Überleben der behandelten Patienten basierend auf dem Diagnosejahr prognostiziert wurde. Ein proportionales Hazard-Regressionsmodell nach Cox, das Konditionen für Behandlungsgruppe und Diagnosejahr umfasste, wurde zur Beurteilung der Überlebenszeiten bei behandelten und unbehandelten Patienten verwendet. Bei behandelten Patienten war ein Überleben eher wahrscheinlich (Hazard-Ratio = 8,363; 95%-KI = 1,889, 37,028) als in den unbehandelten Verlaufskontrollpatienten ($p=0,0051$) (Tabelle 2.2.1.1.1.3 des Abschlussberichts für ENB-011-10).

2. Auswahlverzerrung– Nach einer sorgfältigen Überprüfung der Screening- und Aufnahmeprotokolle, in denen die Gründe für Präscreening-Fehlschläge (60 von 127) in dieser Studie dokumentiert wurden, ist Alexion der Ansicht, dass keine Auswahlverzerrung für Patienten vorliegt, die keine Einwilligungserklärung erteilten. Nur 4 der 12 Prüfzentren, an denen Patienten aufgenommen wurden, hatten Patienten, die als Präscreening-Fehlschläge galten. Insgesamt wurden nur 4 Patienten als Präscreening-Fehlschläge erachtet, weil keine Einwilligungserklärung eingeholt werden konnte. Die Mehrheit der anderen Präscreening-Fehlschläge fand an Prüfzentren statt, die Repositorien von potenziellen HPP-Patienten hatten, bei denen die Diagnose und/oder andere Eignungskriterien der Studie für die Aufnahme jedoch nicht bestätigt werden konnten.

Der Sponsor hatte eine umfassende Strategie für die Öffentlichkeitsarbeit der Prüfer und umfassende Rekrutierungsbemühungen, um die Auswahlverzerrung abzumildern. Angesichts der Seltenheit der HPP fanden spezielle Rekrutierungsbemühungen statt, um Ärzte zu engagieren, die Zugang zu Unterlagen für HPP-Patienten haben könnten, um so viele qualifizierte Patienten wie möglich zu identifizieren (genaue Angaben zu diesen Bemühungen sind EMA 120D, A 169 zu entnehmen).

Bei den Präscreening-Bemühungen könnten die Prüfzentren im Rahmen ihrer Sorgfaltspflicht zur Beurteilung der Eignung für die Studie sich direkt an Patienten (oder deren Vormund/Eltern) gewandt haben oder an andere behandelnde Ärzte vor Ort oder Krankenakten von sekundären oder tertiären Behandlungseinrichtungen angefordert haben. Prüfzentren, die Einwilligungserklärungen benötigten, wurden auch gebeten, prägescreente Patienten nachzuverfolgen, die gesucht wurden, jedoch noch keine Einwilligungserklärung geliefert hatten, um die Erfüllung der Sorgfaltspflicht bei der Rekrutierung für diese Studie zu dokumentieren.

Für diejenigen Patienten, die als Präscreening-Fehlschläge galten, wurden die Screening- und Aufnahmeprotokolle sorgfältig überprüft, um die Gründe für den Präscreening-Fehlschlag zu bestimmen;

genauere Angaben sind in EMA 120D, A 169, Tabelle 1 präsentiert.

Bei der Beurteilung der Gründe für einen Präscreening-Fehlschlag ist die Tatsache eine wichtige Überlegung, dass die Mehrheit der Präscreening-Fehlschläge aus den Datengewinnungsbemühungen unter Verwendung des großen Repositoriums von potenziellen HPP-Patienten des International Skeletal Dysplasia Registry bei Cedars Sinai (Prüfzentrum 04) und des Repositoriums vergangener Fälle aus den Akten von Dr. Michael P. Whyte (Prüfzentrum 07) dokumentiert wurde. Viele der Patienten, die Prüfzentrum 04 bekannt sind, wurden niemals dort behandelt; ihre Röntgenaufnahmen und/oder Ultraschalluntersuchungen wurden nur für diagnostische Konsultation beim Register für skelettale Dysplasie eingereicht. In Anbetracht dessen standen dem Prüfzentrumspersonal nur sehr begrenzte klinische Informationen zur Verfügung, trotz Due-Diligence-Bemühungen, weitere Informationen zu erhalten, und eine Mehrheit dieser als Präscreening-Fehlschlag geltenden Patienten aufgrund unzureichender Informationen zur Bestätigung der HPP-Diagnose und/oder Bestätigung der Patientendisposition an einem Prüfzentrum, das eine Einwilligungserklärung von lebenden Patienten (oder eine Bestätigung des Todes) erforderte, um eine formelle Datenextraktion für studiengebundene Zwecke einzuleiten. Ebenso waren viele der Patienten für Dr. Michael P. Whyte (Prüfzentrum 07), ein bekannter Experte für HPP, nur zur Konsultation. Diese Patienten wurden nicht unbedingt zur Konsultation im Prüfzentrum vorstellig; deshalb waren die verfügbaren Unterlagen zur Bestätigung der Studieneignung in manchen Fällen begrenzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt ohne Notwendigkeit, den Prüfer oder Patienten zu verblinden, da sie keinen Einfluss auf diesen Endpunkt haben.

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:

Objektiver Endpunkt ohne mögliche Manipulation des Beobachters oder während der Analyse.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufnahme von Patienten mit einer geringeren Überlebenschance in die Verlaufskontrollen, da die Erfordernis einer Einwilligungserklärung für verstorbene Patienten erlassen wurde (was eine administrativ „einfachere“ Aufnahme von verstorbenen Patienten in die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichte).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Überleben ohne künstliche Beatmung und Beurteilung der Atemwegsfunktionen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein objektiver Endpunkt**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:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Veränderung der Behandlung von Atmungsbeeinträchtigung in den letzten Jahren hin zu NIV (nicht-invasiv) anstatt IV (invasiv), was die Ergebnisse des Vergleichs der Überlebensdauer ohne Beatmung theoretisch beeinflussen könnte. Dies ist in den Verzerrungen für Studie ENB-011-10 weiter ausgeführt.
- Um den Einfluss von NIV auf die Überlebensdauer ohne Beatmung zu bewerten, wurde der Gebrauch von NIV in die Endpunktdefinition für diese Analysen aufgenommen. Die folgenden Analysen wurden durchgeführt.
- Die Überlebensdauer ohne Beatmung, die nicht zwischen NIV und IV unterscheidet, wurde ebenfalls analysiert (EMA D120 A178, Tabelle 1, 2 und Abbildung 1). Die Daten zeigten einen Anstieg der Überlebensdauer ohne Beatmung für Patienten mit einer jüngeren Diagnose (vergleichbar mit Ergebnissen nach Gesamtüberleben oder Überlebensdauer ohne invasive Beatmung).
- EMA D120, A178. In Abbildung 2 und Tabelle 3 wurde gezeigt, dass der Anteil der Patienten, die Atmungsunterstützung erforderten oder starben, bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten niedriger war als bei den Verlaufskontrollen (27,3 % gegenüber 75 %). Diese Verbesserung war statistisch signifikant unter Verwendung des Lograng-Tests. Ein proportionales Hazard-Modell nach Cox zeigte nach Kontrolle für Alter bei der Diagnose und Aufnahme ebenfalls einen Anstieg der Überlebensdauer ohne Beatmung bei den mit AA behandelten Patienten.
- Die Analyse wurde für die Subpopulation von Patienten aus den Verlaufskontrollgruppen wiederholt, die mindestens 38 Wochen überlebten, und mit der gesamten Asfotase alfa-Gruppe verglichen (wie in der vorherigen Analyse). Die beste Überlebensdauer ohne Beatmung in den Verlaufskontrollen war bei Patienten zu beobachten, die im Jahr 2000 oder später diagnostiziert wurden. Behandelte Patienten zeigten bei einem Vergleich mit Verlaufskontrollen mit einer Diagnose ab 1990 keine bessere Überlebensdauer ohne Beatmung (EMA D120, A178. Abbildung 3).
- Der Vergleich der Überlebensdauer ohne Beatmung bei gleichzeitigen Kontrollpatienten (Patienten mit einer Diagnose ab 2005) aus der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf, die mindestens 38 Wochen überlebten, mit behandelten Patienten (Abbildung 4, Frage 178) zeigte ebenfalls einen weniger deutlichen Unterschied zwischen behandelten Patienten und Verlaufskontrollpatienten.

Die Gesamtdaten zeigten ein konsistentes Muster eines erhöhten Überlebens bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten, unabhängig von der Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung und nach Diagnosejahr kategorisierten Kohorten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALX-HPP-502

Studie: ALX-HPP-502

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ALX-HPP-502 Protocol (93)	
ALX-HPP-502 Statistical Analysis Plan(93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan(93)	
ALX-HPP-502 Clinical Study Report(39)	ALX-HPP-502 CSR
Module 2.7.3 Report BLA(93)	

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ist eine epidemiologische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf von HPP-Patienten im Alter von 5-15 Jahren

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine epidemiologische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf.
Wir müssen jedoch anmerken, dass die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 verglichen wurden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine epidemiologische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf.

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:

Dies ist eine epidemiologische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf.

Die Patienten aus dieser Studie wurden als nicht gleichzeitige Kontrolle für den Vergleich von Rachitisschwere und Wachstum bei den 8 Patienten mit juveniler HPP verwendet, die in den Studien ENB-006-09/ENB-008-10 mit Asfotase alfa behandelt wurden. Mit wenigen Worten, die Patienten in dieser Studie mussten ab dem Alter von 6 Monaten bis zu 18 Jahren Anzeichen für HPP und Röntgenaufnahmen zur Bewertung gehabt haben, und die Wachstumsdaten wurden aus dem Zeitraum erfasst, als die Kinder zwischen 5 und 15 Jahre alt waren (was dem Alter der Teilnehmer in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 entspricht).

Obwohl diese Gruppen (Patienten in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 und ALX-HPP-502) nicht gleichzeitig waren, lassen die Aufnahmekriterien und die Erfordernis, dass die Patienten aktive Rachitis haben und gleichen Alters sein müssen, einen Vergleich der Rachitis zu. Aufgrund der Tatsache, dass ein Knochendefizit nicht reparabel ist, wenn nicht das fehlende Enzym geliefert wird (TNSALP), wird nicht erwartet, dass eine Veränderung der Standardversorgung (hauptsächlich symptomatisch) über die Zeit den natürlichen Verlauf der Rachitis verändert hätte. Des Weiteren stellen Ausschlusskriterien sicher, dass diese Patienten keine Therapie erhalten haben, die den Knochenmineralgehalt vorübergehend verändern könnten, wie Bisphosphonate und Wachstumshormone (Wachstumshormone oder jegliche Medikamente, die einen Einfluss auf das Wachstum und die Rachitis haben könnten, waren historisch untersagt). Dadurch wird sichergestellt, dass beide Populationen in dieser Hinsicht vergleichbar sind.

Selbst bei unterschiedlichen Merkmalen der Patienten bei Studienbeginn hinsichtlich gemittelter Z-Scores für Wachstumsparameter oder gemittelter RSS-Scores (Schwere der Rachitis) wurden im SAP vorselektierte Kriterien festgelegt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt von einer möglichen „natürlichen“ Verbesserung dieser zwei Endpunkte unterschieden wird.

Außerdem kommen die Patienten von den gleichen Prüfzentren (in verschiedenen Ländern und Regionen), an denen die Studienpatienten für die aktive Behandlung aufgenommen wurden, um eine globale Repräsentation der juvenilen HPP-Patienten in beiden Studien sicherzustellen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Patienten in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf keine Merkmale aufweisen, die die Studienergebnisse verzerren würden, obwohl es sich um nicht gleichzeitige Kontrollen handelte.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine epidemiologische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf. Die Patienten wurden nicht mit Asfotase alfa behandelt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ja, im Abschlussbericht und in der Vergleichsanalyse für Studie ENB-006-09/ENB-008-10 sind mit AA behandelte Patienten im Bericht Modul 2.7.3 präsentiert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Bewertung der Rachitisschwere anhand des RGI-C-Scores****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt ohne Bedarf zur Verblindung des Prüfers oder des Patienten, da diese keinerlei Auswirkungen auf diesen Endpunkt haben.
Die zentralen Auswerter waren dem Studienbesuch, außer dem Ausgangsbesuch, und der Behandlung gegenüber verblindet (Röntgenaufnahmen von behandelten Patienten wurden während der Auswertung untergemischt).

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

1. Informationen zur Gültigkeit des RGI-C zur Beurteilung von Rachitis bei HPP sind der relevanten Analyse für Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zu entnehmen.
2. Das Vorhandensein von Begleiterkrankungen wie Vitamin-D-Mangel könnte zur „Schwere“ der Rachitis bei Patienten in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf und in den AA-Behandlungsarmen beitragen (Studie ENB-006-09/ENB-008-10). Die Prüfer, die sich für lange Zeiträume um diese Patienten kümmerten, waren sich bewusst, dass die Vitamin-D-Spiegel überwacht werden müssen, um normale Spiegel zu gewährleisten, es wird also nicht erwartet, dass die in diese Studie aufgenommenen Patienten auch nahrungsbedingte Rachitis hatten.
3. Der Zeitunterschied zwischen gepaarten Röntgenaufnahmen in den Verlaufskontrollen und Behandlungsarmen.
Für die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf wird ein Satz von Röntgenaufnahmen im Zeitraum des Alters von 5 bis 15 Jahren für jeden Patienten als Ausgangssatz definiert (mit einem Zeitfenster von 2 Wochen um diese Altersgrenzen herum). Dieser Ausgangssatz wird mit allen verfügbaren Röntgenaufnahmen nach Studienbeginn verglichen, um den RGI-C-Score zu bestimmen. Der Satz nach Studienbeginn mit einem zeitlichen Abstand vom Studienbeginn von mindestens 24, 48 und 96 Wochen wird für jede respektive Analyse verwendet, wenn ein solcher Satz zur Verfügung steht. Für die mit AA behandelten Patienten (Studie ENB-006-09/ENB-008-10) wurden die RGI-C-Ergebnisse von Woche 24, 48 und 96 verwendet.

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf, ALX-HPP-502, wurden die verfügbaren Röntgenaufnahmen nicht in Woche 24, 48 und 96 nach Studienbeginn erfasst wie in Studie ENB-006-09/ENB-008-10, mit denen sie verglichen wurden. In der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf betrug die mediane Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 24, 48 und 96 778,5, 813,0 bzw. 924,5 Tage; somit näherte sich der Zeitabstand für die Patientengruppe in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf dem der mit AA behandelten Patienten in Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (die medianen Tage ab Studienbeginn bis zur letzten Bewertung betrugen 1551,5 bei den Patienten in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf gegenüber 1274,0 Tagen bei den mit AA behandelten Patienten, $p=0,0681$, Wilcoxon-Rangsummentest). Außerdem ist anzumerken, dass weil die Röntgenzeitpunkte bei den Patienten in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf zeitlich weiter vom Studienbeginn entfernt waren, diese Patienten ein längeres Fenster hatten, um eine spontane Heilung zeigen zu können. Abschließend lässt sich sagen, dass die Vergleichsanalyse der Röntgenaufnahmen (zwischen den Studien ALX-HPP-502 und ENB-006-09/ENB-008-10) aufgrund des Unterschieds im Zeitabstand zwischen den Röntgenaufnahmen in den zwei Studien nicht verzerrt wäre.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Wachstum, Größe und Gewicht**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Objektiver Endpunkt, normative Daten für die Erstellung von Z-Scores sind vorhanden (Wachstumskurven der CDC).

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Vorhandensein von Begleiterkrankungen, die das Wachstum beeinträchtigen könnten, wie Wachstumshormonmangel oder Behandlung mit untersagten Behandlungen (Wachstumshormonbehandlung); diese Ausschlusskriterien für die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf und die Komparatorgruppe. Da die Patienten von den gleichen Prüfzentren stammten wie auch die Patienten in den Behandlungsarmen, die regionale Zentren oder KOLs repräsentieren, die die Patienten über lange Zeit nachverfolgen (in vielen Fällen seit der Diagnose), wird erwartet, dass die Informationen zu diesen Behandlungen und Erkrankungen zuverlässig sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Rachitis-Schweregrad basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts (RGI-C & RSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der zentrale Auswerter war der Behandlung und dem Besuch des Patienten gegenüber 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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

1. Gültigkeit des RSS und Angemessenheit des Gebrauchs bei HPP.

Die RSS-Skala wurde entwickelt, um den Schweregrad von nutritiver Rachitis in den Knien und Handgelenken basierend auf dem Grad der metaphysären Auffaserung und Schröpfung und der Proportion der zudem von HPP Rachitis betroffenen Wachstumsfuge zu bewerten. Ergebnisse der Skalvalidierung suggerieren eine hohe Reliabilität und Reproduktivität der Ergebnisse; die Interrater-Korrelation radiographischer Scores betrug 0,84 oder mehr mit einer Intrarater-Korrelation (für insgesamt 4 Rater) von 0,89 oder mehr. (Thacher et al, 2000) Verblindete erneute Auswertungen schätzten eine ausgezeichnete Übereinstimmungskategorie für den Intraklassenkorrelationsscore (ICC) (0,836 mit einem 95%-KI von 0,684 bis 0,918 (siehe auch den EMA D120, A127 angehängten Variabilitätsbericht).

- Der RSS wurde jedoch nicht für den Gebrauch als ein primärer Endpunkt für klinische Studien zu Asfotase alfa in Erwägung gezogen, da er nur begrenzte skelettale Befunde im Zusammenhang mit HPP-Rachitis berücksichtigt (Ausfransung und Einbeulung an der Wachstumsplatte). Im Gegensatz dazu betrachtet der RGI-C die radiographischen Merkmale der HPP aus einer mehr holistischen Perspektive und bewertet alle Hauptmerkmale der Skeletterkrankung bei HPP, nicht nur Einbeulung und Ausfransung.

Es wurde eine gute Korrelation zwischen RSS und RGI-C und zwischen anderen Maßstäben der körperlichen Funktionsfähigkeit wie 6MWT (2.7.3., Tabelle 1.12.1.2) oder Rennen des BOT-S festgestellt (siehe Modul 2.7.3, Tabelle 1.12.1.3).

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

2. Die Patienten kamen von den gleichen Prüfzentren wie die Patienten in Studie ENB-006-09/ENB-008-10. Da die Patienten von lokalen Zentren und KOLs ausgewählt wurden, die sie schon seit langem nachverfolgen (in vielen Fällen seit der Diagnose), wird erwartet, dass die Informationen zu diesen Behandlungen und Erkrankungen zuverlässig sind.
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine Studie mit Patientendaten, eine Verblindung ist also nicht anwendbar.

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergänzend zu den Ausführungen, die bereits beschrieben wurden, können die folgende Aspekte auftreten:

- Fehlende Informationen zum Überlebensstatus der Patienten in der natürlichen Verlaufsstudie können einen Einfluss haben.
 - Sehr geringes Todesrisiko bei Patienten im Alter von 5 Jahren und älter (was Einschlusskriterium gewesen ist.)
-

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALX-HPP-502s

Studie: ALX-HPP-502s

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
ALX-HPP-502S Protocol (93)	
ALX-HPP-502S Statistical Analysis Plan(93)	
Module 2.7.3 Statistical Analysis Plan(93)	
ALX-HPP-502S Clinical Study Report(40)	ALX-HPP-502s CSR
Module 2.7.3 Report (BLA filing) (93)	

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:

Dies war eine nicht-interventionelle funktionale Substudie zum natürlichen Krankheitsverlauf an einem Zentrum mit Patienten mit juveniler Hypophosphatasie (HPP), die als die Verlaufskontrollpopulation für Studie ENB 006-09 ausgewählt wurden. Die Patienten aus Studie ALX-HPP-502s, für bei routinemäßigen Klinikbesuchen zum Follow-up für HPP zwei Videos zum Gehen des Patienten aufgezeichnet worden waren, wurden in diese Substudie aufgenommen.

Das Prüfzentrum führte ein Patientenaufnahmeprotokoll, um alle gescreenten und aufgenommenen Patienten zu dokumentieren. Vor der Einholung der Videos zur Beurteilung und der Einsichtnahme in die Krankenakten zur Datenextraktion wurde von geeigneten Patienten oder Eltern oder gesetzlichen Vertretern eine Einwilligungserklärung eingeholt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine Unterstudie der Studie ALX-HPP-502. Die Patienten aus dieser Studie wurden als ein unbehandelter Komparator zur Bewertung der Mobilität mittels POMA-G- und MPOMA-G-

Scoring Videos zum Gehen der Patienten gegenüber mit AA behandelten Patienten in Studie ENB-006-009 verwendet und waren nicht chronologisch parallel.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

Dies ist eine Unterstudie der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf ALX-HPP-502

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht anwendbar. In der Studie wurden keine Patienten behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Validität der zur Bewertung verwendeten Tools (POMA-G und MPOMA-G), kleine Population,
Population in einem Zentrum

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gangbewertung mittels POMA-G oder MPOMA-G****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwei potenzielle Störfaktoren wurden identifiziert: die Differenz in der Zeit (Dauer) zwischen der ersten und letzten Gangbewertung bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den Verlaufskontrollpatienten und die Differenz im Gang zwischen den behandelten und Kontrollpatienten bei Studienbeginn.

1. Bewertungszeit (Dauer)

In der Kontrollgruppe zum natürlichen Krankheitsverlauf standen nur 2 Zeitpunkte, eine erste (Studienbeginn) und eine letzte Bewertung des Gangs zur Verfügung. Deshalb kann nicht bestimmt werden, ob die Veränderungsrate bei diesen Patienten über die Zeit konstant blieb (d. h. geradliniger Verlauf) oder variierte (z. B. die Veränderungen traten schnell auf und pendelten sich dann ein). Im Gegensatz dazu standen für die behandelten Patienten Videoaufnahmen zur Gangbewertung für multiple Zeitpunkte nach Studienbeginn zur Verfügung. Das Zeitintervall zwischen Studienbeginn und letzter Bewertung für die Verlaufskontrollpatienten war größer als bei den behandelten Patienten, deren Daten zu standardisierten Zeitpunkten in einer klinischen Studie erfasst wurden ($p=0,0027$, Wilcoxon-Rangsummentest [exakte Methode]) (Tabelle 3.2.1.6.1.6 aus Modul 2.7.3 BLA-Datei). Dieser Unterschied könnte die Veränderungsrate pro Jahr bei den Kontrollpatienten möglicherweise verwässert haben, wenn die Rate nicht linear war, oder alternativ könnte er den Kontrollpatienten mehr Zeit für Verbesserung eingeräumt haben. Des Weiteren war 1 der behandelten Patienten ein Ausreißer mit nur 79 Tagen zwischen Studienbeginn und letzter Bewertung. Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen den Bewertungen hatte dieser Patient auch die höchste Veränderungsrate (pro Jahr) trotz einer Verbesserung von nur 1 Punkt (von 3 auf 4) seines MPOMA-G-Scores. Deshalb wurden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss des Ausreißer-Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Anhang B.2. von Modul 2.7.3

BLA-Datei zusammengefasst.

2. Differenz im Gang-Score bei Studienbeginn

Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen im Vergleich zur Verlaufskontrollgruppe bei Studienbeginn niedrigere MPOMA-G-Scores auf (median [Bereich] = 4,0 [2, 9] für behandelte Patienten im Vergleich zu 6,0 [3, 11] für Kontrollpatienten) (Tabelle 3.2.1.6.1.11 Modul 2.7.3 BLA-Datei). Deshalb wurde ein ANCOVA-Test zur Kontrolle für die MPOMA-G- oder POMA-G-Ausgangswerte durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Anhang B.2 von Modul 2.7.3 BLA-Datei zusammengefasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens - Checkliste**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verfügbarkeit von Daten und keine Unterscheidung zwischen „Fähigkeit nicht vorhanden“ und „Fähigkeit in den Krankenakten nicht dokumentiert“ könnte zu einer Verzerrung führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Physiotherapie Deskriptoren gesammelt durch eine Evaluation von Videos, die anhand der Checkliste des Sponsors entwickelt wurden**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: Manuelle Muskeltests**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

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:
