

Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

Hypophosphatasie

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

Stand: 14.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	44
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	54
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	62
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	69
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	85
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	90
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	105
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	113
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	117
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	117
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	128
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	129
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	131

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Organsysteme und entsprechende klinische Symptome bei HPP-Patienten	15
Tabelle 3-2: Klinische Kategorisierung und Symptome von HPP zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginn (77).....	21
Tabelle 3-3: HPP-bezogene Krankheitssymptome; juvenile HPP (87)	27
Tabelle 3-4: Caliper Datenbank - Referenzwerte für ALP nach Alter und Geschlecht	31
Tabelle 3-5: Vergleich der Laborwerte zwischen HPP und anderen klinisch ähnlichen Skeletterkrankungen. Quellen: (1, 15, 72, 98, 106, 109, 110)	34
Tabelle 3-6: Alterskorrigierte standardisierte Mortalitäts-Ratios in Abhängigkeit der Frakturstelle bei nicht HPP-Patienten mit Osteoporose.....	36
Tabelle 3-7: Behandlungsoptionen der Beschwerden und Symptome der HPP-Erkrankung..	47
Tabelle 3-8: Anzahl der HPP-Fälle in Europa nach dem Krankheitsbeginn (160).....	55
Tabelle 3-9: Inzidenz von im Kindes- und Jugendalter manifesterter HPP in Deutschland im Jahr 2015	60
Tabelle 3-10: Prävalenz der HPP	62
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 3-12: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	65
Tabelle 3-14: Patientenzahlen auf Basis des Patientenmodells, skaliert auf die gesamte deutsche Bevölkerung im Jahr 2018.	66
Tabelle 3-15: Verwendete Ressourcen zur Identifizierung geeigneter Quellen.....	67
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-17: Beispielhaftes Management zur Behandlung des Krankheitsbildes von HPP-Patienten und zur Behandlung der Anzeichen und Symptome von HPP.....	83
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-21: Repräsentative Angaben der Kosten der BSC von HPP-Patienten.....	93
Tabelle 3-22: Nutzung kostenpflichtiger medizinischer Anwendungen. Nur HIPS-Kinder (n = 44), aus (16).	102
Tabelle 3-23: Beispielhafte Therapie einer 59-jährige HPP-Patientin.....	103

Tabelle 3-24: Wichtige orthopädische Ereignisse und Behandlungen im Erwachsenenalter bei einer 59-jährigen Patientin mit HPP-Krankheitsbeginn im Kindesalter	104
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	106
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	106
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	107
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	108
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	113
Tabelle 3-30: Zusammenfassung des Risk Management Plans	121
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	130

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Hierarchische Struktur des Knochens und Knorpels auf verschiedenen Ebenen der Längenskala.....	18
Abbildung 3-2: Biochemische Auswirkungen von TNSALP.	20
Abbildung 3-3: Autosomale Vererbung.....	22
Abbildung 3-4: Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinataler HPP bei der Geburt mit extremer Skelett-Dysmorphie und Hypomineralisierung.....	24
Abbildung 3-5: Röntgenaufnahme eines 18-Monate alten Patienten mit infantiler HPP.	25
Abbildung 3-6: Kind mit HPP.....	27
Abbildung 3-7: Klinische Symptome infantiler-juveniler HPP.	27
Abbildung 3-8: Diagnostische Prüfung von Hypophosphatasie.	30
Abbildung 3-9: Alters- und geschlechtsangepasste Referenzbereiche für ALP-Aktivität.....	32
Abbildung 3-10: Einfluss von HPP auf das tägliche Leben.	38
Abbildung 3-11: Übersicht von Adulten HPP Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn und Auswirkungen der HPP auf die Knochen und den gesamten Organismus.....	40
Abbildung 3-12: Übersicht der Patienten mit Symptomen, die die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, aufgetragen nach Alter bei Krankheitsbeginn.	42
Abbildung 3-13: Mittlere Anzahl an Jahren vor dem Auftreten von Symptomen oder Ereignissen, die die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) beeinflussen.....	43
Abbildung 3-14: Röntgenbild der rechten Hand eines HPP Patienten auf Asfotase alfa Behandlung im Januar 2016 und nach 13 Monaten Asfotase alfa Behandlung im Februar 2017.	53
Abbildung 3-15: Gesamtzahl der Frakturen (zum Zeitpunkt der Studie) bei Kindern und Erwachsenen mit pädiatrischem HPP.....	100
Abbildung 3-16: Überblick über die orthopädischen Operationen, die von den Teilnehmern der HIPS-Umfrage gemeldet wurden.....	101
Abbildung 3-17: Anpassungsmechanismen zur Bewältigung von Behinderungen.....	102
Abbildung 3-18: Präventivmaßnahmen für das Endprodukt von Strensiq®. Alexion hat eine Differenzierung in 2 Stufen (Verpackung und Fläschchen) implementiert, um das Risiko von Medikamentenfehlern für die kommerziellen Verwendung von Asfotase alfa zu minimieren.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	Six Minute Walk Test
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
SHI	Statutory health insurance
IU	International Unit
SGB	Sozialgesetzbuch
%	Prozent
AA	Asfotase alfa (Strensiq®)
Abs.	Absatz
ADL	activities of daily living
ALP	Alkalische Phosphatase
ALPL	TNSALP-codierendes Gen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP), Zweite Auflage
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
CALIPER	Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CPPD	Calcium pyrophosphate deposition disease
CSR	clinical study report
d.h.	Das heißt
DRG	Diagnosis Related Groups
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EG	Europäische Gemeinschaft
EET	Enzymersatztherapie
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5L
ERT	enzyme replacement therapy
ESPED	German Paediatric Surveillance Unit (germ. Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland)
EURD	European Union Reference Dates (and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports)
G- tube	Gastrostomy tube
GABA	γ -Aminobuttersäure
GI	Gastrointestinal
GJ-tube	Gastrostomy Jejunectomy tube
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hydroxylapatit
HHD	hand-held dynamometry
HIPS	Hypophosphatasia Impact Patient Survey
HOST	Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone interview
HPP	Hypophosphatasie
HRQoL	health-related quality of life
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICU	intensive care units
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
L	Liter
LEFS	lower extremity function scale
max	Maximum
MDT	multi-disciplinary team
mg	Milligramm
min	Minimum
Mio.	Millionen

ml	Milliliter
n	number
NPP1	Ectonucleotid Pyrophosphatase/Phosphodiesterase-1
NSAR	nicht steroidalen Antirheumatika
NSAIDS	Non-steroid anti-inflammatory drugs
OI	osteogenesis imperfecta
OPS	surgery and procedures codes (Germ. Operationen- und Prozedurenschlüssel)
P	Phosphat
PC	Phosphocholin
PEA	Phoshoethanolamin
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy
PHOSPHO1	Phosphoethanolamie/Phosphocholin Phosphatase
Pi	Anorganisches Phosphat
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PPi	Anorganisches Pyrophosphat
PpU	(Abgabe-) Preis des pharmazeutischen Unternehmers
PRS	pyridoxine-responsive seizures
PTH	Parathyroides Hormone
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	quality of life, Lebensqualität
RGI-C	radiographic global impression of change, radiographischer globaler Eindruck der Veränderung
RMP	risk management plan
RSS	rickets-severity scale, Schwere der rachitischen Symptome
S.A.S.	Société par actions simplifiée – vereinfachte Aktiengesellschaft
SD	standard deviation, Standardabweichung
SF-12v2	Short Form 12 item (version 2) questionnaire, SF-12 Fragebogen (Short Form 12) Version 2
SHI	statutory health insurance, gesetzliche Krankenkasse
SLR	systematic literature research, Systematische Literaturrecherche
SmPC	summary of product characteristics, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

TNSALP	Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase / Gewebe-Unspezifische Alkalische Phosphatase
U	Units, Einheiten
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	Zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

„Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.“ (1). Strensiq® ist die erste und bisher einzig zugelassene Enzymersatztherapie für die Behandlung von HPP und ist nicht für andere Indikationen zugelassen.

Bislang gibt es in Deutschland außer Asfotase alfa keine zugelassene und geeignete vergleichbare Behandlungsoption. Daher sind therapeutische Bemühungen nur unterstützender und symptomatischer Natur. Ohne eine adäquate und auf HPP ausgerichtete Therapie kann eine Verbesserung der Lebensqualität nur durch ein multimodales und interdisziplinäres Management der Krankheit angestrebt werden. Dazu gehört die Therapie mit Schmerzmitteln sowie die Behandlung von muskuloskelettalen, neurologischen, psychologischen und neuropsychiatrischen Problemen sowie eine genaue Überwachung der Nierenfunktion und der parodontalen Pflege (2-4).

In dieser Indikation gibt es neben Asfotase alfa bisher kein Arzneimittel und keine Therapie, die die Kriterien nach Kapitel V §6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfüllt. Laut diesen soll "die Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse (§ 12 SGB V) im Anwendungsbereich geeignete Therapie sein“, mit der Asfotase alfa verglichen werden kann, um einem Zusatznutzen aufzeigen zu können.

Für das vorliegende Dossier wurde Best Supportive Care (BSC) als geeignete Vergleichstherapie in dieser Indikation bestimmt, um den Zusatznutzen von Asfotase alfa zu bestimmen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (5).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wurde am 29. November 2017 beantragt und hat am 08. Februar 2018 in der Geschäftsstelle des

Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin stattgefunden, die übermittelte Vorgangsnummer lautet 2017-B-280 (5).

Der G-BA erklärte, dass neben Asfotase alfa, indiziert als langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit pädiatrischem Beginn der Hypophosphatasie zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, kein anderes Arzneimittel oder keine Therapie zur Verfügung steht, welche die Kriterien der Verfahrensordnung als geeignete Vergleichstherapie erfüllt. Der G-BA hat daher Best-Supportive-Care als geeignete Vergleichstherapie für Asfotase alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Dabei definiert der G-BA BSC als die Therapie, die "eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet".

Alexion stimmt dieser Entscheidung des G-BA zu und ernennt BSC zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier für die Nutzenbewertung von Asfotase alfa.

Der G-BA weist darauf hin, dass in der vorliegenden Indikation auch Heilmittel (z.B. Physiotherapie) und Hilfsmittel (z.B. Orthopädiemittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) sowie Operationen und nichtmedizinische Behandlungen sowie begleitende medizinische Therapien für die Behandlung von HPP einbezogen sind. Eine reine Placebo-Behandlung wird nicht als geeignete Vergleichstherapie angesehen (5).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es fand ein Beratungsgespräch (2017-B-280) statt, in dem der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegte. Alexion stimmt mit dieser Entscheidung überein und hat sich für keine alternative Vergleichstherapie entschieden.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen über die Indikation und den Anwendungsbereich von Asfotase alfa wurden aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) übernommen (1).

Alle Bemerkungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden dem Protokoll des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (2017-B-208) entnommen (5).

Informationen über unterstützende Therapiemöglichkeiten und BSC basieren auf Informationen der Module Abschnitt 3.2.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
2. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. The open bone journal. 2009;1:8-15.
3. Jakob F, Hofmann C, Girschick H, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
4. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: Was ist gesichert in der Therapie? Der Internist. 2016;57(12):1145-54.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-280, Asfotase alfa zur Behandlung der Hypophosphatasie. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Überblick über Hypophosphatasie (HPP)

Hypophosphatasie (HPP) ist eine außerordentlich seltene genetische Stoffwechselerkrankung, die durch mangelhafte Mineralisierung der Knochen und eine beeinträchtigte Phosphat- und Kalziumregulation charakterisiert ist (1). HPP wird verursacht durch Mutationen im *ALPL* Gen, welches die gewebsunspezifische alkalische Phosphatase kodiert (TNSALP). Das führt zu einer Akkumulation der TNSALP-Substrate anorganisches Pyrophosphat (PPi), Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) und Phosphoethanolamin (PEA). TNSALP stellt bei gesunden Patienten einen Großteil der im Blut zirkulierenden ALP-Isoformen dar und wird hauptsächlich in Knochen durch Osteoblasten und Chondrozyten, aber auch in der Niere und der Leber produziert. HPP kann zu progressiver Skelettverformung, Knochenbrüchen, beeinträchtigter Knochenheilung, chronisch lähmenden Schmerzen, Muskelschwäche, beeinträchtigter Nierenfunktion, Verzögerungen der grobmotorischen Entwicklung, reduzierter physischer Funktion und beeinträchtigter Mobilität führen und in Folge dessen die Verwendung von Gehhilfen notwendig machen. Des Weiteren kann es bei den Patienten zu Krampfanfällen und Lungenversagen kommen (1-10). In den am schwersten betroffenen Fällen liegt die Mortalität bei 50-100 % innerhalb eines Jahres (8, 11).

Das erste klinische Symptom von HPP kann bereits *in utero* oder auch erst im späteren Erwachsenenleben auftreten. In Fällen mit Symptomen, die bereits *in utero* auftreten, kann es zu einer fehlenden Mineralisierung der Knochen und einer Totgeburt kommen. Patienten mit HPP zeigen ein breites Spektrum an klinischen Symptomen, die von Kraniosynostosen bis hin zu vorzeitigem Verlust der Zähne ohne Knochensymptome reichen (1, 3, 12, 13). Eine Zusammenfassung der von HPP und HPP-bezogenen Symptomen betroffenen Organsysteme ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

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

Organsystem	Klinisches Symptom
Skelett	Osteomalazie
	Rachitis (rachitische Brust, metaphysäre Auflösung, verschiedene Valgusdeformationen und Beugung der langen Knochen)
	Kleine Statur und kurze Extremitäten
	Pes equinovarus (Klumpfuß)
	Arthritis und Gelenkszerstörung
	CPPD-Arthritis (Gelenkschwellung, Schmerzen, eingeschränkte Mobilität)
	Pseudogicht
	Nicht heilende Frakturen
	Rezidivierende Frakturen
	Pseudofrakturen, Stressfrakturen, atypische femorale Frakturen
	Chronische Knochenschmerzen
	Kraniosynostosen (sichtbar durch gewölbte Fontanelle, abnormale Schädelform und Proptosis, erhöhter intrakranialer Druck)
Atemwege	Beeinträchtigung der Atmung, die zum Lungenversagen (einschließlich Tracheobronchomalazie und rezidivierender Atemwegsinfektionen, wie Lungenentzündung) führen kann
	Hypoplastische Lunge
	Respiratorische Unterstützung wird benötigt
Metabolismus	Hyperkalzämie (oft in Verbindung mit gastrointestinalem Reflux und Erbrechen)
	Hyperkalziurie
	Hyperphosphatämie
	Gedeihstörung, Schwierigkeiten beim Essen und Schlucken
	Kleinwuchs
Niere	Nephrokalzinose mit oder ohne Hydronephrose und Nephrolithiasis
Muskel-Skelett	(Schwere) nicht progressive Myopathie
	Chronische Muskelschmerzen
	Schwierigkeit beim Gehen und anomaler Gang (Verwendung von Gehhilfen zur Mobilisierung)
	Verzögerung der Entwicklung oder fehlende grobmotorische Entwicklungsstufen

Organsystem	Klinisches Symptom
	Überdehnbare Ligamente
Neurologie	Vitamin B ₆ -induzierte Krampfanfälle
	Erhöhter Intrakranialdruck mit nachfolgendem Verlust der Sehkraft (Atrophie des optischen Nerns) und möglicher Hydrozephalus mit Hydrosyringomyelie (Taubheit in den Extremitäten)
	Enzephalopathie, die sich in Anfällen, mentaler Retardierung und Taubheit manifestieren kann
Dental	Zahnverlust verfrüht oder im Erwachsenenalter (pathognomonischer Verlust des Zahns mit intakter Wurzel)
	Anormales Gebiss
	Verspäteter Beginn des Zahnwuchses
	Verstärkte Parodontitis
Psychologisch	Angstzustände
	Depression
	Unruhe
Abkürzungen: Kalziumpyrophosphatdihydrat (CPPD); Gastro-intestinal (GI); Hypophosphatasie (HPP); Parathyroidhormon (PTH). Quellen:(1-6, 8-10, 12-43)	

HPP kommt bei Kaukasiern vor, wurde aber auch bei Japanern, Hispanoamerikanern und amerikanischen Ureinwohnern beobachtet. Bei Menschen afrikanischer Herkunft tritt es sehr selten auf (15, 40, 44-47). Derzeit existiert mit Asfotase alfa nur eine einzige zugelassene Therapieoption für Patienten mit HPP in Deutschland. Zuvor wurden nur eine symptomatische Behandlung und unterstützende / palliative Pflege angewandt, sie verhindern oder verzögern jedoch den Krankheitsverlauf nicht und die Mehrzahl der Patienten litt an einer signifikanten Morbidität. Veröffentlichte Klassifizierungen von HPP haben in der Vergangenheit das Alter, in dem die erste(n) klinische(n) Manifestation(en) stattfand/en berücksichtigt. Danach wurde die Erkrankung in folgende (oder ähnliche) Kategorien unterteilt:

- Prä-/perinataler Beginn (Symptombeginn *in utero* oder bei der Geburt);
- Infantiler Beginn (Symptombeginn im Alter zwischen 0-6 Monaten);
- Juveniler Beginn (Symptombeginn im Alter zwischen 6 Monaten bis 18 Jahren);
- Beginn im Erwachsenenalter (Symptombeginn im Alter \geq 18 Jahre); und
- Odonto-Hypophosphatasie (ausschließlich dentale klinische Symptome, Manifestation jederzeit).

Basierend auf den obigen Ausführungen wird angenommen, dass Patienten mit perinatalem/infantilem Symptombeginn normalerweise am schwersten unter den Manifestationen der Krankheit leiden und hohe Mortalitätsraten aufweisen. Der Zusammenhang zwischen früher Manifestation der Erkrankung auf der einen Seite und schwerem Verlauf auf der anderen Seite gilt allerdings bei Weitem nicht für alle Patienten. So gibt es einerseits eine Vielzahl an Betroffenen mit späterem Krankheitsbeginn und dennoch schwerem Verlauf, andererseits sind aber auch Verlaufsformen bekannt, bei denen ein frühzeitiger Symptombeginn in einen symptomarmen Verlauf mündet (1-5, 15, 48-50).

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 (51). HPP verursacht verschiedene, direkte Knochenmanifestationen, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, veränderten Kalzium- und Phosphat-Metabolismus, beeinträchtigtem Wachstum und eingeschränkter Mobilität, bedingt aber auch indirekte Knochenmanifestationen wie beispielsweise die Beeinträchtigung der Atmung bis hin zur Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Vitamin B₆-abhängigen Krampfanfällen.. Die Grundgesamtheit der Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, bezieht sich auf Personen jeden Alters, bei denen die Symptome der HPP erstmalig vor dem Ende des 18. Lebensjahres auftraten.

3.2.1.2 Pathophysiologie und Metabolismus der Knochen

Ein Verständnis der HPP-Pathophysiologie erfordert einen kurzen Überblick der Knochenphysiologie und des -metabolismus. Es gibt vier primäre Zelltypen, die für den Aufbau und Erhalt gesunder Knochen erforderlich sind: 1) Osteoblasten (knochenbildende Zellen), 2) Osteoklasten (knochenabbauende Zellen), 3) Osteozyten (Knochenzellen, die in der Knochenmatrix eingebettet und für die Knochenregulation zuständig sind), und 4) Chondrozyten (knorpelbildende Zellen) (52-54). Besonders bei Chondrozyten und Osteoblasten tritt die Knochenisoform von TNSALP auf (1).

Es gibt zwei grundlegende Phasen der Knochenbildung: 1) Bildung der Osteoid-Matrix und 2) Mineralisierung der Matrix. Die hierarchische Makro- bis Nanostruktur der Knochen ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Osteoblasten und Chondrozyten sind für den Aufbau der Knochenmatrix während des Prozesses der endochondralen Knochenbildung während des gesamten Lebens verantwortlich und besitzen eine permanente Umbau- und Reparaturfunktion (1). Diese proteinbasierte Matrix wird dann mineralisiert. Die Mineralisierung ist ein komplexer, lokaler Prozess. An der Wachstumsfuge zieht sie die Produktion von Hydroxylapatit (HA)-Kristallen innerhalb der „Matrix-Vesikel“ nach sich, kleine blasenartige, extrazelluläre, Strukturen, die durch Abschnürung der Plasmamembrane der Osteoblasten, Osteoklasten und Chondrozyten erzeugt werden (1, 55). HA-Kristalle sind wesentlich für die Knochenmineralisierung in der Wachstumsfuge (55, 56) und während des lebenslangen Umbaus der Knochen, der für den Erhalt ihrer Funktionen unerlässlich ist. Die Mineralisierung des Osteoids, das während der Neumodellierung des Knochens geschaffen wird, erfordert die Bildung von Mineralkristallen an speziellen Stellen innerhalb der Kollagenfibrillen in der

Matrix. In beiden Fällen sind eine ausreichende Versorgung mit Mineralien (Kalzium und Phosphat) und ein Gleichgewicht der Mineralisierungsinhibitoren erforderlich (11).

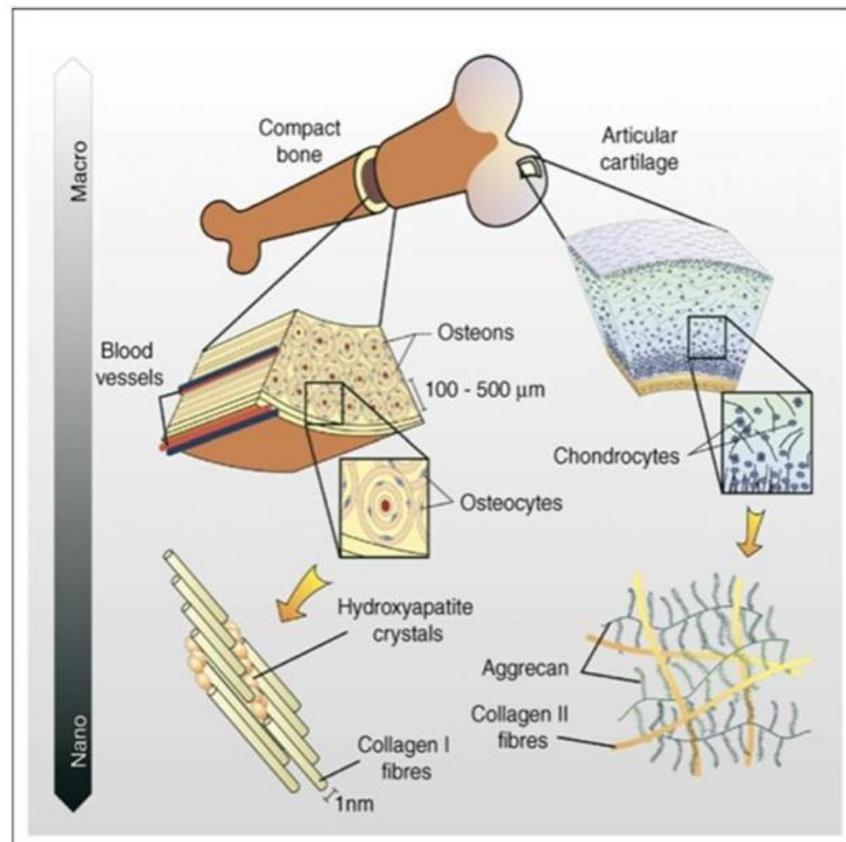


Abbildung 3-1: Hierarchische Struktur des Knochens und Knorpels auf verschiedenen Ebenen der Längenskala. Quelle: (57)

Im Speziellen ist HA eine Art Kalziumapatit, dessen Bildung innerhalb und außerhalb der Matrix-Vesikel stattfindet. Die Bildung von HA-Kristallen erfordert das Vorliegen von anorganischem Phosphat (Pi) und Kalzium innerhalb der Vesikel (55). Ektonucleotid-Pyrophosphatase/phosphodiesterase-1 (NPP1) katalysiert die extrazelluläre Umwandlung von Nukleotiden zu anorganischem Pyrophosphat (PPi). Die gewebsunspezifische alkalische Phosphatase (TNSALP) katalysiert die Umwandlung von PPi zu Pi, die dann in das Matrix-Vesikel transportiert wird (55, 58, 59). Neben der extrazellulären Produktion von Pi gibt es auch eine intrazelluläre Produktion von Pi. Dies geschieht durch die Aktivität von PHOSPHO1, welches die Umwandlung von Phosphoethanolamin (PEA) und Phosphocholin (PC) zu Pi innerhalb der Matrix-Vesikel katalysiert (55, 60).

Werden diese HA-Kristalle innerhalb der geschützten Umgebung der Matrix-Vesikel gebildet, dann werden diese Kristalle aus den Vesikeln extrudiert und nehmen anschließend am Prozess der Mineralisierung der Osteoid-Matrix teil. Ein sehr wichtiger regulatorischer Feedback-Mechanismus für diesen Prozess stellt die Rolle von PPi dar; es kann an HA-Kristalle binden und den Mineralisierungsprozess anhalten (1, 55, 58).

Das Skelett ist ein metabolisch aktives Organ. Selbst nachdem die Epiphysen geschlossen und das Wachstum beendet ist, findet der dynamische Prozess des Knochenbaus statt. Das ist notwendig zur 1) Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität des Skeletts und 2) sorgt für die Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphorhaushalts.

Die Beeinträchtigung der Knochenmineralisierung durch HPP hat durch die unzureichende Mineralisierung der neu geformten Osteoidmatrix an den Stellen des Knochenbaus einen signifikanten Einfluss auf die strukturelle Integrität des gesamten Skeletts. Eine mit der Zeit fortschreitende Anhäufung der Stellen mit unzureichender Mineralisierung im gesamten Skelett durch HPP führt zu einer starken Beeinträchtigung der Knochenstärke des Skeletts, macht den Knochen anfällig für Frakturen und kann zu Arthrose und physikalischen Dysfunktionen führen.

3.2.1.3 Pathogenese von HPP

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: PPi, PLP und PEA. Dies hat eine mangelhafte Knochenmineralisierung und ein Ungleichgewicht des Kalzium- (Ca) und Phosphat- (P) Stoffwechsels zur Folge, was wiederum zu verheerenden systemischen, lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann (1, 3-5, 49, 61, 62). Abbildung 3-2 zeigt den biochemischen Einfluss einer mangelhaften TNSALP-Aktivität bei HPP und die daraus resultierenden progressiven klinischen Konsequenzen. TNSALP ist die knochen-spezifische Isoform der alkalischen Phosphatase und ist das Schlüsselenzym im Prozess der Knochenmineralisierung und der Bildung der Zähne (4). Wie bereits beschrieben, ist TNSALP zudem wichtig für die Bildung von anorganischem Phosphat, welches an Kalzium bindet und somit das für die Knochenmineralisierung essentielle Hydroxylapatit entsteht (4, 63). 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 (1-3, 16, 48).

Da HPP-Patienten nicht fähig sind verfügbare Mineralien in Form von HA-Kristallen im Skelett zu speichern, ist die Kalzium- und Phosphor-Homöostase gestört. Dies führt nachfolgend in manchen Fällen zur Entwicklung von Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Hypercalciurie (11, 35-37, 49, 55, 64-68). Ektopische Kalzifizierungen in Weichgeweben (Gefäßsystem, Retina, Nieren und Ligamente) können mit den entsprechenden Symptomen auftreten, wie einer Nephrokalzinose und in seltenen Fällen Nierensteinen, die, falls nicht richtig behandelt, zu Hydronephrose und nachfolgender Niereninsuffizienz und -ausfall führen können (1, 4, 35, 37, 69-74). Von der Hyperkalzämie wird angenommen, dass sie die Ursache anderer Symptome ist, wie bspw. gastro-intestinalem Reflux und Erbrechen, die häufig bei Patienten mit HPP anzutreffen sind. Bei Kindern kann sie zu einer Gedeihstörung führen (1, 2, 4, 46, 74, 75). Kontinuierlich hohe Konzentrationen von Serum-Kalzium können zu einer Reduktion der

Konzentration des Parathyroidhormon (PTH) - Levels im Serum führen, das bei HPP-Patienten häufig subnormal ist (1, 2, 46, 76).

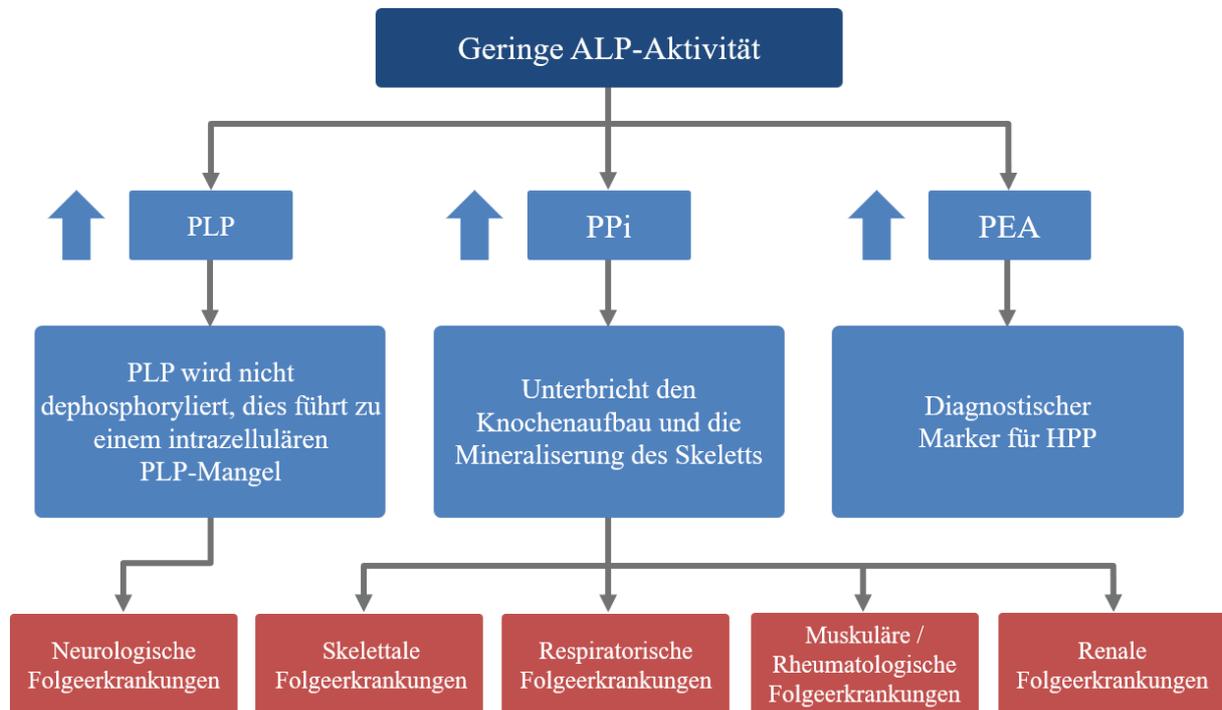


Abbildung 3-2: Biochemische Auswirkungen von TNSALP.

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

3.2.1.4 Klinische Manifestationen von HPP

Derzeitig werden die klinischen Formen der HPP nach dem Alter bei Krankheitsbeginn kategorisiert:

- Perinataler Beginn (Symptombeginn *in utero* oder bei der Geburt);
- Infantiler Beginn (Symptombeginn im Alter zwischen 0-6 Monaten);
- Juveniler Beginn (Symptombeginn im Alter zwischen 6 Monaten bis 18 Jahren);
- Beginn im Erwachsenenalter (Symptombeginn im Alter ≥ 18 Jahre); und
- Odonto-Hypophosphatasie (ausschließlich dentale klinische Symptome, Manifestation jederzeit).

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Kategorien und Klinischen Symptome der HPP.

Tabelle 3-2: Klinische Kategorisierung und Symptome von HPP zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (77).

Krankheitsbeginn (Alter)	Perinatal (0-4 Wochen)	Infantil (bis 6 Monate)	Juvenil (bis 18 Jahre)	Adult (nach 18 Jahren)
Klinische Anzeichen und Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlerhafte Knochenmineralisierung • Brustkorbverformungen • Schwere Atemstörungen und Komplikationen • Vitamin B₆-abhängige Anfälle • Brüche • Missbildungen der Röhrenknochen • Tod 	<ul style="list-style-type: none"> • Kraniosynostose • Verzögertes Wachstum • Brüche • Hyperkalziämie • Hyperkalziurie • Nephrokalzinose • Rachitis • Atemstörungen • Myopathien • Vitamin B₆-abhängige Anfälle • Frühzeitiger Verlust der Milchzähne 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Muskelschmerzen • Myopathien • Fehlerhafte Knochenmineralisierung • Wiederkehrende Brüche • Rachitis • Kleine Statur • Knochenmissbildungen • Verzögerte Heilung bei Brüchen • Frühzeitiger Zahnverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Knochen- und Muskelschmerzen • Wiederkehrende Brüche/Pseudofrakturen • Verzögerte Heilung bei Brüchen • Osteomalazie • Arthropathie, mit/ohne Chondrokalzinose • Enthesopathie • Veränderter Gang • Frühzeitiger Zahnverlust

Allen Formen der HPP liegt ein genetischer (*ALPL* Gen) und biochemischer (geringes Level an TNSALP) Defekt zugrunde. Das klinische Bild von HPP wird jedoch durch ein breites Spektrum an Phänotypen begleitet (1, 3, 49). Nach heutigem Stand wurden bei europäischen, nordamerikanischen und australischen Patienten mehr als 300 Mutationen im TNSALP Gen *ALPL* mit dem Auftreten von HPP in Zusammenhang gebracht (78, 79). Die Vererbung kann autosomal rezessiv oder dominant erfolgen, was zusammen mit der großen Anzahl an unterschiedlichen Mutationen, zum breiten Spektrum des klinisch ausgeprägten Phänotyps von HPP führt Abbildung 3-3 (1, 79-81).

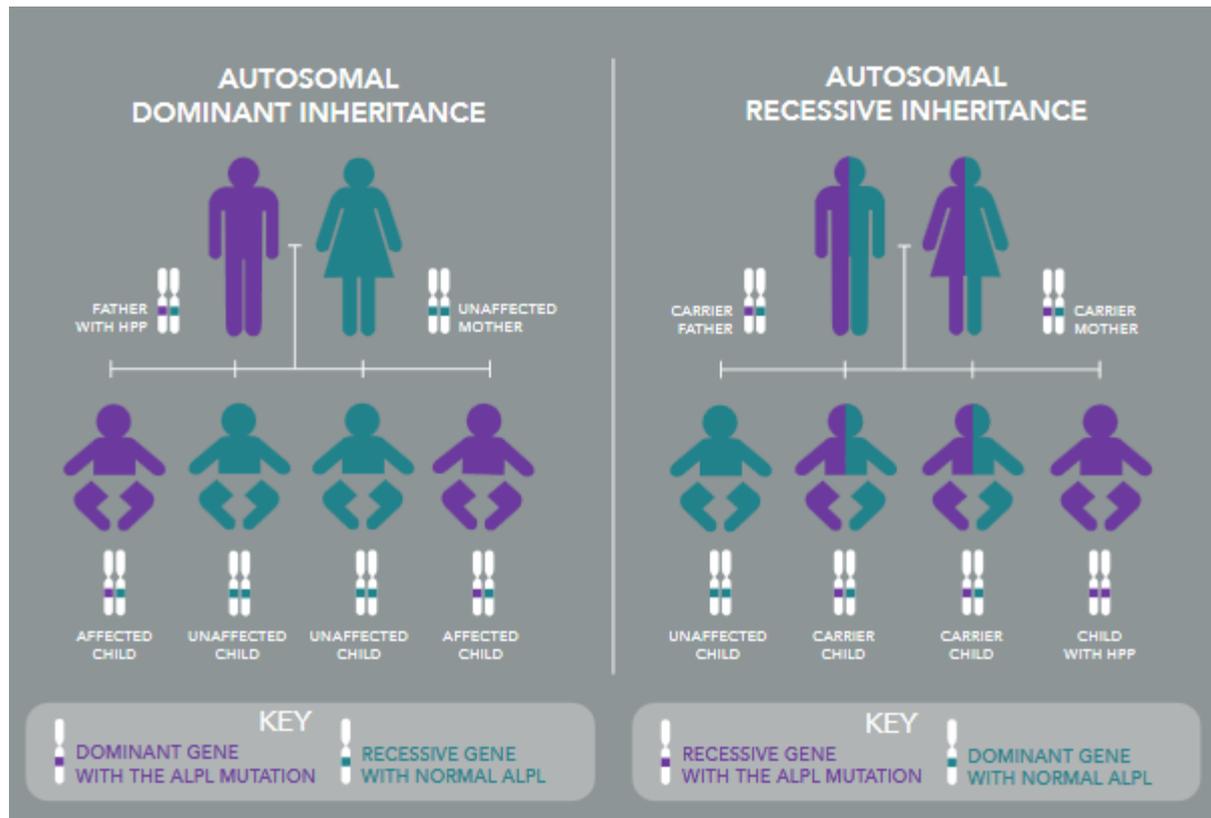


Abbildung 3-3: Autosomale Vererbung. Überblick über die möglichen Vererbungsmechanismen der *ALPL* Mutation. (82).

Die perinatalen und die meisten infantilen HPP-Fälle werden üblicherweise autosomal rezessiv vererbt mit beiden Eltern als Träger von *ALPL*-Mutationen. Andere Formen von HPP hingegen werden entweder autosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbt. Typischerweise haben Geschwister von Patienten mit autosomal rezessiver HPP eine 25 %-ige Chance die Krankheit auch zu bekommen, eine 50 %-ige Chance ein Träger zu sein und eine 25 %-ige Chance weder die Krankheit zu bekommen noch Träger zu sein. Es gibt jedoch auch Fälle von *de novo*-Mutationen. Daher liegt das Risiko von einem erneuten Auftreten perinataler/infantiler HPP in einer Familie bei 25 %. Bei Formen mit einem späteren Erkrankungsbeginn liegt das Risiko einer rezessiven Übertragung bei etwa 25 % und einer dominanten Übertragung bei etwa 50 % oder weniger (83). Obwohl der Genotyp nur wenig mit dem Phänotyp von HPP korreliert (80, 81), sind schwere Formen der HPP eher mit Mutationen assoziiert, die zum Verlust der TNSALP-Aktivität führen, während eine verbleibende TNSALP-Funktion mit mildereren Formen in Zusammenhang gebracht wird (63, 84).

Patienten mit perinatalem oder infantilem Krankheitsbeginn haben oft schwere Formen von HPP mit hohen Sterberaten. Es gibt jedoch einen geringen Anteil an Patienten mit perinatalem Beginn der HPP, der weniger schwere Krankheitsformen zeigt (81). Hier ist es wichtig zu betonen, dass die gängige Kategorisierung den kompletten Krankheitsphänotyp nicht erklären kann, denn schwer erkrankte Patienten können auch unabhängig vom Alter bei Krankheitsbeginn ein breites Spektrum an Krankheitssymptomen aufweisen (1, 3-5, 49).

Unabhängig von der gängigen Krankheitslehre, wird mehr und mehr akzeptiert, dass es sich bei HPP um ein Krankheitskontinuum handelt, welches signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Alter bei Krankheitsbeginn, die Sterblichkeit und die klinischen Überlappungen der verschiedenen Phänotypen aufweist (4). Es gibt bestimmte Allele, die in bestimmten Populationen häufiger auftreten als in anderen. Spezifische Allele mit einer höheren Häufigkeit wurden zum Beispiel in Japan, bei den kanadischen Mennoiten, in den USA und in Europa identifiziert (44, 49). Bei einigen der spezifischen Mutationen wurden bestimmte Phänotypen gezeigt. Es wurde beispielsweise bei einer Studie mit 52 japanischen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn bei allen 7 Patienten mit der homozygoten c.1559delT-Mutation eine perinatal-letale HPP diagnostiziert (44).

Der Erkrankung liegen somit viele verschiedene Mutationen zugrunde, die zu einem breit gefächerten Symptomspektrum führen. Dabei ist die klinische Manifestation von HPP bei einem totalen Verlust der TNSALP-Aktivität und bei perinatalem oder infantilem Krankheitsbeginn besonders schwerwiegend.

Perinatale HPP

In seiner extremsten (perinatalen) Form manifestieren sich Anzeichen von HPP *in utero* und können zur Totgeburt oder Tod nach wenigen Tagen/Wochen führen (1, 3, 81). Zum Zeitpunkt der Geburt können Gliedmaßen verkürzt und durch ausgeprägte Hypomineralisation des Skeletts deformiert sein. Eine Röntgenuntersuchung kann das fast völlige Fehlen von knöchernen Strukturen offenbaren. Zerebrale Krampfanfälle durch intrazerebralen PLP-Mangel können sich ebenfalls während der Geburt manifestieren und deuten auf eine schlechte Prognose für diese Patienten hin (1, 2, 5, 8, 16, 28, 31, 48, 49). Bei den meisten Patienten ist die perinatale Form der HPP lebensbedrohlich: Die Kinder sterben in der Regel an respiratorischer Insuffizienz aufgrund von Lungenhypoplasie und mechanischer Beeinträchtigung aufgrund der rachitischen Erkrankung des Brustkorbs (1, 48, 49, 76). Abbildung 3-4 zeigt eine Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinataler HPP bei der Geburt. In einer Kohorte von 15 kanadischen Patienten mit perinataler HPP, sämtlich mennonitischer Abstammung, war HPP durchgehend tödlich (100 % Mortalität) und alle Patienten verstarben bis zum Alter von neun Monaten (48).



Abbildung 3-4: Röntgenaufnahme eines Patienten mit perinataler HPP bei der Geburt mit extremer Skelett-Dysmorphie und Hypomineralisierung. (18)

Infantile HPP

Patienten mit infantiler HPP können bei der Geburt normal erscheinen, aber üblicherweise zeigen sie innerhalb der ersten sechs Monate ihres Lebens Skelettanomalitäten und Gedeihstörungen (1-3, 49, 85). Diese Patienten können eine paradoxe Atmung aufgrund der rachitischen Deformierung des Brustkorbs haben, was zusammen mit Rippenfrakturen zu einer Prädisposition für Pneumonie und Atemstörungen führen kann, die oft eine künstliche Beatmung erforderlich machen (siehe

Abbildung 3-5). Die Mortalitätsrate, meist aufgrund von Lungenkomplikationen und Atemstillstand, wird mit bis zu 50 % berichtet (1, 2). In einer prospektiven Verlaufsstudie (natural history study), betrug die Sterblichkeit bei Kindern mit HPP während der ersten 6 Lebensmonate im Alter von 5 Jahren 73 % (8).



Abbildung 3-5: Röntgenaufnahme eines 18-Monate alten Patienten mit infantiler HPP.

Die Röntgenaufnahme zeigt eine Osteopenie der Brust, Thoraxverformung und pulmonare Hypoplasie. Mit Änderungen übernommen (18).

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

Diese Patienten leiden zudem oftmals unter nicht-traumatischen Frakturen. Ähnlich wie bei der perinatalen HPP zeigt die Röntgenuntersuchung oft eine Hypomineralisation des Skeletts und Rachitis (1, 2). Hyperkalzämie und Hyperkalziurie sind ebenfalls häufig. Eine diffuse Verkalkung der Weichteile, insbesondere der Nieren (Nephrokalzinose mit Nierenerkrankung), kann Folge der Hyperkalzämie sein (35, 36, 71). Eine verzögerte motorische Entwicklung und Muskelschwäche sind häufige Komplikationen der infantilen HPP. Krampfanfälle können sekundär zu einem Vitamin B₆-Mangel des Zentralnervensystems auftreten (1-3, 49). Anzumerken ist, dass das Auftreten von Vitamin B₆-abhängigen Anfällen bei HPP bei 100 % der veröffentlichten Fälle mit einer frühen Sterblichkeit (bis zum Alter von 18 Monaten) in Verbindung gebracht wurde (28). Außerdem weisen Säuglinge mit HPP Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (aufgrund von dentalen Anomalitäten, gastrointestinalem Reflux und Erbrechen), Gedeihstörungen, Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen und deutliche körperliche Beeinträchtigungen auf (1, 4, 17, 74, 75). Patienten mit infantiler HPP benötigen

oftmals Hospitalisierungen auf Intensivstationen, um lebenswichtige Funktionen wie die Nahrungsaufnahme und Atmung zu unterstützen bzw. zu ermöglichen. Ebenfalls werden korrektive Operationen der Kraniosynostose durchgeführt, um die gesunde Entwicklung des Gehirns zu ermöglichen. Darüber hinaus werden Skelettdeformationen korrigiert, um den Patienten die Gehfähigkeit zu ermöglichen. Im Zeitverlauf verschlimmern sich die Knochendeformationen und können von Frakturen begleitet werden (1-3, 5, 8, 17, 44). Es besteht dadurch eine hohe Sterblichkeit, die Patienten sterben üblicherweise innerhalb der ersten Lebenswochen oder -monate durch respiratorische Insuffizienz (8, 48).

Juvenile HPP

Eine juvenile HPP ist als Erkrankung definiert, bei der die Symptome im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren auftreten (1, 3, 49). Die Erkrankung wird oft erst erkannt, wenn es zu einem vorzeitigen Verlust der Milchzähne (definiert als Verlust des Milchgebisses vor einem Alter von 5 Jahren) kommt. Die klinische Präsentation beinhaltet schwerwiegendere Komplikationen, die korrigierende chirurgische Eingriffe erfordern können und die die körperliche Funktion sowie die Lebensqualität beeinträchtigen. Röntgenaufnahmen der langen Röhrenknochen zeigen oft epimetaphysäre und metadiaphysäre Mineralisierungsunterschiede. Eine Wachstumsfugenverbreiterung, Unregelmäßigkeiten der vorläufigen Zonen der Verkalkung und eine metaphysäre Aufweitung mit aufgehellten Bereichen in Nachbarschaft zu Bereichen mit Osteosklerose können ebenfalls auftreten. Bei einigen Patienten wurde zudem eine Kraniosynostose beobachtet, welche zu einem erhöhten Hirndruck führt und ggf. Hirnschäden auslösen kann (siehe Abbildung 3-6) (17, 50). Rachitische Veränderungen, einschließlich Störungen der costochondralen Verbindungsstelle, O- oder X-Beinen sowie die Erweiterung der Handgelenke, Knie und Knöchel durch aufgeweitete Metaphysen treten häufig auf und führen zu Kleinwuchs bei einigen Patienten. Das Gehen wird häufig verzögert erlernt und eine nichtprogressive Myopathie, gekennzeichnet durch Gliederschwäche, insbesondere der proximalen Muskeln der unteren Extremitäten, wurde ebenfalls beschrieben (1, 6, 26, 42). Ebenfalls können Skelett-Schmerzen und Steifheit auftreten. Auch nicht-traumatische Frakturen sind keine Seltenheit (1). Abbildung 3-7 zeigt einen Patienten mit juveniler HPP (4).

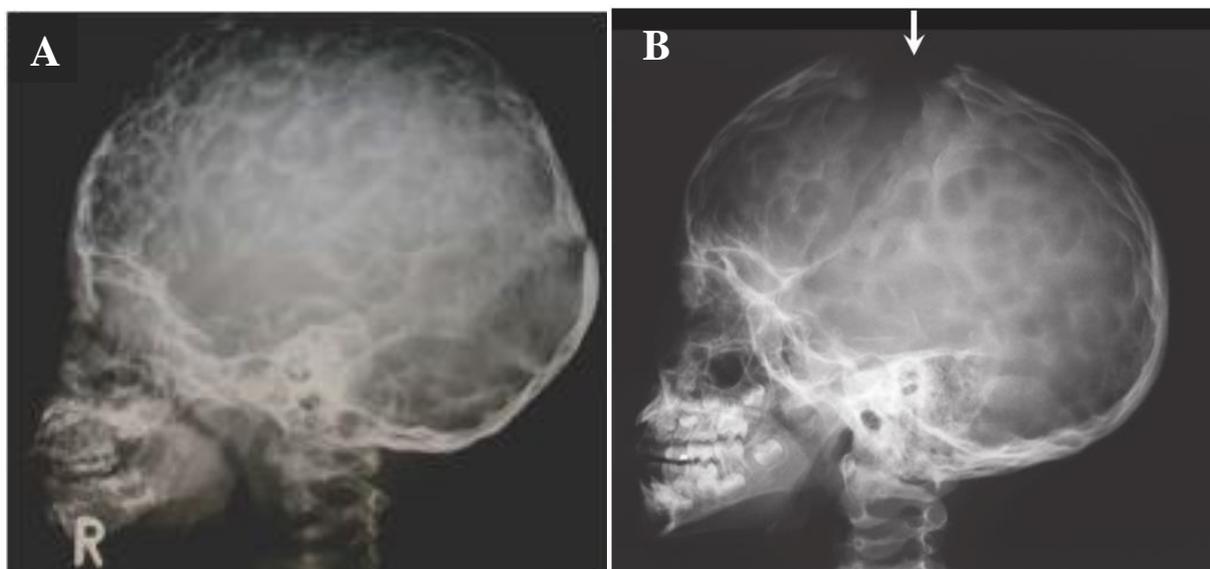


Abbildung 3-6: Kind mit HPP. **A** Der Patient zeigt einen Oxyzephalus mit einer Beule am Kopf und midsagittalem Knochenrücken, schwerem chronischen Papillenödem, Zusammenschluss von Sagittal- und Koronalnaht und vermehrten Faltungsmarkierungen. Modifiziert nach (17), **B** Der 5-jährige Patient zeigt einen Pansuturverschluss was zu einer charakteristischen Schädelform führt („beaten cooper“). Eine Kraniektomi ist sichtbar (Pfeil). Modifiziert nach (50).

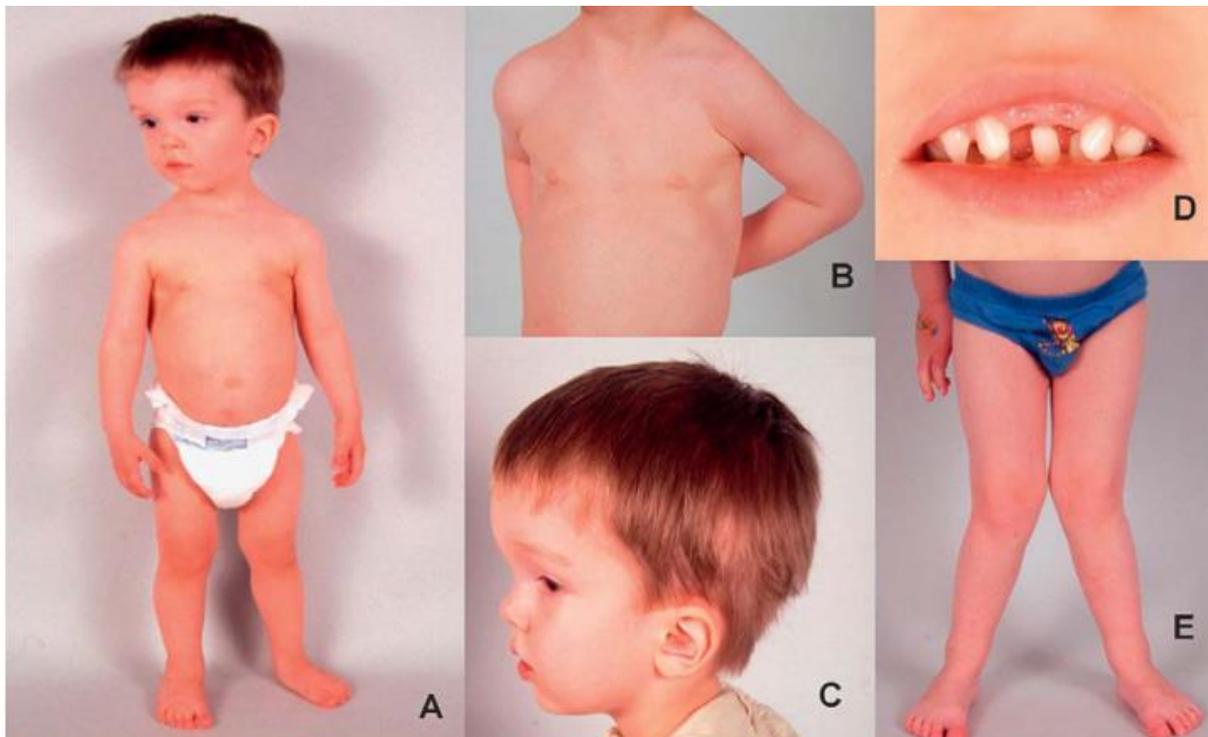


Abbildung 3-7: Klinische Symptome infantiler-juveniler HPP. **A** zeigt ein 3-jähriges Kind mit einer verfrühten Kraniosynostose und einem deformierten Thorax. **B** zeigt den deformierten Thorax. **C** zeigt eine verfrühten Kraniosynostose mit Scaphocephalie-Schädel. **D** zeigt einen verfrühten Zahnverlust und Karies und **E** zeigt ein Genu Valgum (X-Beine) eines 4-jährigen Jungen. (86)

Daten einer nicht-interventionellen, natürlichen Verlaufsstudie, in der die Daten von 32 Patienten mit juveniler HPP (Median der Alters bei der Diagnose: 3,3 Jahre (1,0-13,1)) im Alterszeitraum von fünf bis 15 Jahren abstrahiert worden sind, werden in Tabelle 3-3 dargestellt. 28 % der Patienten benötigten eine Hospitalisierung, meist aufgrund chirurgischer Korrekturen der HPP-bezogenen Deformationen (87). Fast alle dieser Patienten (94 %) benötigten nicht pharmakologische Eingriffe. 34 % benötigten Physiotherapie, 31 % orthopädische Hilfsmittel und 13 % Mobilitätshilfen (87).

Tabelle 3-3: HPP-bezogene Krankheitssymptome; juvenile HPP (87)

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

Bei Patienten, die die Adoleszenz und das Erwachsenenalter erreichen, umfassen die langfristigen Folgekrankheiten rezidivierende und nicht heilende Frakturen, Schwäche, Arthritis und Schmerzen. Oftmals können interne Fixierungsvorrichtungen in den Knochen nicht entfernt werden, da ansonsten das Risiko einer rezidivierenden Fraktur besteht. Zudem benötigen die Patienten häufig Gehhilfen (Rollstühle, Rollatoren und Gehstöcke), die einen fortschreitenden Verlust der Selbstständigkeit und der Unabhängigkeit bedeuten (1, 46, 88).

Adulte Form der HPP

Erste Anzeichen der HPP können auch im fortgeschrittenen Alter (adulte Form der HPP) erstmals auftreten. Allerdings berichten einige erwachsene Patienten über einen frühen Zahnverlust oder eine Rachitis in der Kindheit, was darauf hindeutet, dass ihre Krankheit nicht frühzeitig diagnostiziert wurde (1, 89). Bei adulter HPP manifestiert sich die Hypomineralisation als Osteomalazie, was zu einem hohen Risiko rezidivierender, schlecht heilender Brüche führt, oftmals in den Mittelfuß- und/oder Oberschenkelknochen (21, 25, 29).

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

Daten aus einer separaten Veröffentlichung der Mayo-Klinik im US-amerikanischen Rochester/Minnesota über die Untersuchung von 22 Erwachsenen (69 % Frauen) im Durchschnittsalter von 49 Jahren, bei denen im Zeitraum von 1976 bis 2008 HPP diagnostiziert wurde, beschrieben das Auftreten von Frakturen bei 54 % der Patienten. Die Verteilung dieser Frakturen war wie folgt: Oberschenkel/Schenkelhalsfrakturen bei 23 % der Patienten; Fußfrakturen bei 23 % der Patienten (alle Frauen); Handgelenkfrakturen bei 18 % der Patienten und Wirbelkörperfrakturen bei 9 % der Patienten (alle Männer) (29). Neun Patienten (36 %) hatten mehr als eine Fraktur und vier Patienten (alles Frauen) hatten subtrocantäre Femurfrakturen (29). Pseudofrakturen – auch als Belastungsfrakturen bekannt – werden oft bei diesen Patienten beschrieben und treten beidseitig in der lateralen Diaphyse des Schenkels während Traumen mit niedriger Energie oder in den Mittelfußknochen auf. Bei einigen

Patienten trat eine Ablagerung von Kalziumpyrophosphat-Dihydrat im Weichteilgewebe auf, was zu einer PPI-assoziierten Arthropathie, bekannt als Chondrokalzinose, führte (1, 2, 4, 12, 90, 91). Ohne chirurgische Behandlung heilen die Frakturen zumeist nicht (2, 19, 25, 92, 93). Ähnlich der beschriebenen Frakturen litten die Patienten oft an schweren Skelett-, Gelenk- und Muskelschmerzen (11, 46).

Obwohl von einer adulten HPP angenommen wird, dass diese einen weniger schweren Verlauf als die pädiatrische Form nimmt, können Manifestationen der Erkrankung bei Erwachsenen schwerwiegend und schwächend sein. Häufig sind mehrere Operationen, verschiedene schmerzmedizinische Interventionen und die Verwendung von unterstützenden Geräten erforderlich, um an den Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen (1-3, 10, 25, 94). Erwachsene HPP-Patienten sehen sich einer enormen Belastung in Bezug auf die Mobilität und die Aktivitäten des täglichen Lebens ausgesetzt (ADLs). Während ihres Lebens kommt es zu einer Ansammlung von substantiellen Morbiditäten, die Veränderungen bzw. Umbaumaßnahmen im häuslichen Umfeld sowie Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens erfordern (2, 10, 11, 29). Üblich sind zudem dentale Komplikationen, die zu chirurgischen Eingriffen für Implantate oder Zahnersatz führen (19, 95). Strensiq® ist nicht für die Behandlung der adulten Form der HPP zugelassen.

Odonto-HPP

Schließlich kann die Krankheit sich unabhängig vom Alter auch ausschließlich in Zahnkomplikationen manifestieren, der so genannten Odonto-Hypophosphatasie. Dabei fallen die Zähne spontan ohne Blutung mit intakten Wurzeln aus. Die Patienten müssen sich dann Zahnoperationen, wie zum Beispiel Zahnimplantationen, unterziehen (1, 3, 5, 32, 95, 96). Strensiq® ist nicht für die Behandlung der Odonto-Hypophosphatasie zugelassen.

3.2.1.5 Diagnose von HPP

„HPP wurde bereits seit Jahrzehnten zuverlässig diagnostiziert“ (96). Die HPP-Diagnose basiert auf der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, den klinischen Krankheitsmanifestationen einschließlich der körperlichen Untersuchung, der Röntgenbeurteilungen und Labortests, die ein niedriges Serum-ALP-Enzymlevel sowie erhöhte Konzentrationen von Enzymsubstraten zeigen, die sich im Blut und/oder Urin ansammeln (4, 46).

Ungeachtet der Ausprägung oder des Genotyps umfasst das klinische Bild von HPP, wie bereits oben beschrieben, eine Kombination aus mehreren Muskel-, Skelett-, neurologischen, Atemwegs- und anderen Organmanifestationen (1, 2, 8, 15, 17, 18, 25, 27, 32, 49, 83, 97). Bei Vorliegen dieser Symptome und Anzeichen besteht ein Verdacht auf HPP und sollte überprüft werden (siehe Abbildung 3-8). Um mögliche Krankheitssymptome zu behandeln und die Sterblichkeit durch HPP zu vermeiden, ist eine frühe und genaue Diagnose essentiell. Bei Kindern kann schon eine Verzögerung der Diagnose von wenigen Monaten lebensbedrohlich sein (15, 28, 49, 63, 72, 98-100).

Zwei Voraussetzungen für eine zuverlässige Diagnose sind unverzichtbar: Das medizinische Personal muss aufgeschlossen sein und die Möglichkeit einer seltenen Erkrankung nicht

ausschließen. Des Weiteren müssen biochemische Messungen erfolgen, welche daraufhin meist zur Diagnose von HPP führen können:

- Aktivität der alkalischen Phosphatase,
- Level an anorganischem Pyrophosphat,
- Phosphoethanolamin Level,
- Genetische Tests,
- (Pyridoxal-5'-Phosphat Level, meistens in klinischen Studien verwendet).

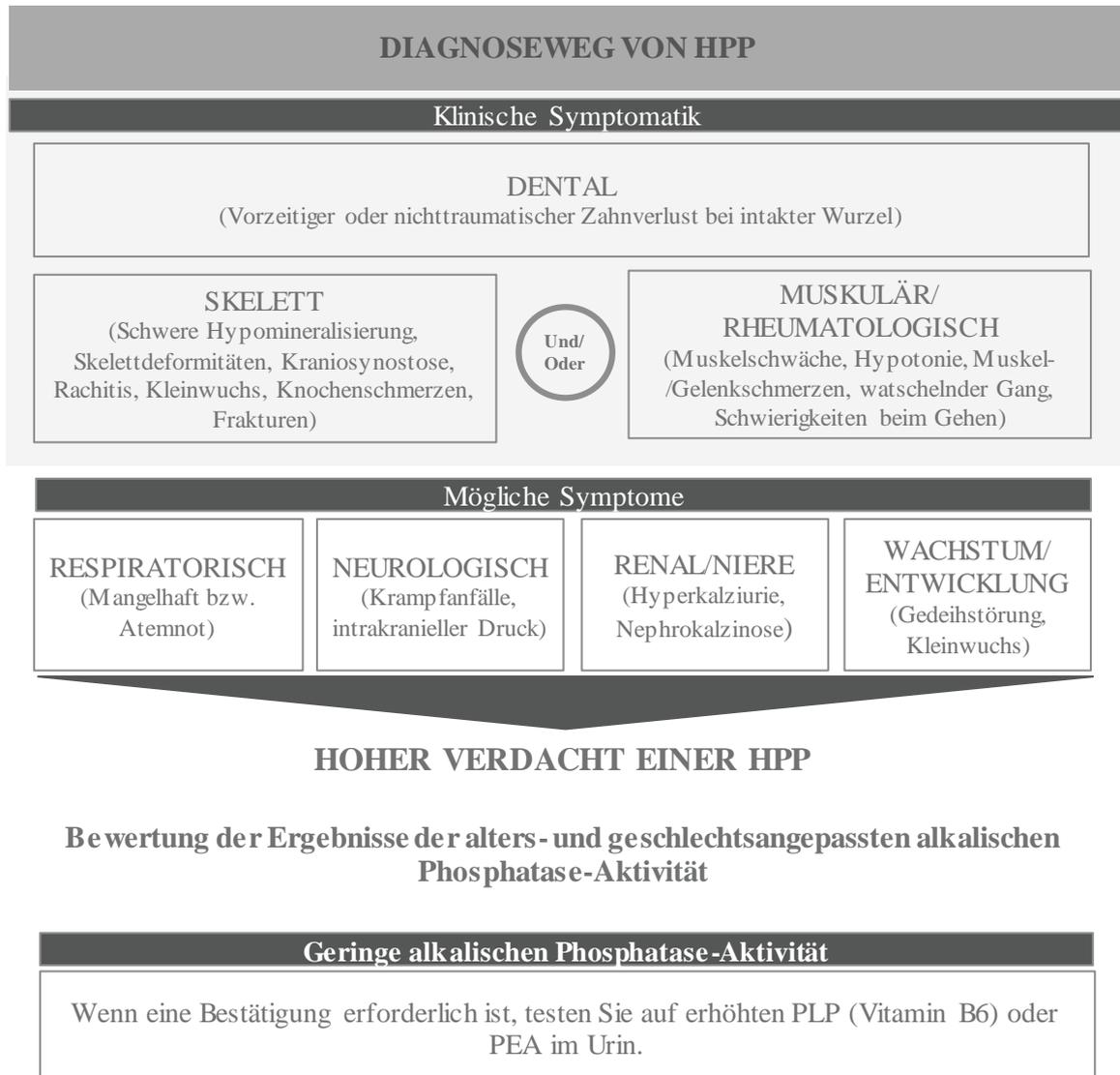


Abbildung 3-8: Diagnostische Prüfung von Hypophosphatasie.

Quelle: adaptiert von Hypophosphatasia.com/hcp/accurately-diagnose, aufgerufen am 12.01.2018.

Trotz des breiten Spektrums an klinischen Symptomen und der Seltenheit der Krankheit, ist es relativ einfach, die Krankheit zuverlässig zu diagnostizieren, indem man das Level der

alkalischen Phosphatase im Serum bestimmt und alters- und geschlechtsspezifisch überprüft (1, 3, 15, 49). Ein reduziertes Level an alkalischer Phosphatase-Aktivität kann mit einem Routine-Labortest überprüft werden (15, 49, 101). Bei einer geringen ALP-Aktivität kann das klinische Bild bestätigt werden (4, 49, 63). Hier ist jedoch anzumerken, dass gesunde Säuglinge, Kinder und Jugendliche deutlich höhere Level an Serum-ALP im Vergleich zu Erwachsenen haben und der Bereich des normalen Serum-ALP-Levels für Kinder häufig nicht adäquat nach Alter und Geschlecht adjustiert ist. Zudem verwenden verschiedene Labore unterschiedliche Assays mit voneinander abweichenden Spannbreiten für den Normalbereich und nicht alle Labore weisen niedrige Ergebnisse aus (46). Folglich kann es passieren, dass eine niedrige ALP, die auf die Diagnose HPP hinweist, übersehen wird. Typische Labor-Referenzwerte für ALP nach Geschlecht und Alter sind in Tabelle 3-4 und

Abbildung 3-9 dargestellt. Die Diagnose kann zusätzlich bestätigt werden, indem auf die biochemischen Substrate der ALP getestet wird, die sich bei HPP-Patienten akkumulieren.

Tabelle 3-4: Caliper Datenbank - Referenzwerte für ALP nach Alter und Geschlecht

Weibliche Referenzintervalle		
Alter	Untere Grenze (U/L)	Obere Grenze (U/L)
0 - 14 Tage	90	273
15 Tage - < 1 Jahr	134	518
1 - < 10 Jahre	156	369
10 - < 13 Jahre	141	460
13 - < 15 Jahre	62	280
15 - < 17 Jahre	54	128
17 - < 19 Jahre	48	95
Männliche Referenzintervalle		
Alter	Untere Grenze (U/L)	Obere Grenze (U/L)
0 - 14 Tage	90	273
15 Tage - < 1 Jahr	134	518
1 - < 10 Jahre	156	369
10 - < 13 Jahre	141	460
13 - < 15 Jahre	127	517
15 - < 17 Jahre	89	365
17 - < 19 Jahre	59	164
Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (ALP); Internationale Einheiten pro Liter (IU/l)		
Anmerkung: Diese Tabelle wurde der Caliper-Datenbank entnommen und angepasst (102, 103). Die hier angegebenen Referenzbereiche sind diese der Normalwerte und eignen sich für die Diagnose von Kindheits-HPP.		
Für erwachsene Frauen und Männer wurden die ALP-Referenzintervalle von Beck et al. 2009 als 55-147 IU/L und 62-176 IU/L entsprechend berichtet (4).		

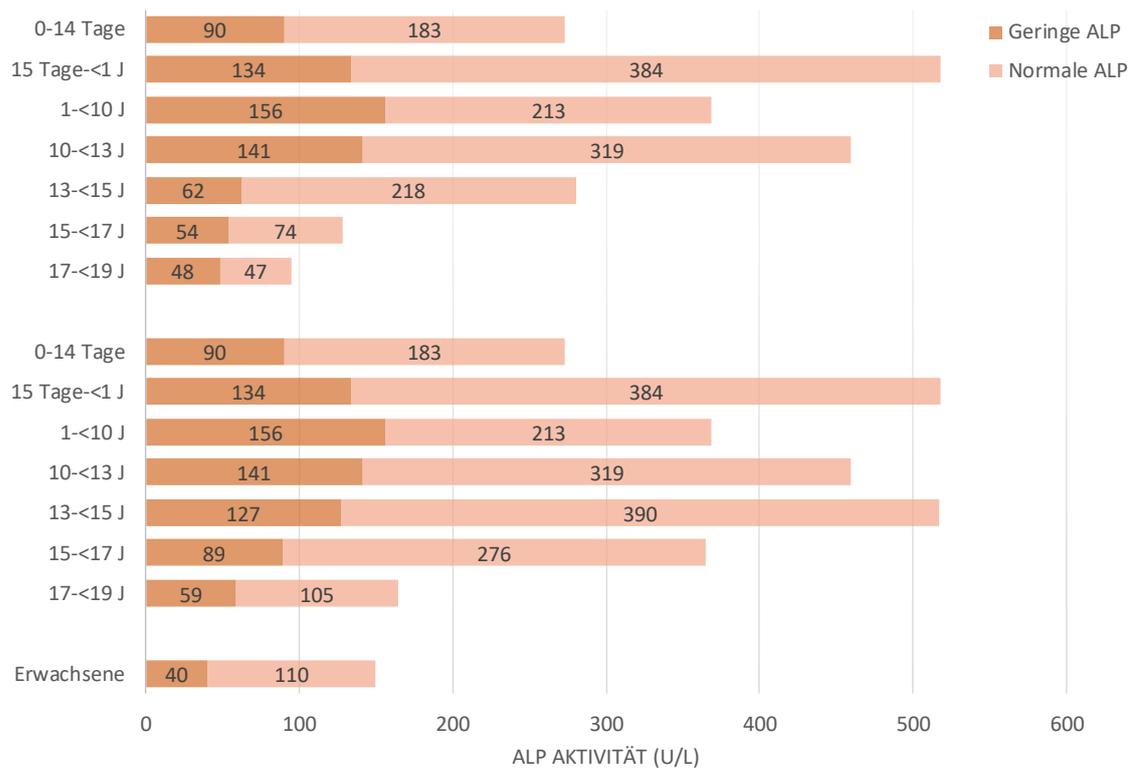


Abbildung 3-9: Alters- und geschlechtsangepasste Referenzbereiche für ALP-Aktivität (Angepasst an Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals (CALIPER) project (103) durch Alexion Pharmaceuticals, Inc.). Das Intervall der Erwachsenen wurde aus dem „Abbott ARCHITECT ALP“ Produktinformationsblatt entnommen, bei dem der Bereich für Frauen > 15 und Männer > 20 Jahren angegeben ist. Modifiziert von (98, 104).

Erhöhtes Serum-PLP ist ein sensitiver, kostengünstiger und spezifischer diagnostischer Marker für HPP und eine Anhäufung des Serum-PLPs kann durch Standardtests als „Vitamin B6“ gemessen werden (46, 63, 105, 106). Die Akkumulation von PEA im Serum oder Urin kann bei HPP auftreten und die Diagnose ebenfalls unterstützen. Allerdings kann diese Akkumulation auch bei anderen metabolischen Knochenerkrankungen auftreten. Außerdem kann sich PPI akkumulieren, jedoch handelt es sich hierbei um einen nicht flächendeckend verfügbaren oder standardisierten Test (15). Prinzipiell ist ein genetischer Test für die HPP-Diagnose nicht erforderlich. Dennoch kann der Nachweis einer Mutation auf dem *TNSALP*-Gen in einigen schwierigen bzw. unklaren Fällen zur Bestätigung der HPP-Diagnose hilfreich sein. Es ist wichtig zu erwähnen, dass keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei HPP besteht.

Zusätzlich zu den biochemischen Befunden, helfen radiologische Befunde, die HPP-Diagnose bei perinatalem, infantilem Krankheitsbeginn oder Beginn im Kindesalter zu unterstützen (107). Im Falle von adulten HPP-Patienten sind die radiologischen Befunde nicht diagnostisch.

Die HPP-Diagnostik ist somit sicher und einfach in der Durchführung. Die Symptome können jedoch für Nicht-Spezialisten denen anderer Krankheiten ähnlich sein. Dabei unterstützen die biochemischen und/oder genetischen Hilfsmittel die Differentialdiagnose, sofern entsprechende Referenzbereiche verwendet werden. Die diagnostischen Kriterien sind sicher und eindeutig. Des Weiteren ist die Labortestung günstig und viele Parameter werden im Kindesalter bereits durch Routinemessungen bestimmt (bis auf PEA) (108).

Differentialdiagnose

Es gibt einige andere Krankheiten, die ein ähnliches Krankheitsbild wie HPP aufweisen können. Differentialdiagnosen können auf Basis verschiedener biochemischer Marker durchgeführt werden (83). Konditionen, die das Serum-ALP erhöhen (z.B. Schwangerschaft im dritten Trimester, hepatobiliäre Krankheiten, große Frakturen) könnten theoretisch eine biochemische HPP-Diagnose verdecken. Hier wäre eine Quantifizierung der verschiedenen ALP-Isoformen sowie der TNSALP-Isoformen hilfreich (46). Andere Fehldiagnosen können aufgrund von Fehlinterpretationen der radiographischen Befunde erfolgen, wie z.B. rachitische, gering mineralisierte oder leicht brechende Knochen, was auch anderen Krankheiten ähneln kann wie z.B. die ernährungsbedingte Rachitis, X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis, Osteogenesis imperfecta, Osteomalazie, Osteopenie/Osteoporose oder Chondrodysplasie mit Knochenmineralisierungsdefekten (72, 98, 99). Patienten mit Gelenk- und Muskelschmerzen oder Schwäche können auch unter Osteoarthritis/Arthritis oder Hypophosphatämie leiden (15, 49, 98), dies kann jedoch differenziert werden durch Messung des PLP-Levels im Serum, da es scheint, dass erhöhte PLP-Werte nur in HPP zu detektieren sind, da dort alle TNSALP Isoformen mangelhaft sind, inklusive der Knochen und Leber-Isoformen (persönliche Beobachtung durch Michael P. Whyte) (46).

Die korrekte Diagnose von HPP scheint auch vom Alter abhängig zu sein. *In utero* wird HPP oft mit Osteogenesis imperfecta (OI) Typ II, Kampomele Dysplasie und Chondrodysplasien mit Knochenmineralisierungsdefekten verwechselt. Während der Kindheit, kann es zu Verwechslungen der HPP mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten, mit organischer Azidämie, primärer und sekundärer Rachitis oder vernachlässigten und nicht zufälligen Traumata (83). Um Fehldiagnosen zu vermeiden, können die Standard-Labortests helfen, um eine genaue HPP-Diagnose zu erstellen (15, 49).

Es sollte angemerkt werden, dass eine dieser Krankheiten, Osteogenesis imperfecta (OI) Typ II, gelegentlich auch ein Bild mit niedriger Serum-ALP und erhöhtem APL Substraten (PEA, PLP) zeigen kann (1, 15, 41, 46). In Fällen, in denen es schwierig wird zwischen OI Typ II und HPP zu unterscheiden, lässt sich die Diagnose durch einen Gen-Test bestätigen. Bei einer OI vom Typ V können die Röntgenbilder im frühen Säuglingsalter, denen bei einer HPP-Erkrankung ähneln, allerdings ist hier die Serum-ALP normal oder erhöht. Tabelle 3-5 zeigt die Elemente einer Differentialdiagnose.

Tabelle 3-5: Vergleich der Laborwerte zwischen HPP und anderen klinisch ähnlichen Skeletterkrankungen. Quellen: (1, 15, 72, 98, 106, 109, 110)

Laborwerte für die Differenzialdiagnose					
Biochemische Marker	Erkrankung				
	HPP	Ernährungsbedingte Rachitis	X-gekoppelte hypophosphatämische Rachitis	Osteogenesis Imperfecta	Paget's Krankheit
Serum ALP	↓	↑	↑	Normal	↑
PLP	↑	-	↓	-	-
Kalzium	↑oder normal	↓	Normal	Normal	Normal
Phosphat	↑oder normal	↓	↓	Normal	Normal
Nebenschilddrüsenhormon	↓oder normal	↑	↑ oder normal	Normal	Normal
Vitamin D	Normal	↓	↓ oder normal	Normal	-

Abkürzungen: Alkalische Phosphatase (ALP); Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP)

Die Diagnose von HPP kann klinisch oder bildgebend, biochemisch oder elektrophysiologisch erfolgen (83). Auch Zahnärzten kommt bei der HPP-Diagnose eine wichtige Rolle zu, da TNSALP die Skelettbildung und die Entwicklung der Zähne beeinflusst (49, 98). Zeichen für HPP sind hier ein verfrühter Zahnverlust bei intakten Zahnwurzeln und vergrößerte Pulpenhöhlen und Wurzelkanäle (101).

Einfluss einer Fehldiagnose

Fehldiagnosen können zu einem ineffektiven Management der Krankheit führen, was wiederum die klinischen Symptome der HPP verschlimmern kann. Besonders hohe Dosen an Vitamin D, Kalziumergänzungen und Biphosphate sollten vermieden werden bei einem Verdacht auf HPP, da dies die Symptome der HPP verschlimmern kann, besonders bei Patienten mit Hyperkalzämie und Nephrokalzinose (1, 15, 49, 72, 99). Die Gabe von Biphosphaten bei HPP wurde als „Katalysator“ beschrieben und verkompliziert die Symptome des Skeletts und sollte daher dringend vermieden werden (29, 99, 100). Fehldiagnosen bei Säuglingen mit HPP können lebensbedrohlich sein, da die Sterblichkeitsrate bei diesen Patienten bereits sehr hoch ist. Frühe und zuverlässige Diagnosen von HPP sind entscheidend für eine passende Behandlung der Patienten, um mögliches Leiden zu verhindern.

3.2.1.6 Lebenserwartung bei HPP

HPP ist eine lebensbedrohliche, progressive, systemische, lebenslange metabolische Krankheit, die schwere Auswirkungen auf den Patienten zu jedem Zeitpunkt seines Lebens (Säuglinge,

Kinder, Jugendliche und Erwachsene) haben kann. Indikatoren für eine schlechte Prognose schließen ein junges Alter bei Krankheitsbeginn von unter 6 Monaten, den Schweregrad der Skeletterkrankung, respiratorische Störungen, rachitische Missbildungen des Brustkorbs und das Auftreten von Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen ein. Dennoch ist eine Vorhersage über den Verlauf sehr schwierig. Abhängig vom Alter des Patienten bei Diagnose und Erscheinung der Krankheit ist der klinische Verlauf variabel (9, 10, 76, 90).

Vor der Verfügbarkeit der TNSALP-Enzymersatztherapie Asfotase alfa, war HPP bei Patienten mit einem **perinatalen Beginn der Erkrankung** fast immer letal. Die Patienten starben meist bei der Geburt oder innerhalb ihres ersten Lebensjahres (1). Eine retrospektive Analyse der perinatalen HPP von Mennoniten aus Manitoba bestätigte eine 100 %-ige Sterblichkeit der untersuchten Patienten mit spätestens 9 Monaten (1, 3, 48, 49).

Bei einer **infantilen HPP** (Manifestation der Krankheit im Alter von ≤ 6 Monaten) gibt es ein hohes Mortalitätsrisiko (50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr). Ursächlich sind überwiegend Lungenversagen oder respiratorische Komplikationen, die aus der Atemwegsbeeinträchtigung resultieren, die wiederum auf die Hypomineralisierung des knöchernen Thorax zurückzuführen ist (1, 3, 8, 18, 28, 30, 48, 49).

Die mit einer **perinatalen oder infantilen HPP** assoziierte hohe Mortalität wurde kürzlich in einer multizentrischen, multinationalen, retrospektiven Verlaufsstudie mit 48 Patienten (ENB-011-10) bestätigt. Die Mortalitätsrate in dieser Studie lag bei 73 % bei 5 Jahren (8). Der Median der Zeit bis zum Tod betrug 8,9 Monate (95 % KI: 5.1-14.1) und die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten innerhalb von 3 Monaten versterben, betrug 31 %. 29 Patienten (60 %) benötigten eine Atemunterstützung, 16 benötigten keine und der Status der Atemunterstützung war bei drei Probanden unbekannt. Von den 29 Patienten, die eine Atemunterstützung brauchten, benötigten 20 eine mechanische Beatmung, davon hatten 19 Patienten eine invasive Atemunterstützung (8, 111). Die gleiche Studie berichtet von einer medianen Zeit bis zur invasiven Beatmung oder zum Tod von 7,8 Monaten (95 % KI: 2,6-9,9). Von den 20 Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigten, starben 19 (95 %) (8). Alle 10 Patienten in der Studie, die zerebrale Krampfanfälle hatten, verstarben (8, 111).

Die Lebenserwartung von Überlebenden einer perinatalen oder infantilen HPP sowie von Patienten, bei denen sich die HPP erst später manifestiert (im juvenilen oder Erwachsenenalter), ist bislang nicht gut untersucht und bleibt unklar. Wie zuvor ausgeführt, leiden diese Patienten unter mehrfachen und rezidivierenden Frakturen (1, 2, 9, 10, 25). Junge Erwachsene leiden ihr gesamtes Leben unter gesundheitlichen Einschränkungen mit verschiedensten Beschwerden, trotz Phasen mit geringerer krankheitsbedingter Belastung. Diese Patienten leiden unter muskuloskeletalen Beschwerden, wie Gelenkschmerzen, eingeschränkter Beweglichkeit, muskulärer Schwäche, Schmerzen und multiplen und wiederkehrenden Brüchen, wie bereits zuvor erwähnt (1, 2, 9, 10, 25, 46).

HPP-spezifische Daten zur Post-Fraktur-Mortalität fehlen. Um sich dem überdurchschnittlichen Mortalitätsrisiko, das auf Frakturen bei HPP-Patienten zurückzuführen ist, anzunähern, werden Daten von Patienten herangezogen, die zwar nicht an HPP, aber an

Osteoporose (oder einer anderen Stoffwechselerkrankung) leiden. Die in der Tabelle 3-6 aufgeführten Daten stammen von älteren Patienten, die nicht an HPP erkrankt sind, aber an Osteoporose leiden. Das Mortalitätsrisiko, das mit Frakturen bei HPP assoziiert wird, kann also nur geschätzt werden. Als Konsequenz des erhöhten Frakturrisikos, des Risikos für multiple Frakturen sowie des Risikos schlecht heilender Brüche, die allesamt mit HPP assoziiert werden, kann angenommen werden, dass diese Daten eine Unterschätzung der Post-Fraktur-Mortalität und des Mortalitätsrisikos bei HPP-Patienten darstellen (2, 9, 10, 25, 29, 112, 113). Bei dem bekannten Frakturrisiko von erwachsenen HPP-Patienten ist es vernünftig anzunehmen, dass das zusätzliche Mortalitätsrisiko dieser Patienten circa um das 1,33- bis 3,5-Fache gesteigert sein könnte (2, 9, 10, 25, 29, 112, 113).

Tabelle 3-6: Alterskorrigierte standardisierte Mortalitäts-Ratios in Abhängigkeit der Frakturstelle bei nicht HPP-Patienten mit Osteoporose. Quelle: (113)

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

Die Lebenserwartung von Patienten mit HPP sinkt somit in Abhängigkeit des Alters des Patienten bei Krankheitsbeginn. Je jünger Patient bei Krankheitsbeginn, desto schwerer der Krankheitsverlauf. Somit ist gerade bei Kindern oft ein schwerer Krankheitsverlauf mit hohen Mortalitätsraten zu bemerken.

3.2.1.7 Belastung durch die Krankheit und Einfluss auf Lebensqualität

HPP ist eine heterogene, progressive und lebenslange Krankheit deren Einfluss von Patient zu Patient variiert und altersunabhängig schwerwiegende Konsequenzen aufweist (Vergleiche auch 3.2.1.4). Im Allgemeinen haben die Patienten eine geringe Lebensqualität mit diversen Einschränkungen:

- Schwere, chronische Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen, welche ihren Tagesablauf beeinträchtigen,
- Signifikante Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten, z.B. Treppensteigen, Tragen von Gegenständen und beim Schlafen,

- Eingeschränkte Mobilität, watschelnder Gang, Schwierigkeiten beim Gehen und Laufen, Benötigung von Gehhilfen,
- Verzögerte Entwicklung mit verpassten Entwicklungsstufen, inklusive Schwierigkeiten bei Essen, Anziehen, beim Stehen,
- Wachstumsverzögerung und -beeinträchtigungen und Gedeihstörungen, sichtbar durch ein geringes Gewicht und eine kleine Statur.

Wie bereits erwähnt, führt bei HPP-Patienten die gleiche genetische Grundlage (TNSALP-Defekt) zu einer Vielzahl an klinischen Symptomen. Der Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten variiert je nach verbleibender ALP-Aktivität und anderen individuellen Faktoren.

Belastung durch HPP bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

Neugeborene und Säuglinge mit HPP (perinataler/infantiler Krankheitsbeginn) leiden unter hoher Sterblichkeit (50 bis 100 % (114)). Ein Leben mit HPP im Säuglingsalter ist charakterisiert durch häufige und lange Krankenhausaufenthalte auf der Intensivstation um Vitalfunktionen wie die Nahrungsaufnahme und Atmung aufrecht zu erhalten. Auch korrigierende Operationen zur Sicherstellung der Gehirnentwicklung (bei Kraniosynostose) oder zur Behandlung von Skelettfehlbildungen sind notwendig (1, 2, 4, 5, 17, 44, 87).

Kinder mit HPP leiden an sehr hohen Belastungen aufgrund der Krankheit und den damit verbundenen Schwächen. Die täglichen Aktivitäten werden stark eingeschränkt und können die Lebensqualität minimieren z.B. durch häufig auftretende Frakturen, orthopädische Operationen, Schmerzen und Einschränkungen der Beweglichkeit (9, 115). Um die Belastung durch HPP zu charakterisieren, wurden zwei Studien angefertigt; die „Hypophosphatasia Impact Patient Survey“ (HIPS; n = 44 Patienten) und die „Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone interview“ (HOST; n = 15 Patienten).

In diesen Studien mit 59 Kindern mit HPP (Altersdurchschnitt (SD): 7,6 (5,1) Jahre; Altersdurchschnitt bei Krankheitsbeginn (SD): 0,8 (0,9) Jahre) wurden bei 42 % der Kinder Brüche berichtet. Bei 15 % waren es zwei Knochenbrüche und bei einigen dieser Kinder sogar bis zu 8 Frakturen (9, 115). In der selben Studie wurde berichtet, dass Kinder (n = 44) nicht-heilende Brüche (2 %) und Pseudo-Frakturen erlitten hatten (7 %) (9). 86 % der Kinder (n = 59) beschrieben Schmerzen und die Hälfte (51 %) benötigte Gehhilfen (115). 38 % (n = 53) der Kinder saßen im Rollstuhl und 25 % benötigten eine Gehhilfe (115). Zudem hatten 73 % (11/15) der Kinder Probleme beim Treppensteigen und alle hatten (12/12) Probleme beim Springen. Moderate Aktivitäten wurden bei nur bei einem Drittel dieser Kinder berichtet. Abbildung 3-10 zeigt die Ergebnisse von 15 Kindern der HOST Studie, bei denen Probleme bei den täglichen Aktivitäten berichtet wurden (9, 115). 36 % der Kinder (n = 44) dieser Studie erhielten ambulante Gesundheitsleistungen, 23 % (n = 44) Ergotherapie, 36 % (n = 44) benötigten zu einem Zeitpunkt im Leben eine Operation, mit Eingriffen am Schädel (21 %, n = 44) und Osteotomien (11 %, n = 44), die mit am häufigsten auftretenden Operationen (9, 115).

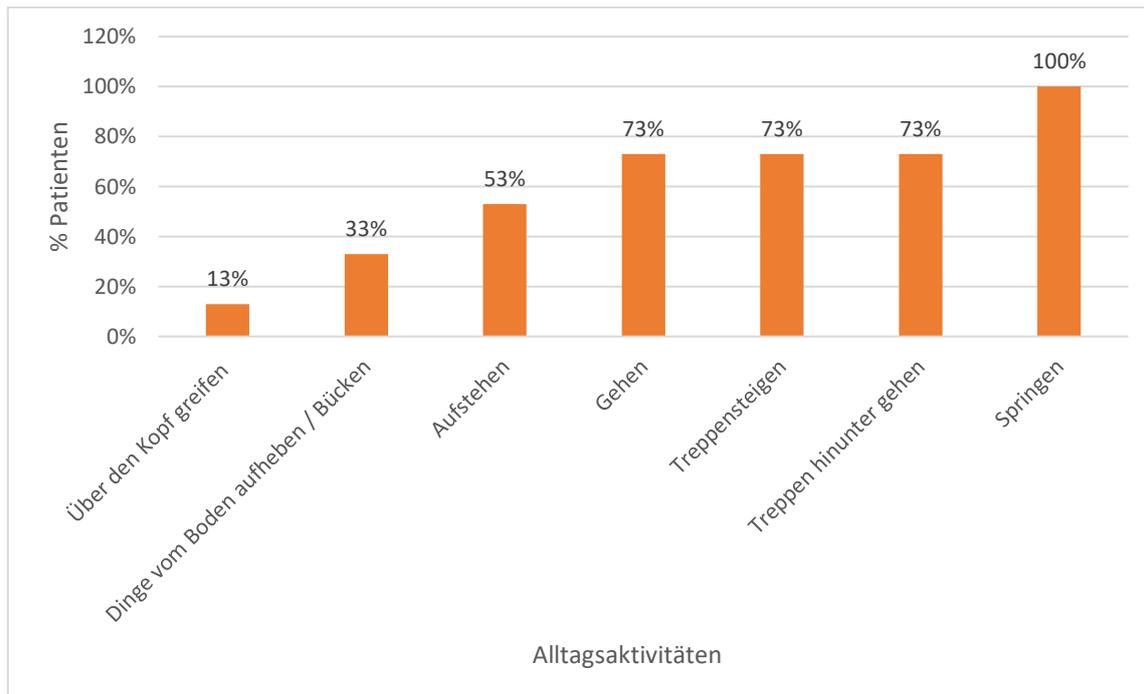


Abbildung 3-10: Einfluss von HPP auf das tägliche Leben. Probleme bei täglichen Aktivitäten wurden berichtet in Studien mit 15 Kindern. Das Durchschnittsalter (SD) betrug 7,6 (5,1) Jahre, bei einem Krankheitsbeginn von 0,8 (0,9) Jahren. Die angegebenen Procente zeigen, wieviele der Kinder Probleme hatten während täglicher Aktivitäten (HOST only, n = 15) Abkürzungen: HOST, Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone interview. Source: (115)

Belastung durch HPP bei Erwachsenen

Die Auswirkungen von HPP bei Erwachsenen können schwerwiegend und kräftezerrend sein, oft werden umständliche Operationen, verschiedene Medikamente gegen den Schmerz und Unterstützungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens benötigt. All diese Behandlungen richten sich jedoch nicht gegen die Krankheitsursache (1, 2, 25, 29, 88). Erwachsene Patienten erleiden eine hohe Belastung in Bezug auf ihre Mobilität, zudem häufen sich die Einschränkungen ihrer Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs) während ihres gesamten Lebens an. Dies führt bis hin zu Umbauten des Hauses und benötigter Hilfe bei den ADLs (88). Die durchgehende Notwendigkeit von orthopädischen Operationen und dem Gebrauch von Schmerzmitteln haben einen zusätzlichen Effekt auf die bereits geringe Lebensqualität der Erwachsenen mit HPP.

In der Studie von Weber et al. wurde berichtet, dass 86 % der Erwachsenen (n = 125) mit HPP mindestens einen Bruch erlitten haben. Diese Patienten berichteten, dass sie Ihren ersten Bruch im Säuglingsalter (1 %) oder der Kindheit (38 %), der Jugend (16 %) oder während des Erwachsenenlebens (45 %) erlitten. Die durchschnittliche Anzahl (SD; min-max) an Brüchen dieser Patienten lag bei 12,9 (19,0; 1-100). Adulte HPP-Patienten müssen verschiedene Strategien anwenden, um mit den zahlreichen Beeinträchtigungen umzugehen, wie z.B. durch die Nutzung eines Stocks, eines Rollstuhls, des Umbaus der Wohnung und anderer Anpassungen. 95 % der 125 Teilnehmer der Weber-Studie erlitten Schmerzen. Wiederum 95

% davon berichteten, dass sich dieser Schmerz kürzlich (innerhalb der letzten 2-4 Wochen) ereignete. 76 % der Patienten berichteten, dass die Knochenschmerzen so schwer waren, dass es eine Beeinträchtigung der Aktivitäten gab und 69 % brauchten Schmerzmittel. Viele erwachsene HPP-Patienten benötigten Operationen. 74 % von 89 Patienten berichteten von Operationen in der Vergangenheit, meist mit Operationen von Brüchen (44 %). Bruchoperationen schlossen das Einfügen von Stangen oder Platten sowie auch einer anderen externen Unterstützung ein. Zusätzlich hinzu kamen Osteotomien (15 %), Operationen am Schädel (12 %), Gelenkersatzteile (11 %), Korrekturen von Klumpfüßen (3 %) und der Verschluss von Wachstumsfugen (2 %) (9, 10, 88).

Durchschnittlich (SD) 12,2 (21,2) % der Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn (n = 84) berichteten mindestens einen Knochenbruch und 13,7 (22,9) % berichteten mehr als nur einen Bruch. 24 % der Patienten berichteten von mehr als 10 Frakturen während ihres bisherigen Lebens. Die Studie zeigte auch, dass Erwachsenen mehr Operationen, wie z.B. Fixierungen von Knochenbrüchen, Gelenkersatzoperationen und Zahnersatzbehandlungen erhalten als Kinder mit HPP. 76 % der Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten generell davon Operationen während ihres Lebens gehabt zu haben (9). Diese Symptome und Beeinträchtigungen haben einen großen Anteil an der vorherrschenden Belastung des Patienten durch HPP im Bezug auf die Lebensqualität und die täglichen Aktivitäten. Muskelschwächen und ein ungewöhnlicher Gang führten bei Patienten oft zur Verschlechterung der Lauffähigkeit und 62 % (52/84) dieser Patienten brauchten Gehhilfen, 23 % (17/75) sogar einen Rollstuhl. 68 % (15/22) berichteten von einer Verschlechterung seit der Diagnose mit HPP (nur HOST-Studie) und einem schlechten Gesundheitszustand, der bei 73 % der Patienten die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt (10, 88). Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten von folgenden Strategien: 27 % nutzen orthopädische Schuhe, 27 % einen Stock, 32 % Krücken, 17 % Rollatoren, 36 % einen Rollstuhl und 30 % benötigten Umbauten der Wohnung. Eine Übersicht von erwachsenen HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn und die Auswirkungen der HPP auf die Knochen und den ganzen Organismus ist in Abbildung 3-11 dargestellt.

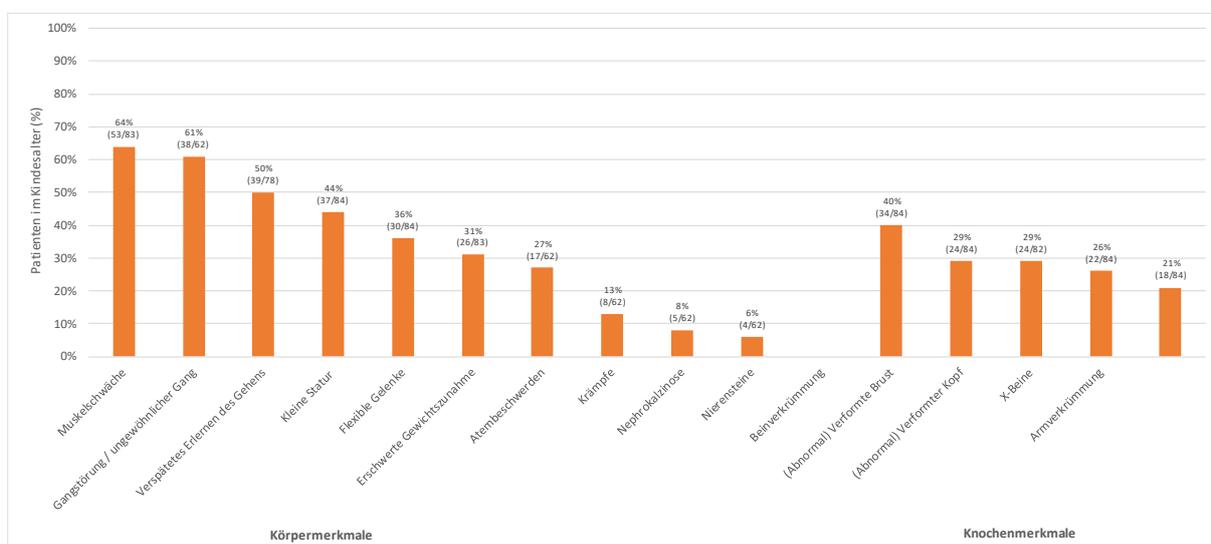


Abbildung 3-11: Übersicht von Adulten HPP Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn und Auswirkungen der HPP auf die Knochen und den gesamten Organismus. Darstellung der prozentualen Anteile und der Anzahl der Patienten mit bestimmter Symptomatik dividiert durch die Anzahl der Patienten, die diese Frage beantwortet haben. 7 Patienten nannten kein Alter bei Krankheitsbeginn. Nur HIPS Teilnehmer (n = 89). Modifiziert nach (88).

Die Lebensqualität der Erwachsenen mit HPP ist stark beeinträchtigt. Die Ergebnisse der Short-Form 12 (SF-12v2)-Analyse der Erwachsenen mit HPP zeigen, dass die durchschnittlichen Scores für alle SF-12v2 Komponenten und Domänen unterhalb des Durchschnittswert der Allgemeinbevölkerung (Wert 50) lagen (88).

Abschließend, hat eine Literaturrecherche zu Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn der HPP 32 erwachsene Patienten identifiziert (Median: 42,5 Jahre (Spanne 21-75)). 24 dieser Patienten berichteten Brüche, 22 Schmerzen, 17 frühen Zahnverlust. Eingeschränkte Mobilität wurde von 9 Patienten berichtet und eine kurze Statue von 6. Einige Berichte sprechen von adulten Patienten mit gegenwärtigen oder vergangenen Symptomen (oft aus der Kindheit), wie Einschränkungen beim Atmen (1 Patient), Nephrokalzinosen (1 Patient), Kraniosynostosen (5 Patienten) und Anfällen (1 Patient) (116).

Einfluss von HPP auf die Lebensqualität

Aufgrund der Seltenheit von HPP gibt es bisher keine Langzeitstudien zum Einfluss von HPP auf die Lebensqualität. Daher ist der überwiegende Teil an Evidenz aus publizierten Fallstudien bekannt, die die Frequenz der klinischen Symptome zeigen und deren Einfluss auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (117).

HPP-Patienten, die das Säuglingsalter überleben und Kinder mit HPP leiden unter Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Fehlbildungen des Skeletts, Brüchen. Arthralgie, verzögerter Fähigkeit zu Gehen, ambulante Probleme (Gang), Muskelschwäche, Kraniosynostosen und Schmerzen (1, 6, 9, 49, 87). Erwachsene mit HPP, unabhängig vom Krankheitsbeginn, erleiden oft eine Knochenhypomineralisierung, Brüche (jeder Art), schlimmen Schmerzen, Schwäche und Komplikationen in ihrer Beweglichkeit (2, 88, 116, 118). Diese Einschränkungen haben einen großen Einfluss auf das Leben der HPP-Patienten, der Eltern und den behandelnden Personen.

Die Entwicklung von HPP, Szabo et al. (2017)

Eine systematische Literaturrecherche in PubMed/MEDLINE und Embase durch Szabo et al. (2017) führte zu der Auswahl von 265 Fallstudien von HPP-Patienten mit longitudinalen (≥ 1 Jahr) Daten, von denen 219 mit HPP bei pädiatrischem Beginn diagnostiziert wurden (117). Klinische Merkmale mit einem großen Einfluss auf tägliche Aktivitäten und den funktionalen und emotionalen Status des Patienten wurden nach Beratung durch Experten identifiziert und sind in Abbildung 3-12 präsentiert. Von den 265 Fällen waren die meisten mit Einfluss auf die HRQoL ein frühzeitiger Zahnverlust und das Auftreten von akuten Ereignissen wie Brüchen oder Schmerzen.

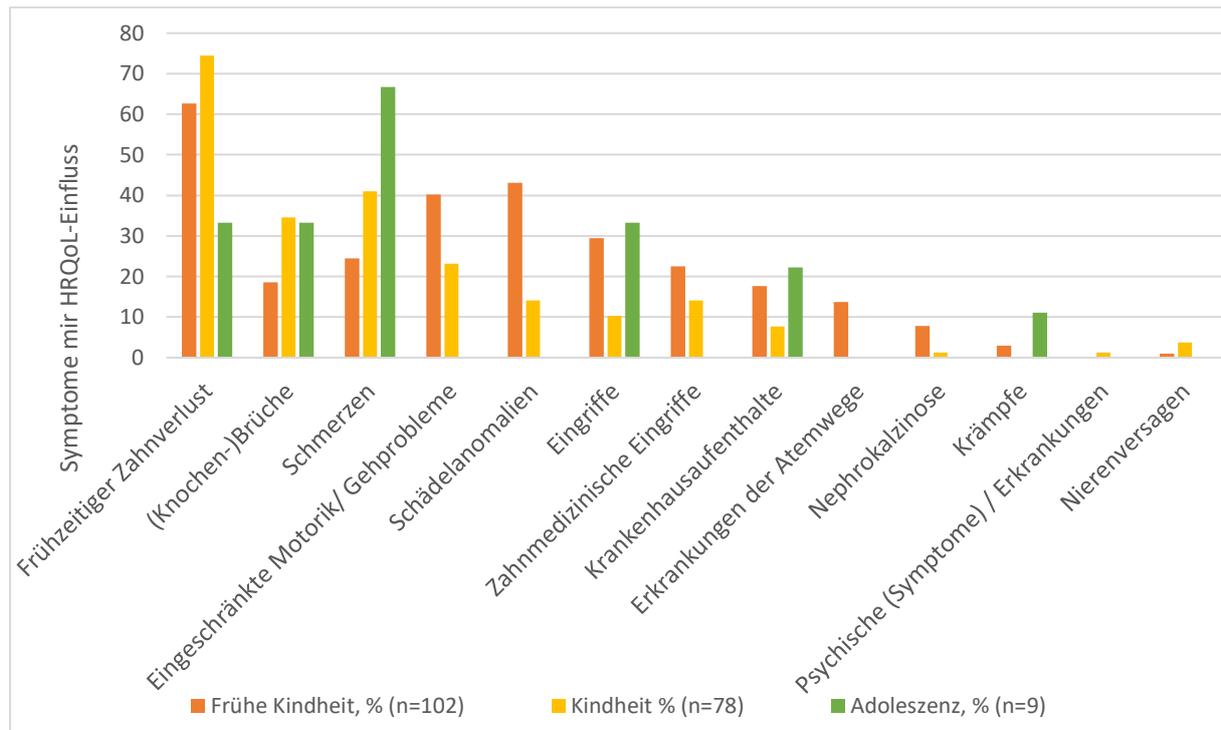


Abbildung 3-12: Übersicht der Patienten mit Symptomen, die die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, aufgetragen nach Alter bei Krankheitsbeginn. Adaptiert von (117).

Zusätzlich zeigt Abbildung 3-13 die mittlere Anzahl an Jahren vor dem Auftreten von Symptomen oder Ereignissen, die die HRQoL beeinflussen (119). Analysen haben zudem ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit dieser klinischen Zeichen mit dem Alter der Patienten steigt, ausgenommen den respiratorischen und kranialen Problemen sowie dem Zahnverlust, was überwiegend bei jungen Patienten auftrat. Brüche und Schmerzen waren hingegen öfter bei älteren Patienten zu sehen (117). Diese klinischen Symptome sind häufig und haben oft einen hohen Einfluss auf die mittlere Anzahl an Jahren vor dem Auftreten von Symptomen oder Ereignissen, die die HRQoL des Patienten beeinflussen.

In den jüngeren Jahren treten bei HPP-Patienten oftmals Atemwegskomplikationen und Schädelanomalien auf, die einen großen Einfluss auf die HRQoL dieser Patienten besitzen, während bei den Jugendlichen und Erwachsenen mit pädiatrischer HPP das Auftreten von Mehrfachfrakturen, starken Schmerzen, der hohen Anzahl notwendiger Operationen und das Auftreten von Bewegungs- und Gangschwierigkeiten einen hohen Einfluss auf die QoL haben (117).

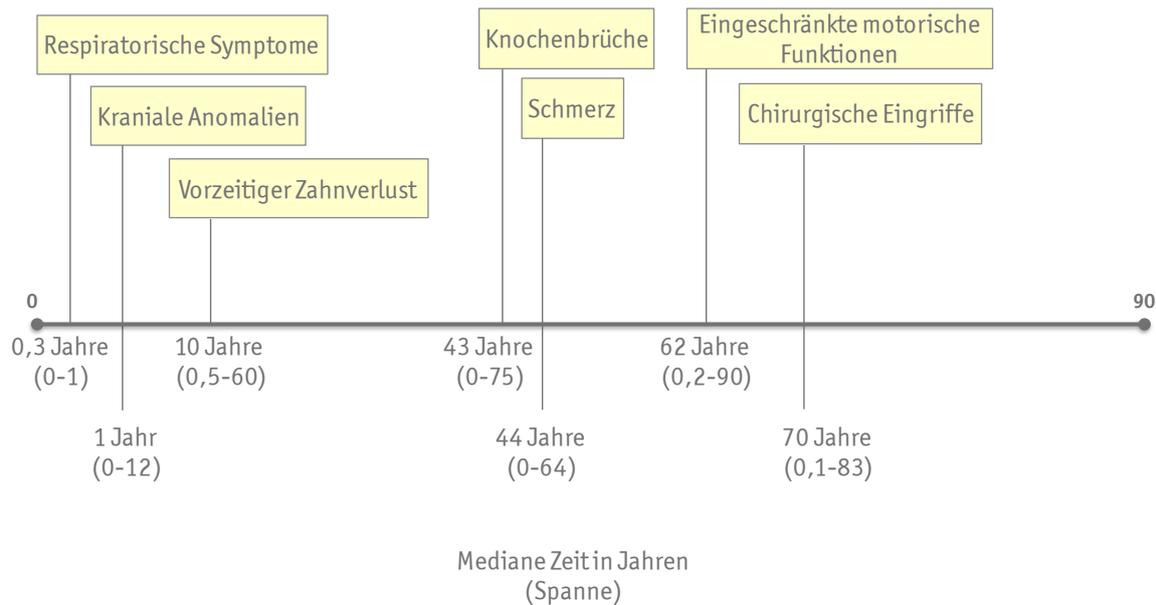


Abbildung 3-13: Mittlere Anzahl an Jahren vor dem Auftreten von Symptomen oder Ereignissen, die die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) beeinflussen (117).

QoL Fallstudie, Lloyd et al. (2015)

In einer Fallstudie mit 9 klinischen Experten, die die QoL von HPP Kleinkindern (jünger als 5 Jahre) mit invasiver Beatmung bewerteten, wurde eine geringe QoL festgestellt unter Verwendung des EuroQol-5 Dimension-5L (EQ-5D-5L) Fragebogens (120). In einer anderen Fallstudie wurden Kinder (n = 9) und Erwachsene (n = 25) mit HPP überwacht, um ihre Lebensqualität hinsichtlich ihrer Mobilität über 5 Jahre hinweg zu evaluieren. Dies geschah durch den 6MWT unter Zuhilfenahme des EQ-5D-3L (120). Die Ergebnisse zeigen, dass bessere Werte beim 6MWT mit einer höheren QoL zusammenhängen. Das ist wichtig bei Patienten (Erwachsene und Kinder), die in der Regel aufgrund von unkontrollierbarem Schmerz, Arthritis, Schwäche und Brüchen Probleme mit der Mobilität haben (2, 49, 87, 88, 118). Abschließend zeigen diese Ergebnisse, dass die Mobilität ein wichtiger Einflusswert der QoL ist. Aufgrund des seltenen Auftretens der Krankheit, gibt es bisher keine publizierten Daten zur HRQoL von Patienten mit HPP. Daher wurde von Alexion eine Studie initiiert, in der der Effekt der Behandlung mit Asfotase alfa auf die Lebensqualität mithilfe der Befragung von HPP-Patienten sowie deren betreuenden Personen untersucht wurde (121).

Einfluss von HPP auf HRQoL, Lloyd et al. 2017

Die Studie von Lloyd et al. (2017) (122) stellt eine aktualisierte Auswertung des Einflusses von HPP auf die HRQoL dar, auf Grundlage der Ergebnisse von Lloyd et al. (2015)(120), bei der die Gehfähigkeit mittels 6MWT bewertet wurde. Der Einfluss auf die HRQoL wurde über die Fallstudien durch 4 Experten evaluiert und mit Scores bewertet. Dabei wurden standardisierte Instrumente der HRQoL genutzt, wie dem EQ-5D-Y (bei Kindern und Jugendlichen), dem EQ-5D-3L (bei Erwachsenen) und dem PedsQL-Fragebogen (bei Kindern oder Jugendlichen). Zusätzliche Experten (n = 9) wurden zur ergänzenden Bewertung eingeladen. Diese Studien

geben eine Einschätzung der HRQoL von HPP-Patienten, bei denen generell Daten über die HRQoL selten sind, und zeigen einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des 6MWT und der HRQoL der Patienten.

Insgesamt erfahren Patienten mit HPP unabhängig vom Alter bei Beginn der Erkrankung eine hohe Belastung im Alltag. Die Lebensqualität ist generell gering. Dabei zeigen Studien, dass besonders die eingeschränkte Mobilität und Beweglichkeit mit einer geringen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenhängen.

3.2.1.8 Patientenzielgruppe von Asfotase alfa

Asfotase alfa, 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 (51). Die Population der HPP- Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn ist definiert als Patienten jeden Alters mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn. Asfotase alfa ist indiziert für alle Genotypen und für jedes Geschlecht und Alter.

Asfotase alfa ist die erste und einzige zugelassene Therapie für die Behandlung von HPP-Patienten, die die Krankheitsursache behandelt und als Ergebnis die TNSALP-Level normalisiert, was wiederum sowohl zu einer normalisierten Entwicklung der Skelettstruktur und Mineralisierung führt, als auch zu einer Verbesserung der Rachitis und des Wachstums der Patienten. Dadurch verbessern sich die physischen Funktionen, die Lebensqualität und die Atmung. Im Falle der schweren perinatalen und infantilen HPP, wird das Überleben der Patienten verbessert (18, 97, 114, 123, 124).

Für die Nutzenbewertung von Asfotase alfa wurden Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn bewertet, die bei Anmeldung zur Studie zwischen 0 und 66 Jahre alt waren. Im Falle von erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn sind auch Fallstudien beschrieben, um den Nutzen und das Risiko der Asfotase alfa-Therapie zu bewerten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln (51). HPP ist assoziiert mit verschiedenen Knochenmanifestationen, wie Rachitis/Osteomalazie, verändertem Kalzium- und

Phosphatmetabolismus, vermindertem Wachstum und Mobilität, Probleme beim Atmen, die zu einer notwendigen Beatmung führen können und Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle auslösen (51). Die Population der HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn ist definiert als Patienten jeden Alters mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn. Die klinischen Studien von Alexion sollen den Effekt von Asfotase alfa auf Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn untersuchen. Abgesehen davon ist die Behandlung mit Asfotase alfa palliativ und unterstützend (11).

Derzeit existieren neben Asfotase alfa keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten für HPP bzw. ihre Symptome, weshalb es einen hohen Bedarf an einer Krankheits-spezifischen Therapie gibt, die den Ursprung der Krankheit (TNSALP-Mangel) behandelt. Die verfügbaren Optionen im Management der Erkrankung sind ausschließlich unterstützender Art und zielen auf die Kontrolle sowie Behandlung der zahlreichen Symptome und Komplikationen der Erkrankung (beispielsweise mittels orthopädischer Chirurgie (125), einer kalziumarmen Diät, Schmerzbehandlung, Physiotherapie oder zahnärztlicher Versorgung) und / oder die Unterstützung der Vitalfunktionen wie Beatmung sowie Ernährung und Miktionsab. Keine dieser Interventionen adressiert die zugrunde liegende Ätiologie der Erkrankung bzw. ihrer Symptome oder kann das Fortschreiten oder den Verlauf der Erkrankung beeinflussen (1, 5, 46, 49, 86).

3.2.2.1 Behandlung von HPP vor der Verfügbarkeit von Asfotase alfa, Strensiq®

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Symptome der HPP wird empfohlen, dass die Patienten von einem multidisziplinären Team (MDT) mit Erfahrung im HPP-Management, betreut werden, das je nach Alter der Patienten und individueller Symptomatik unterschiedlich besetzt sein sollte, damit die Patienten bestmöglich behandelt werden können. (5, 86). Die häufigsten [typischen] Versorgungsansätze und Interventionen für HPP-Patienten werden im Folgenden detaillierter beschrieben. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es neben Asfotase alfa keine standardisierte Behandlung für HPP in Deutschland (126, 127).

Orthopädische Versorgung von Frakturen und Pseudofrakturen

Die operative Versorgung adressiert hauptsächlich die Deformitäten des Skeletts, nicht heilende Frakturen sowie Pseudofrakturen, die mit HPP assoziiert werden (1, 2, 5, 25, 29, 32, 86, 94, 95).

Frakturen und Pseudofrakturen treten sehr häufig bei HPP-Patienten auf (1-3, 9, 25, 128). Mit der Progression der Erkrankung und mit fortschreitendem Alter nimmt die Häufigkeit der Brüche (mit oder ohne Trauma) zu, während sich die Heilung zunehmend verzögert (1, 2, 10, 25, 129). Die Patienten können unvollständige Frakturen aufweisen, die über Jahre stabil waren, welche sich allerdings zu jeder Zeit zu einer vollständigen Fraktur entwickeln können (2). Pseudofrakturen können sich sogar während chirurgischer Eingriffe bei HPP-Patienten zu vollständigen Frakturen entwickeln (2, 25, 129). Folglich sind orthopädisch-chirurgische Eingriffe bei HPP-Patienten zur externen oder internen Fixation und Stabilisierung der Fraktur oftmals notwendig (1, 2, 25, 29).

Bei nicht-HPP-Patienten mit normaler Knochenmineralisierung geht eine chirurgische Frakturfixation typischer Weise mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Komplikationen einschließlich einer erhöhten Mortalität einher (113, 130-134). Bei HPP-Patienten führt die eingeschränkte Knochenmineralisierung zu einer verzögerten Heilung nach einer chirurgischen Fixation. Daher müssen sich die Patienten oftmals mehreren chirurgischen Eingriffen unterziehen, was ihnen eine schwere Morbiditätslast auferlegt (2, 9, 10, 25, 48, 94).

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

Neurochirurgische Eingriffe

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

Kraniektomie, die Ausweitung der Schädeldecke und die Modellierung des Schädels sind Operationen, die angewendet werden, um verbundene Schädelknochen zu separieren, die Schädeldeformitäten zu korrigieren und den zunehmenden intrakraniellen Druck zu verringern. Diese Eingriffe sollen die zahlreichen neurologischen Folgeschäden des intrakraniellen Drucks bei HPP-Patienten, wie andauernder Kopfschmerz, einige Anfallstypen, Lähmung, Taubheit in den Extremitäten sowie Papillenödem mit Optikusatrophy und möglichem Verlust des Sehvermögens lindern (1, 2, 4, 135, 136). Chirurgische Eingriffe am Schädel sind bei HPP-Patienten verbreitet (17). In einer Umfrage, die Kinder mit HPP einschloss (n = 44), berichteten 21% über einen chirurgischen Eingriff am Schädel (9, 115).

Diese chirurgischen Eingriffe sind nicht ungefährlich; sie bergen das Risiko einer Embolie, von fieberhaften Reaktionen, Atemwegs- und Wundinfektionen sowie des Auslaufens der Cerebrospinalflüssigkeit. In einigen Fällen können sie sogar tödlich sein. Die Operationsergebnisse sind oftmals nur von begrenzter Dauer, da die Kraniosynostose insbesondere bei Kleinkindern wiederkehren kann. Daher sind eine engmaschige Kontrolle und weitere Eingriffe nötig (17, 135-138). Bei nicht überwachten oder extremen Fällen können sowohl Hydrocephalus als auch Hydrosyringomyelie auftreten, die einen ventrikuloperitonealen Shunt oder eine Pumpeninstallation benötigen können. Die Implantation dieser Medizinprodukte erhöht zudem das Risiko von schweren Infektionen und Fehlfunktionen (139).

Medizinische Versorgung

Die medizinische Versorgung zielt in erster Linie auf die Behandlung der mit HPP-assoziierten

schweren Symptome sowie funktionellen Störungen ab, wie bspw. Anfälle, chronische Muskel- und / oder Skelettschmerzen, respiratorische Komplikationen, Nieren- sowie gastrointestinale Komplikationen (1, 2, 4, 15, 35, 50, 74, 76, 140). Die klinischen Behandlungsoptionen sind in der folgenden Tabelle genauer aufgeführt.

Tabelle 3-7: Behandlungsoptionen der Beschwerden und Symptome der HPP-Erkrankung

Beschwerden oder Krankheitssymptom	Behandlungsoption(en)
Krampfanfälle	Pyridoxin
Knochen-, Muskel-, Gelenkschmerz und Gelenkschwellungen	NSAR und Steroide
Bänderschlaflaffheit	Orthesen
Vermeidung oder Milderung des gastrointestinalen Refluxes	Anti-Ulcus Behandlung
Lungenentzündung	Antibiotika, Corticosteroide zur Inhalation, Bronchodilatoren
Infektionen	Antibiotika
Gedeihstörungen	Perkutane enterale Ernährung (Gastrostomie-sonden, Gastrojejunalsonden), parenterale Ernährung
Beeinträchtigung der Atmung	Künstliche Beatmung (invasiv und nicht-invasiv), zusätzlicher Sauerstoff
Niereninsuffizienz aufgrund einer Nephrokalzinose	Steroide
Hyperkalzämie	Kalziumarme Ernährung, Kalzitinin, Hydratation und Diuretika
Hyperkalziurie	Kalziumarme Ernährung, Calciuretika und vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Phosphorarme Ernährung; Diuretika
Rachitis und Osteomalazie	Chirurgische Eingriffe (z. B. e.g. Osteotomie, Frakturfixation)
Abkürzungen: nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Gastrointestinal (GI); Gastrostomy tube (G- tube); Gastrostomy Jejunectomy tube (GJ- tube).	
Quelle: (1-3, 5, 8, 16, 21, 25, 29, 35, 36, 49, 67, 74, 86, 119)	

Management und Kontrolle des Stoffwechsels

In der frühen Kindheit können Hyperkalzämien sowie Hyperkalziurien eine Beschränkung der Kalziumzufuhr über die Nahrungsmittelaufnahme beziehungsweise eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr notwendig machen (1-3, 37, 49). Sofern die Hyperkalzämie nicht durch eine

Ernährungsumstellung beherrschbar ist, können Kalzitronin und Glukokortikoide eingesetzt werden, obgleich deren Effekt nur geringfügig ausfallen kann (1, 36, 37, 49). Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten bezüglich der Phosphoraufnahme beziehungsweise eine mögliche Harnverhaltung eingeleitet werden, da hohe PPI und Phosphorwerte eine schwache ALP-Aktivität weiter verschlimmern und die Bildung von Rachitis und Osteomalazie begünstigen können (1, 50, 141, 142). Es lässt sich zeigen, dass die Verwendung von Bisphosphonaten, die PPI strukturell ähneln, zu einer Verstärkung der Skelettkomplikationen bei HPP Patienten führen (1, 15, 21, 99, 143). In diesem Zusammenhang wurde der Einsatz von Bisphosphonaten bei Hypophosphatasie auch als „Brandbeschleuniger“ bezeichnet und sollte dementsprechend vermieden werden (15). Zudem ist die Verhinderung von Hyperkalzämien sowie Hyperkalziurien aufgrund der Gefahr des Auftretens einer Nephrokalzinose, einer anschließenden Hydronephrose (im Falle einer gleichzeitigen Nephrolithiasis) und, gegeben einer ausbleibenden Intervention, dem möglichen Eintritt einer Nierenfunktionsstörung indiziert. Bei Patienten mit Nephrokalzinose ist die Gabe von Diuretika üblich (35, 36, 90). Für den Fall einer zeitgleichen Nephrolithiasis ist gegebenenfalls der Einsatz von Schmerzmitteln notwendig.

Behandlung von Krampfanfällen

Die im Zusammenhang mit HPP stehenden Pyridoxin-responsiven Krampfanfälle (pyridoxine-responsive seizures: PRS) treten am häufigsten bei der perinatalen oder infantilen Form der HPP auf. Diese Anfälle sprechen nicht auf die typischen Antikonvulsiva an, so dass sie in der Regel mit Pyridoxin behandelt werden, einer dephosphorylierten Form von Vitamin B₆ (1, 3, 15, 16, 37, 49, 140, 144). Es ist bekannt, dass auch unter der Gabe von Pyridoxin Krampfanfälle durchbrechen können (145). Es gibt nur wenig unmittelbare Evidenz für den Effekt von AA auf PRS bei HPP-Patienten. Die theoretische Basis dafür, dass erwartet wird, dass AA das Risiko für Pyridoxin-responsive Anfälle verringert, stellt sich wie folgt dar:

- Eine geringe TNSALP-Aktivität führt dazu, dass Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) nicht zu Pyridoxal (PL) dephosphoryliert werden kann. Folglich kommt es zu einer systemischen Ansammlung an PLP.
- PLP muss zu PL dephosphoryliert werden, um die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können, wo es zu dann wieder zu PLP umgewandelt werden kann.
- PLP ist ein Kofaktor für viele enzymatische Reaktionen im Gehirn inklusive der Regler der Gammaaminobuttersäure (GABA) -Synthese (67).
- GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter. Wenn dieser reduziert wird, führt dies zur ungehinderten, regen Aktivität anderer Neurotransmitter, was wiederum zu einem erhöhten Anfallsrisiko führt (146).
- Durch den Ersatz der TNSALP-Aktivität mit der AA-Therapie wird die Dephosphorylierung des PLP ermöglicht und folglich das Risiko Pyridoxin-responsiver Anfälle verringert.

Es existiert ein publizierter Fallbericht von einem Kind, welches 18 Stunden nach der Geburt ein Grimassen-schneidendes Gesicht zeigte und dessen Anfälle mit Asfotase alfa behandelt wurden. Der Patient wurde zunächst mit Antikonvulsiva behandelt, allerdings ohne Erfolg. Der Patient erlitt einen Status epilepticus und wurde letztlich mit PRS diagnostiziert. Eine Pyridoxal-Therapie wurde eingeleitet, der Patient sprach darauf an und wurde schließlich mit einer infantilen HPP diagnostiziert (ein genauerer Blick auf die Laborwerte des Patienten offenbarten, dass seine ALP-Aktivität bei Geburt nicht messbar war). Im Alter von fünf Monaten wurde die AA-Therapie eingeleitet; der Patient wurde anfallsfrei und konnte sämtliche Antikonvulsiva- sowie Pyridoxal-Therapien absetzen (67).

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

Schmerzbehandlung

Obwohl der Einsatz nicht bei allen Patienten gleich effektiv ist, werden HPP-Patienten oftmals Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR), Opioid-Analgetika und Steroide appliziert, um die chronischen Schmerzen zu behandeln (4, 5, 12, 49, 50, 91, 147, 148).

Der Einsatz von NSARs wird mit bestens bekannten Langzeitrisiken assoziiert, inklusive gastrointestinaler Beschwerden, wie Ulzeration und Reflux (149, 150). Eine medikamentöse Therapie des Ulcus ist bei HPP-Patienten oftmals notwendig, um der Entwicklung eines gastrointestinalen Refluxes vorzubeugen oder seiner Progression entgegenzuwirken. Dieser kann sowohl Folge der Hyperkalzämie als auch einer gastrischen Muskelschwäche sein und geht mit Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen einher. Aufgrund des großen Risikos einer Aspirationspneumonie oder Erstickungsgefahr bei Kindern, die an einem gastrointestinalen Reflux leiden, und deren schlechter Gewichtszunahme und Gedeihstörungen, ist eine perkutane enterale Ernährung oftmals notwendig, um die täglich benötigte Nahrungszufuhr und das Wachstum zu unterstützen. Bei der Behandlung dieser Patienten bedarf es oftmals der Anlage eines Gastrostomas, was mit bestimmten Komplikationen assoziiert wird, wie etwa Infektionen, Blutungen, Irritationen, Ablösung des Schlauchs, Blähungen, Übelkeit und allergischen Reaktionen (151).

HPP Patienten werden auch teilweise mit Opioiden behandelt. Diese galten lange Zeit als effektivste Medikation und Goldstandard für die Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen. Allerdings ist die Langzeitanwendung von Opioiden umstritten. Steroide, die zur Schmerzbehandlung bei HPP eingesetzt werden, können das Risiko von Infektionen, Brüchen, gastrointestinalem Reflux sowie der Entwicklung von Magengeschwüren steigern. Zudem können sie Knochenheilung, Osteoporose sowie Osteopenie verschlechtern und somit das Risiko von Frakturen bei HPP-Patienten erhöhen (152).

Atmungsunterstützung

Die Atemfunktion wird hauptsächlich durch die Gabe von Antibiotika bei Infektionen, den Einsatz von Inhalatoren, der Verabreichung von Steroiden, die Gabe von Sauerstoff und durch

Beatmungsgeräte (invasive und nicht-invasive mechanische Beatmung) unterstützt. Die Beatmungsunterstützung benötigt mitunter einen künstlichen Zugang zur Luftröhre mittels einer Tracheotomie oder einer Intubation. Eine Tracheotomie birgt die ihr innewohnenden Risiken wie Blutungen, Stenose, Obstruktion, Infektionen des Tracheostomas und Pneumothorax. Die fachgerechte Versorgung des Tracheostomas ist unabdingbar, um die Ansammlung von Blut- und Schleimpfropfen, Infektionen und Fehlfunktionen in der mechanischen Beatmung, die zu hypoxischen Komplikationen und sogar zum Tod führen können, zu vermeiden bzw. adäquat zu behandeln. Obwohl die Atmungsunterstützung eine lebensverlängernde Maßnahme sein kann, zeigen die Ergebnisse einer aktuellen retrospektiven Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf bei HPP-Patienten, dass 19 von 20 Patienten (95 %), die eine mechanische Beatmung erhielten, verstarben (8, 111).

Zahnärztliche Behandlung

Die fachkundige Betreuung und Kontrolle der Zähne durch einen Zahnarzt oder Kieferorthopäden mit HPP-Erfahrung ist wichtig, insbesondere deshalb, weil die Prognose für das permanente Gebiss eines Patienten nicht endgültig auf den Veränderungen in seinem oder ihrem Milchgebiss aufgebaut werden kann (1, 4, 5). Die zahnärztliche Kontrolle bei HPP-Patienten umfasst üblicher Weise die Prophylaxe und Zahnpflege, um die allgemeine Mundgesundheit zu erhalten und einen Bakterienbefall zu vermeiden, der eine Parodontose begünstigen könnte (4, 5, 32). Zudem sind der Zahnerhalt, die regelmäßige Kontrolle und der prothetische Ersatz frühzeitig ausgefallener Zähne essentiell. HPP-Patienten benötigen oftmals Dentalimplantate und Prothesen (1, 4, 32, 96, 153). Implantate können Weichgewebekomplikationen wie Blutungen, Entzündungen und Knochenrückbildung hervorrufen. Die Misserfolgsquoten bei fünf und zehn Jahren liegen bei 4,4 % bzw. 6,9 % (154). Schließlich können Implantate auch technische Komplikationen hervorrufen, wie bspw. der Bruch des Implantats und der Verlust des Zahns, so dass weitere chirurgische bzw. zahnärztliche Maßnahmen notwendig werden (155).

Physiotherapeutische Ansätze

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

Die langfristigen Ziele der Physiotherapie sollten sein:

- Selbstständigkeit bei den täglichen Aktivitäten des Lebens (bspw. Selbstversorgung, Fortbewegung / Mobilität, soziale Interaktionen, Freizeitbeschäftigungen (d.h. Sport, Theater, Musik usw.) und

- eine optimale körperliche Funktion, die das psychische und soziale Wohlbefinden (gesteigertes Selbstbewusstsein) sowie die soziale Interaktion mit Altersgenossen verbessert.

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

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

Es ist empfehlenswert, dass die Physiotherapie immer Bestandteil eines multidisziplinären Ansatzes sein sollte. Das multidisziplinäre Team, das sich um diese Patienten kümmert, sollte unter der Leitung eines erfahrenen Facharztes stehen (11, 81, 156).

Insgesamt ist bei HPP-Patienten die Behandlung einer Vielzahl von Symptomen nötig. Das Spektrum beinhaltet chirurgische Eingriffe, die medikamentöse Behandlung von Schmerzen und Krampfanfällen, Atmungsunterstützung, zahnärztliche Behandlungen und Physiotherapie. Bis zur Zulassung von Asfotase alfa war lediglich diese unterstützende Therapie möglich, jedoch keine Behandlung der den Symptomen zugrundeliegenden Krankheitsursache.

3.2.2.2 Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa, Strensiq® zur Behandlung von HPP

Konventionelle Therapien erreichen transiente aber keine dauerhaften klinischen Verbesserungen, da sie nicht die Krankheitsursache der HPP behandeln. Bis heute ist neben Asfotase alfa keine sichere und effektive Therapiealternative zur Behandlung von HPP verfügbar (46). Durch die Zulassung von Asfotase alfa zur Behandlung von HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn unabhängig ihres Alters, ist die erste krankheitsspezifische Behandlungsmöglichkeit für HPP verfügbar.

Für die Behandlung von HPP stellt die Enzymersatztherapie (EET) einen der wesentlichen Pfeiler in der Betreuung betroffener Patienten dar. Zum einen, weil klinische Daten zeigen, dass bei den schwersten Verlaufsformen das Überleben ermöglicht wird und sich bei anderen Patienten, die in ihrem täglichen Leben u.a. durch Frakturen, rasche Ermüdbarkeit, lange Erholungszeiten, verminderte Mobilität und Schmerzen massiv beeinträchtigt sind, eine deutliche Verbesserung der Einschränkungen und teilweise Normalisierung der Symptome

erfolgt. (18, 114, 157). Die EET führt zu erhöhter TNSALP-Aktivität und einem verringerten Level an PLP und PPI, was die pathophysiologische Effektivität der Asfotase alfa Behandlung auf biochemischer Ebene zeigt. Die Struktur von Asfotase alfa ermöglicht eine TNSALP-Aktivität im Bereich der Knochen, so dass eine Mineralisierung der Knochenmatrix ermöglicht wird (11, 158).

Klinische Studien mit **Kleinkindern, die ≤ 5 Jahre alt waren** und einen perinatalen/infantilen Krankheitsbeginn hatten (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10) erhielten regelmäßige subkutane Asfotase alfa Injektionen, um die Knochenmineralisierung zu behandeln. Die Daten zeigten eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben der Kleinkinder im Vergleich zu Kleinkindern aus seiner retrospektiven Beobachtungsstudie, bei denen somit kein Asfotase alfa gegeben wurde. Zudem erhöhte sich die Überlebensrate von Patienten ohne Beatmungsgerät und ohne invasive Beatmung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe aus der retrospektiven Beobachtungsstudie. Im Vergleich zu gesunden Kindern des gleichen Alters konnte ebenfalls eine Verbesserung der Größe bei AA-behandelten Patienten erreicht werden.

Klinische Studien mit **Kindern (5-12 Jahre alt)** mit perinatalem/infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn (ENB-006-09/ENB-008-10), die regelmäßige subkutane Asfotase alfa Injektionen erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung und der Schwere der Rachitis und erhebliche Verbesserungen beim Wachstum, den motorischen Funktionen, der Kraft, der Agilität, der Schmerzen und der Eingeschränktheit. Diese Verbesserungen der klinischen Parameter zeugen von einer erhöhten Unabhängigkeit und einer erhöhten Lebensqualität.

Klinische Studien mit **Jugendlichen und Erwachsenen (13-66 Jahre alt)** mit perinatalem/infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn (ENB-009-10) zeigen für die Subgruppe der mit AA-behandelten adulten Patienten signifikant größere Verbesserungen der im 6MWT zurückgelegten Strecke als für die unbehandelte Gruppe. Zudem zeigte sich ein Trend hin zu einer Verbesserung im Laufgeschwindigkeits- und Agilitätstest (BOT-2) sowie im Krafttest (HDD) und in der Funktion der unteren Extremitäten (LEFS) im Vergleich zu den unbehandelten Patienten.

„Die Zulassung von Asfotase alfa ist ein wesentlicher Meilenstein in der bis dato praktisch nicht behandelbaren schweren HPP“ (11). Die Therapie mit Asfotase alfa für die Behandlung von perinataler, infantiler und schwerer HPP der Kindheit hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensentwicklung Lebensqualität der teilweise jungen Patienten. Zudem weist die Behandlung mit Asfotase alfa ein großartiges Sicherheitsprofil auf (46). Seit der Zulassung von Strensiq® im Jahr 2015 konnten bereits 3 Jahre Erfahrung mit der AA Therapie gesammelt werden. Die einzigartigen Effekte durch Strensiq® sollen hier in individuellen Fallstudien gezeigt werden.

Deutsche Fallstudie 1, Remde et al. (2017)

Eine 59-jährige Frau aus Deutschland mit einem Krankheitsbeginn der HPP in der Kindheit zeigte eine kleine Statur, viele Brüche in der Vergangenheit und mehrere orthopädische Behandlungen (intramedulläre Nagelung, Schrauben- und Plattenosteosynthese), was dazu

führte, dass die Patientin nicht mal für 30 Sekunden stehen oder gehen konnte. Die Patientin war abhängig von jeglicher Hilfe im täglichen Leben und beklagte eine geringe Lebensqualität. Die Therapie zu dem Zeitpunkt bestand aus verschiedenen Medikamenten und eine fortschreitende Demineralisierung konnte durch regelmäßige Radiographie dokumentiert werden (Abbildung 3-14, links) (123).

Nach der Zulassung von Strensiq® im Jahr 2015, wurde die Patientin mit AA behandelt und die Therapie führte zu Verbesserungen der Mobilität, der Schmerzen, der Knochenmineralisierung, der Heilung der Brüche und hatte positive Effekte auf die Lebensqualität, mit nur leichten Nebenwirkungen. Nach 13 Monaten AA-Behandlung besserte sich die Knochenmineralisierung deutlich, wie in den Röntgenaufnahmen zu sehen ist (Abbildung 3-14, rechts) und die Patientin konnte unabhängig stehen und gehen. Es traten keine neuen Brüche auf und der Knochenschmerz war reduziert. Die unterstützende Therapie wurde beibehalten (123).



Abbildung 3-14: Röntgenbild der rechten Hand eines HPP Patienten auf Asfotase alfa Behandlung im Januar 2016 und nach 13 Monaten Asfotase alfa Behandlung im Februar 2017. (123).

Deutsche Fallstudie 2, Stahl (2016)

Bei einer 55-jährigen deutschen Frau wurde HPP in der Kindheit festgestellt. Mit nur 28 Jahren war Sie unfähig gewöhnlichen Alltagsaktivitäten nachzugehen und sie musste in Frührente gehen. Zum jetzigen Zeitpunkt erlebte sie insgesamt 40 Brüche, die gerichtet werden mussten. Zudem berichtete sie von großen Schmerzen ohne Hoffnung auf Besserung. Insgesamt 25 Jahre war sie auf einen Rollstuhl angewiesen und litt unter Depressionen (159). Nach der Zulassung von Strensiq® im Jahr 2015, war sie das erste Mal nach 25 Jahren gefangen im Rollstuhl wieder fähig zu laufen. Verbesserungen des psychischen Zustands wurden seitens des Ehemanns berichtet und die Patientin selbst spricht von einem Wunder. Die Patientin kann wieder an alltäglichen Aktivitäten teilnehmen, kann sich ohne Hilfe anziehen, selbstständig zur Toilette gehen und sich selber duschen (159).

Abschließend ist zu sagen, dass, nach Betrachtung der letzten Jahre, Asfotase alfa Einfluss hat auf:

- Eine verbesserte Überlebensrate, Funktionsniveau, Mobilität und respiratorische Funktion
- Eine erhöhte Überlebenszeit ohne (invasive) Beatmung,
- Ein verbessertes Wachstum, motorische Funktionen, Kraft, Agilität, Schmerz und Disabilität und QoL,
- Eine verbesserte Mobilität, Schmerz, Knochenmineralisierung und Knochenbruchheilung,
- Eine stärkere Unabhängigkeit in Alltagssituationen, beim Gehen und Stehen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

HPP ist eine seltene, erbliche Krankheit, die beide Geschlechter aller Altersstufen sowie aller ethischer Gruppen betreffen kann (1, 3, 49, 50, 79, 80). Schwere Formen von HPP, vor allem perinatale und infantile Formen der HPP, werden meist autosomal rezessiv vererbt. Die Patienten leiden an HPP, obwohl nur eins der Allele betroffen ist (heterozygot und compound heterozygot). Moderatere Formen von HPP, vor allem pränatale gutartige, infantile, adulte, und Odonto-Hypophosphatasie, werden meist autosomal dominant vererbt, einschließlich (compound) heterozygoter Mutationen (11, 79). Angesichts der Seltenheit der Erkrankung sowie der großen Bandbreite an klinischen Manifestationen existieren kaum verlässliche Quellen, die Daten zur Epidemiologie in Deutschland bereitstellen.

Nordamerika

In einer Untersuchung von Fraser aus dem Jahr 1957, welche bis heute häufig in der gängigen Literatur zitiert wird, wurde die **Inzidenz** der schweren perinatalen und infantilen Fälle auf 1/100.000 Lebendgeburten in Kanada geschätzt (7). Diese Daten basieren auf der Anzahl der diagnostizierten HPP-Geburten, die über 10 Jahre hinweg innerhalb der Bevölkerung Torontos registriert wurden (7). Da es sich bei HPP um eine Erbkrankheit handelt, existieren kleine Gemeinschaften, in denen eine höhere Prävalenz festgestellt werden konnte. Hierzu zählt eine kanadische Mennoniten-Population, bei der die Prävalenz auf 1/2.500 Lebendgeburten

geschätzt wird (48, 49, 79). Bei Patienten mit afrikanischer Abstammung in den Vereinigten Staaten von Amerika stellte Whyte et al. (2006) eine extreme Seltenheit der HPP fest (47).

Japan

In Japan wird die Geburtsprävalenz von perinatal letalem HPP auf etwa 1 zu 900.000 geschätzt, basierend auf der Prävalenz der homozygoten c.1559delT-Mutation innerhalb des ALPL-Gens, welche circa 41 % der HPP-Allele innerhalb der japanischen Bevölkerung darstellt. Diese Mutation wurde bisher nur in der japanischen Bevölkerung identifiziert. Die Prävalenz für HPP-Patienten mit der homozygoten oder compound heterozygoten c.1559delT-Mutation wird auf etwa 1/450.000 geschätzt (45). Anhand der Prävalenz dieser Mutation c.1559delT und ihrem relativen Anteil innerhalb der Chromosomen von HPP-Patienten, wird die Prävalenz der schweren Formen von HPP auf etwa 1/150.000 geschätzt (80).

Europa

In der Publikation von Mornet et al. (2011) gehen die Autoren von einer Prävalenz der schweren Fälle von 1/300.000 in Europa aus. Diese Abschätzung basiert auf einer Auswertung von Gentests, die in dem einzigen auf HPP spezialisierten Labor in Frankreich im Zeitraum von 2000-2009 (Zeitraum von 10 Jahren) ausgewertet worden sind (79). Ebenso wurde in den Jahren 2000 bis 2009 die Prävalenz der schweren HPP-Formen in anderen europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Litauen, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Großbritannien, Ungarn) auf 1/538.000 Geburten geschätzt. Die Geburtsprävalenz in Nord- und Westeuropa sowie Süd- und Osteuropa betrug 1/366.000 bzw. 1/1.358.000. Mornet et al. (2011) berichten, dass die Prävalenz von perinataler und infantiler HPP in Süd- und Osteuropa deutlich geringer ist als in Ländern Nord- und Westeuropas (79). In der Orphanet-Berichtsreihe (2017) zur Prävalenz seltener Erkrankungen wird bei der HPP eine Inzidenz bei Geburt von 0,21/100.000 vermutet, die mit der berichteten Prävalenz von Mornet et al. (2011) in etwa übereinstimmt (79). Angemerkt sei allerdings, dass die Begrifflichkeiten „Prävalenz“ und „Inzidenz“ von den Autoren augenscheinlich synonym verwendet werden: So geben Mornet et al. in der „Clinical Utility Gene Card for HPP – Update 2013“ eine Inzidenz der schweren Fälle in Europa von 1/300.000 an (83).

Tabelle 3-8: Anzahl der HPP-Fälle in Europa nach dem Krankheitsbeginn (160)

Quelle	Anzahl berichteter Fälle von HPP
Orphanet	Perinatal-schwere Form: 140 Fälle Pränatal-milde Form: 50 Fälle Infantile Form: 90 Fälle Kindliche Form: 130 Fälle Adulte Form: 100 Fälle Odonto-HPP: 150 Fälle

Die Prävalenz moderater HPP-Formen wurde nie offiziell geschätzt, es wird jedoch angenommen, dass diese höher ist als die Prävalenz schwerer Formen der HPP. Man geht von einer etwa 50-mal höheren Prävalenz von 1/6.370 in Europa aus (79). Zusätzlich macht Mornet et al. (2011) in seiner Publikation Angaben über die Häufigkeit von heterozygoten Trägern eines dominant vererbten Allels, welches eine schwere Form der HPP verursacht, auf 1/2.036 (53).

Die Webpage orpha.net gibt die Prävalenz der HPP mit „unbekannt“ an, stellt allerdings berichtete Fallzahlen für die verschiedenen Krankheitskategorien zur Verfügung. Weitere Informationen bezüglich der Herkunft und / oder des Zeitbezugs der Daten sind auf der Homepage nicht verfügbar. Da Mornet als „Expert Reviewer“ aufgeführt ist, kann mit einer gewissen Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Daten aus seinen Forschungsarbeiten stammen (160).

Wie bereits erwähnt, zeigen veröffentlichte Angaben zur Epidemiologie von HPP in den letzten Jahrzehnten erhebliche Unterschiede. Dies ist zum Teil auf die Seltenheit der Krankheit zurückzuführen, ebenso wie auf die Tatsache, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt (verursacht durch loss-of-function Mutation(en) im Gen, welches TNSALP kodiert), die je nach Populationsgenetik variieren kann. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die aufgeführten Inzidenz- und Prävalenzraten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. In der Literatur finden sich zudem keine Aussagen zur durchschnittlichen Lebenserwartung von HPP-Patienten. Aufgrund der Vielfalt an klinischen Manifestationen der HPP ist von einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Fällen auszugehen.

Deutschland

Es liegen derzeit keine spezifischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von HPP in Deutschland vor. Es liegen Daten eines multinationalen Patientenregisters vor, jedoch sind nicht alle in Deutschland lebenden Patienten dort eingeschlossen. Aufgrund der geringen Anzahl von bisher registrierten Neugeborenen mit HPP in Deutschland gibt es wenig Auskunft über die Inzidenzraten. Zwei Publikationen konnten jedoch identifiziert werden, die eine Ableitung von Daten für Deutschland ermöglichen.

Mornet et al. (2011)

Mornet et al. (2011) berechnen eine Prävalenz der schweren Form von HPP für Nordeuropa, von 1/337.000 (79). Wendet man diese Prävalenz auf die deutsche Bevölkerung von ca. 80 Millionen Menschen an, bedeutet dies, dass man von etwa 240 schweren HPP-Fällen in Deutschland ausgehen müsste ($80.000.000/337.000 = 237$ Fälle in Deutschland). Diese Ergebnisse entsprechen den Aussagen führender deutscher Ärzte, die von circa 200-300 HPP-Patienten in Deutschland ausgehen.

Eine Einschränkung der Publikation von Mornet et al. (2011) besteht darin, dass die Prävalenz von infantiler HPP nicht getrennt von den anderen Formen mit späterer Präsentation ermittelt wird, sondern nur die geschätzte Prävalenz von "HPP mit Beginn in der Kindheit im Erwachsenenalter und der Odonto-Hypophosphatasie" angeben (79). Patienten, die an einer schweren HPP Form erkrankt sind, existieren über das gesamte Krankheitsspektrum hinweg,

unabhängig vom Alter des Krankheitsbeginns. Insbesondere ist jedoch bei Patienten mit infantiler HPP dokumentiert, dass diese weiterhin schwere Krankheitssymptome aufweisen. So ist beispielsweise das Laufen können häufig verzögert und die Gangart anormal. Zudem wurde auch eine nicht-progressive Myopathie beschrieben, die durch Gliederschwäche gekennzeichnet ist, insbesondere an den proximalen Muskeln der unteren Extremitäten. Skelettschmerzen und eine gewisse Steifheit können ebenfalls auftreten. Häufig kommt es zu nicht traumatischen Frakturen (1, 26, 87, 88). In Anbetracht der Indikation von Asfotase alfa für HPP, mit Beginn im Kindes- und Jugendalter, ist die Berücksichtigung der Epidemiologie für HPP mit Beginn im Jugendalter daher wichtig.

Beck et al. (2009)

Im Gegensatz zu Mornet et al. (2011), beschreiben Beck et al. (2009) Inzidenzraten für HPP mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. Insbesondere ermittelten Beck et al. eine Inzidenz von 0,8 /Mio. für Kinder unter 18 Jahren (15.054.839 Deutsche 0-18 Jahre im Jahr 2003) und 2,8/Mio. für Kinder unter einem Jahr (706.449 Deutsche 0-1 Jahre im Jahr 2003), basierend auf einer internen Erhebung der Betroffeneninitiative Hypophosphatasie e.V. sowie einer ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) – Erhebungsjahr 2003, gegründet vom Research Center for Paediatric Epidemiology of the German Association for Paediatric and Adolescent Medicine (161). Laut Beck et al. ergibt sich daraus eine jährliche Inzidenz von 200-270 Fällen einer HPP bei Patienten unter 18 Jahren (86). Daraus leiten die Autoren eine Prävalenz von 17,2/Mio. (d.h. $(2,8 \times 1)/\text{Mio.} + (0,8 \times 18)/\text{Mio.}$) ab. Jedoch ist anzumerken, dass diese Berechnungen nur die Prävalenz der Patienten im Alter von 18 und darunter gelten (d.h. derzeit erwachsene Patienten, die im Alter von 0-18 Jahren an einer HPP erkrankten, werden hier nicht berücksichtigt) (86).

Übersicht der publizierten Daten zur Inzidenz und Prävalenz von HPP

Table 3-1: Epidemiologie der HPP – Zusammenfassung der bisher veröffentlichten Informationen bezogen auf Inzidenz und Prävalenz.

Land / Population	Jahresinzidenz (Geburtenprävalenz)	Jahresinzidenz /100.000	Periode	HPP-Form	Quelle
Nordamerika	1 / 100.000	1	1957	Severe HPP (perinatal/infantile)	Fraser, 1957 (7)
Japan	2-3/ 1.000.000	0,2-0,3	1999-2010	Perinatal severe HPP	Taketani et al., 2013 (44)
Weltweit/ Europa	0,21/ 100.000	0,21	–	–	Orphanet, 2017 (162)
Frankreich	1 / 297.000	0,34	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2011 (79)
Nord-Europa	1 / 337.000	0,29	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2011 (79)

West-Europa	1 / 339.000	0,29	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2011 (79)
Süd- und Ost- Europa	1 / 1.358.000	0,07	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2011 (79)
Nord-Europa	1 / 6.370	15,69	2000-2009	Moderate HPP (dominant mutations)	Mornet et al., 2011 (79)
Europea	1 / 300.000	0,33	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2014 (83)
Europäische Länder (oben gelistet)	1 / 538.000	0,19	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2014 (83)
Kanadische Manitoba Mennonites	1 / 2.500	40	1977-1986	Severe (infantile) HPP	Greenberg et al., 1990 (163)
Türkei	1 / 435.517	0,23	2012-2016	Perinatal lethal HPP	Saglam et al., 2017 (164)
Deutschland	2,8/1.000.000 children (< 1 year of age) 0,8/1.000.000 children (1-18 years of age)	0,28 children (< 1 year of age) 0,08 children (1-18 years of age)	2003	Perinatal HPP and patients diagnosed ≤ 3 years of age	Beck et al., 2009 (86) and ESPED (161)
Land / Population	Prävalenz	Prävalenz / 100.000	Periode	HPP-Form	Quelle
Frankreich/ Europa	1 / 300.000	0,33	2000-2009	Severe HPP	Mornet et al., 2011 (79)
Europäische Bevölkerung	1 / 300.000	0,33	2000-2009	Dominant moderate HPP	Mornet et al., 2011 (79)
Deutschland	270 cases (0-18 years of age)		18 years on basis of 2003	Perinatal HPP and patients diagnosed ≤ 3 years of age	Beck et al., 2009 (4, 86)
Japan	1 / 900.000	0,11	–	Perinatal	Watanabe et

				lethal HPP with homozygous c.1559delT mutation	al., 2010 (45)
Japan	1 / 450.000	0,22	–	Perinatal lethal HPP with homozygous or compound heterozygous c.1559delT mutation	Watanabe et al., 2010 (45)
Japan	1 / 150.000		–	Severe HPP	Mornet et al., 2013 (80)

Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der HPP in Deutschland

Um eine möglichst plausible Einschätzung zu den in Deutschland existierenden Fällen mit im Kindes- und Jugendalter-manifestierter HPP zu erlangen, wurde darauf aufbauend in Kombination mit Daten des Statistischen Bundesamtes ein Patientenmodell entwickelt.

Das Modell zur Ermittlung der deutschen Gesamtpopulation basiert auf den Geburtskohorten von 1946 bis 2015 (165) und verwendet die kombinierten Mortalitätsraten (Frauen und Männer) aus der allgemeinen Sterblichkeitstabelle für Deutschland 2010/2012 (166). So beginnt beispielsweise die Kohorte 1946 mit 921.677 Geburten. Nach 17 Jahren (1963) beinhaltet diese Kohorte nur noch 916.698 Menschen, da fast 5.000 Menschen verstorben sind (165, 167). Die "Allgemeine Sterbetafel 2010/2012" wurde vom Statistischen Bundesamt im Jahr 2015 erstellt und basiert auf der Volkszählung der deutschen Bevölkerung im Mai 2011 (166). Die deutsche Bevölkerung wurde zusätzlich unter Verwendung der Sterblichkeitsraten aus der jüngsten "Periodischen Sterbetafel 2013/2015", die 2016 veröffentlicht wurde (168), bestimmt. Im Gegensatz zur allgemeinen Sterbetafel wird die periodische Sterbetafel vom Statistischen Bundesamt auf Grundlage eines Querschnitts der deutschen Bevölkerung erstellt. Um die für die deutsche Bevölkerung robusteste, aber auch neueste Sterblichkeitsrate zu verwenden, wurden hier beide Sterbetafeln als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen in Deutschland verwendet. So konnten die Patientenzahlen zum einen auf Basis der robusteren Sterblichkeitsraten der allgemeinen Sterbetafel, basierend auf der deutschen Volkszählung, sowie den kürzlich aktualisierten Daten der periodischen Sterbetafel berechnet und verglichen werden.

Um neu auftretende HPP-Fälle im Kindes- und Jugendalter zu schätzen, wurden die **Inzidenzen** aus der Beck et al. Publikation verwendet: (86)

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

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

Beispielsweise wird jedes der 921.677 Neugeborenen aus der 1946er-Kohorte mit einer Wahrscheinlichkeit von 2,8/1.000.000 in seinem ersten Lebensjahr an HPP erkranken. In den folgenden 17 Jahren erkranken die jeweils Überlebenden der Kohorte mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,8/1.000.000 an HPP (Beginn der HPP variiert zwischen einem und 17 Jahren). Im 18. Jahr, in diesem Fall 1964, fällt die Inzidenz auf Null zurück, da es sich bei den ab diesem Zeitpunkt neu auftretenden Fällen nicht mehr um eine im Kindes- und Jugendalter manifestierte HPP handelt. Da Beck et al. für die Schätzungen der beiden Inzidenzen jeweils ein 95 %-iges Konfidenzintervall nach Poisson verwendet hat (0,3 - 10,2 für HPP-Patienten im Alter von 0-1 Jahren (2,8/1.000.000.000) und 0,4 - 1,4 für die Inzidenzrate von HHP im Alter von 1-17 Jahren (0,8/1.000.000.000), werden diese ebenfalls zur Schätzung der unteren und oberen Grenzen verwendet, um somit eine Spanne angeben zu können (dargestellt in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10). Hier wurde mit Hilfe der verfügbaren Daten zur Inzidenz von HPP, den Sterblichkeitsraten und Lebendgeburten in Deutschland (1946 -2015) die Gesamtpopulation sowie die Prävalenz von HPP berechnet. Beim Vergleich der ermittelten Daten auf Basis beider Sterbetafeln, der "Allgemeinen Sterbetafel 2010/2012" zum einen und der "Periodischen Sterbetafel 2013/2015" zum anderen, wurden nur geringfügige Unterschiede festgestellt, so dass in den folgenden Tabellen nur diejenigen Ergebnisse präsentiert werden, die unter Verwendung der aktuelleren "Periodischen Sterbetafel 2013/2015" ermittelt wurden.

Für jede der Geburtskohorten von 1946 bis 2015 (165), wurde die Anzahl an neuen HPP-Fällen wie oben beschrieben geschätzt. Zusammenfassend lässt sich die Inzidenz von Kindern und Jugendlichen mit HPP wie folgt darstellen:

Tabelle 3-9: Inzidenz von im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP in Deutschland im Jahr 2015

Altersgruppe	Zahl der Kinder und Jugendlichen bzw. Geburten in 2015	Inzidenzrate / 1.000.000	Anzahl Neuerkrankungen / Jahr (Spanne, 95 % KI nach Beck et al., 2009)
> 1 bis 17 Jahre	11.940.714 (2013/15)	0,8 (0,4-1,4)	9,6 (4,8 - 16,7)
0 bis 1 Jahr	737.575 (2013/15)	2,8 (0,3-10,2)	2,1 (0,2 - 7,5)
0 bis 17 Jahre (im Kindes- und Jugendalter manifestierte HPP)	12.678.289 (2013/15)	–	11,7 (5,0 - 24,2)

Für das Jahr 2015 kann somit von ca. **12 neuen HPP-Fällen bei Kindern und Jugendlichen** ausgegangen werden. Die erwachsenen Patienten mit einer HPP umfassen die Fälle, bei denen die Erkrankung bereits im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert wurde und die sich nun im Erwachsenenalter befinden. Die Anzahl der erwachsenen HPP-Fälle wurde innerhalb des hier vorgestellten Patientenmodells nicht geschätzt. Unabhängig von den zwei unterschiedlichen Sterbetafeln (2010/12 oder 2013/15), die für diese Schätzung herangezogen wurden, führen beide Berechnungen für das Jahr 2015 zu etwa 12 Fällen von HPP bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen.

Die Anzahl neuer HPP-Fälle pro Jahr hängt von der Entwicklung der Geburten- und Sterberaten ab, könnte aber in Zukunft ansteigen, da sich das Bewusstsein für HPP höchstwahrscheinlich innerhalb der nächsten Jahren kontinuierlich verbessern wird, sodass anzunehmen ist, dass in Zukunft eine größere Anzahl an HPP-Patienten mit einer klaren Diagnose identifiziert werden. Es ist jedoch zu beachten, dass die angewandte Methodik im Modell höchstwahrscheinlich zu einer Überschätzung neuer HPP-Fälle führt, da das Modell die sehr hohe Sterblichkeit von Neugeborenen mit HPP (50 % der unbehandelten Neugeborenen sterben im Mutterleib oder kurz nach der Geburt) im Vergleich zu gesunden Neugeborenen nicht berücksichtigt, was letztlich auch zu einer geringeren Anzahl von HPP-Patienten im fortgeschrittenem Alter führt. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von HPP-spezifischen Sterbetafeln in Deutschland werden die Patientenzahlen mit einer entsprechenden Unsicherheit dargestellt.

Um für die berechnete Inzidenz eine Spanne angeben zu können, wurden hier ebenfalls ein 95 %-iges KI nach Poisson verwendet (Beck et al., 2009 (86)).

Das Modell arbeitet mit der Annahme, dass es keine erhöhten Sterblichkeitsraten bei HPP-Patienten gibt, vielmehr werden für das Modell die durchschnittlichen Sterberaten auf Basis der allgemeinen Sterbetafel für Deutschland von 2010/2012 und der Periodischen Sterbetafel von 2013/2015 herangezogen, da derzeit keine HPP-spezifischen Sterbetafeln verfügbar sind (166, 168). Darüber hinaus wird in der Literatur von einer stark erhöhten Sterberate bei den perinatalen und infantilen Formen der HPP ausgegangen, ohne sie jedoch näher zu spezifizieren. Die angewandte Methodik im Modell führt daher auch hier zu einer Überschätzung der Prävalenz, weshalb aufgrund fehlender HPP-spezifischer Sterberaten sowie Daten zu Inzidenz und Prävalenz in Deutschland, die verfügbaren Datenquellen als Grundlage für die Schätzung der hier ermittelten Patientenzahlen verwendet wurden.

Da nur die Geburtskohorten von 1946 bis 2015 zur Verfügung standen, die rund 62,4 Millionen Deutsche (0-69 Jahre alt) repräsentieren, die mit dem Modell extrapoliert wurden, wurde die resultierende Population erwachsener Patienten mit einer im Kindes- oder Jugendalter manifestierten HPP, entsprechend auf die deutsche Bevölkerung von rund 83 Millionen Deutschen im Jahr 2018 skaliert (169), was damit der gesamten deutschen Bevölkerung und den Patientenzahlen entspricht, die auf der Grundlage des Modells für das Jahr 2018 berechnet wurden.

Tabelle 3-10: Prävalenz der HPP - Anzahl der Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP in Deutschland - skaliert auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2018

Altersgruppe	Basis	95 %-Konfidenzintervall
≥ 18 Jahre mit im Kindes- und Jugendalter manifestierter HPP	1.101,57 (2013/15)	479,67 – 2285,90
> 1 bis 17 Jahre	121,36 (2013/15)	47,51 – 275,87
0-1 Jahr	2,07 (2013/15)	0,22 – 7,52
Gesamtanzahl der Patienten mit einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP	1.225,00	527,40 – 2569,30

Basierend auf dem Modell ergeben sich somit etwa **1.225 Patienten** in Deutschland, die an einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP erkrankt sind.

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

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

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Asfotase alfa (Strensiq®)	1.225 (527,4 – 2569,3)	1.074 (462,4 – 2252,4)*
* Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der deutschen Bevölkerung im Jahr 2018 (83Mio.) (169) und der Anzahl der Deutschen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2018 (72,8 Mio.)(170) berechnet. Damit sind 2018 87,7 % der Deutschen in der GKV versichert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ausgehend von den Ergebnissen des Patientenmodells wird von 1.225 Patienten in Deutschland, die an einer im Kindes- und Jugendalter manifestierten HPP erkrankt sind und somit unter das Strensiq®-Label fallen, ausgegangen. Unter Annahme des 95 %-Konfidenzintervalls (auf Basis der Publikation von Beck et al., 2009) ergibt sich eine Spanne von 527 bis 2.569 Patienten in der Zielpopulation.

Der Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Bei einer Gesamtbevölkerungsanzahl von 83.019.200 in 2018 (169) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 72.781.000 in 2018 (170) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,7 %.

Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu 1074 Patienten. Die Spanne reicht hier von 462 bis 2252 GKV-Patienten in der Zielpopulation. In Tabelle 3-12 sind die einzelnen Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl an GKV-Patienten dargestellt.

Tabelle 3-12: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Berechnung / Marktforschung	Wert / Anzahl	Quelle
1	Bevölkerung in Deutschland in 2018	83.019.200	Statistisches Bundesamt (169)
2	Prävalenz der im Kindesalter manifestierten HPP in Deutschland in 2018	1.225 (527 – 2.569)	Eigene Berechnungen basierend auf den Inzidenzraten von Beck et al., 2009 (86)
4	Versicherte in der GKV 2018	72.781.000	BMG, 2019 (170)
3	Prävalenz im Kindesalter manifestierter HPP in der GKV	1.074 (462 – 2.252)	Berechnet

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Asfotase alfa (Strensiq®)	Kleinkinder Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	Erheblich	17
Asfotase alfa (Strensiq®)	Kinder und Jugendliche Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	Beträchtlich	91
Asfotase alfa (Strensiq®)	Erwachsene Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre	Beträchtlich	966
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.		1.074

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Strensiq® behandelte Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant, das Ausmaß ist jedoch in den verschiedenen aufgeführten Patientengruppen zu differenzieren. Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.3 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, fasst allerdings Patienten von 6 bis 12 Jahren und 13 bis 17 Jahren in einer Gruppe von 6 bis 17 Jahre als Kinder und Jugendliche zusammen.

Die Anzahl der Patienten in der GKV in den jeweiligen Alterssubgruppen wurde auf Basis des Patientenmodells ermittelt. Die Daten wurden anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 skaliert, um die Patientenzahl der jeweiligen Alterssubgruppen zu ermitteln.

Tabelle 3-14: Patientenzahlen auf Basis des Patientenmodells, skaliert auf die gesamte deutsche Bevölkerung im Jahr 2018. Die Patientenzahlen werden anhand der allgemeinen Sterbetafel 2010/2012 sowie der periodischen Sterbetafel 2013/2015 berechnet.

Altersgruppen	HPP-Patienten in 2018 (2010/2012)	HPP-Patienten in 2018 (2013/2015)
0-5 Jahre	19,69	19,69
6-12 Jahre	47,99	47,99
13-17 Jahre	55,77	55,75
18 Jahre und älter	1.101,65	1.101,57
Insgesamt	1.225,10	1.225,00

Die Anzahl der GKV-Patienten aufgeteilt auf die jeweiligen Altersgruppen wurde anhand eines Anteils von 87,7 % der Deutschen, die sich in der GKV befinden, ermittelt (170).

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

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

Insgesamt wies die Strensiq[®]-Therapie von HPP-Patienten im Alter von **6 bis 17 Jahren** als quantitative Evidenz der Studien einen beträchtlichen Zusatznutzen nach. Die Therapie führte zu bedeutsamen Verbesserungen im Bereich der Knochenmineralisierung, so dass statistisch signifikante Verbesserungen des Schweregrades von Rachitis (RGI-C und RSS) nachgewiesen werden konnten. Zudem konnte eine erhebliche Verbesserung der Behinderung im CHAQ gemessen werden.

Für die Altersgruppen **von Patienten 18 Jahre und älter** ist das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der signifikanten Verbesserung des Gehvermögens (gemessen im 6MWT) nach AA-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe als beträchtlich einzustufen.

Schlussbemerkung

Die Aussagen klinischer Experten lassen darauf schließen, dass die basierend auf dem Patientenmodell ermittelten Zahlen in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 als zu hoch angesehen werden können. Aufgrund der dargestellten hohen Variabilität im Phänotyp der Erkrankung wird die Behandlungsbedürftigkeit individuell vom behandelten Arzt entschieden. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer schweren infantilen Form der HPP sowie Patienten mit fortgeschrittenen Knochenmanifestationen der Erkrankung einer Therapie mit Strensiq® zugeführt werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 sind das Ergebnis eines allgemeinen Literaturüberblicks sowie des im Laufe der Jahre bei der Entwicklung eines HPP-Medikaments gesammelten Wissens des pharmazeutischen Unternehmers. Zudem wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) mit einem vorab definierten Protokoll und Kriterien für den Studienein- und -ausschluss durchgeführt. Wie für diesen Abschnitt des Dossiers vorgesehen, war die SLR in erster Linie auf die Gewinnung von Informationen zur Epidemiologie der HPP ausgerichtet. Die Details zu den Suchstrategien, Suchbegriffen, Datenbanken und anderen durchsuchten Quellen sind in dem SLR-Protokoll und Abschlussbericht weiter ausgeführt (171, 172). Die Suche in den elektronischen Datenbanken wurde zwischen dem 28. Juli und 1. August 2015 durchgeführt. Die Quellen und Datenbanken, die für die Suche herangezogen wurden, sind in der untenstehenden Tabelle 3-15 aufgeführt.

Tabelle 3-15: Verwendete Ressourcen zur Identifizierung geeigneter Quellen.

Datenbank oder Informationsquelle	Interface oder URL
MEDLINE and MEDLINE In Process	ProQuest Dialog
EMBASE and EMBASE Alert	ProQuest Dialog
DH-DATA: Health Administration, Medical Toxicology & Environmental Health	ProQuest Dialog
Current Controlled Trials MetaRegister [This service was under review as of 3 March 2015; researchers were directed to the WHO trial search portal for studies worldwide and the UK Clinical Trial Gateway]	http://www.isrctn.com
ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov/
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	http://www.who.int/ictrp/en/
UK Clinical Trials Gateway	http://www.ukctg.nihr.ac.uk
EU Clinical Trials Registry	https://www.clinicaltrialsregister.eu.ctr-search/
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Cochrane Library - Cochrane Reviews	Cochrane Library/Wiley InterScience
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	Cochrane Library/Wiley InterScience
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	http://www.crd.york.ac.uk/
New York Academy of Medicine Grey Literature Report	http://www.greylit.org
National Library of Medicine Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk
CEA Registry	https://research.tufts-nemc.org/cear4/
New Drugs Online	http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/
NHS National Institute for Health Research	http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta

Datenbank oder Informationsquelle	Interface oder URL
(NIHR), including HTA programme	
International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network)	http://euroscan.org.uk/
National Information Centre of Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR)	http://www.nlm.nih.gov/nichsr/
NIH US National Library of Medicine	http://vsearch.nlm.nih.gov
General Search of Royal Society of Medicine e-journal & book collections	EBSCO
Alexion Pharmaceuticals Inc	Vom Sponsor zur Verfügung gestellte Informationen
Allgemeine Schreibtisch- und Handrecherche	Review of references cited in papers; general Google searches

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Whyte MP. Hypophosphatasia. 2013;337-60.
2. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1991;28(3):175-232.
3. Simmons JH. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clinical Endocrinology News*. 2013;1-8.
4. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *The open bone journal*. 2009;1:8-15.
5. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):60-70.
6. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallée M, et al. Gait Assessment in Children with Childhood Hypophosphatasia: Impairments in Muscle Strength and Physical Function. *Endocrine Reviews*. 2015;36(2 Supplement).
7. Fraser D. Hypophosphatasia. *The American journal of medicine*. 1957;22(5):730-46.
8. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. 2014.

9. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS, editors. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015 & AACE 24th Annual Scientific and Clinical Congress, Nashville, USA, May 13-17, 2015; 2015 2015.
10. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijn T, Kishnani PS, editors. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocrine Reviews*; 2015.
11. Jakob F, Hofmann C, Gierschick H, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
12. Guanabens N, Mumm S, Moller I, Gonzalez-Roca E, Peris P, Demertzis JL, et al. Calcific periarthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):929-34.
13. Weinstein RS, Whyte MP. Heterogeneity of adult hypophosphatasia. Report of severe and mild cases. *Archives of internal medicine*. 1981;141(6):727-31.
14. Seefried L, Genest F, Hofmann C, v.d. Assen S, Rudert M, Jakob F, editors. Adult hypophosphatasia: clinical presentation and diagnostic findings. ASBMR Conference,. *Journal of Bone and Mineral Research*; 2014.
15. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Al E, editors. Seattle, WA: University of Washington; 2011.
16. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *Journal of child neurology*. 2002;17(3):222-4.
17. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, Beck C, Gierschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(2):217-23.
18. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):904-13.
19. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine*. 1979;58(5):329-47.
20. Whyte MP, Murphy Wa, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *The American journal of medicine*. 1982;72(4):631-41.
21. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral research*. 2009;24(6):1132-4.
22. Stevenson Da, Carey JC, Coburn SP, Ericson KL, Byrne JLB, Mumm S, et al. Autosomal recessive hypophosphatasia manifesting in utero with long bone deformity but showing spontaneous postnatal improvement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3443-8.
23. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine*. 1984;63(1):12-24.
24. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega Ja, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2389-98.

25. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1986;68(7):981-90.
26. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(1):130-1.
27. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, Busse B, Koehne T, Seitz S, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia--a clinical and histological analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(10):2667-75.
28. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, et al. 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*. 2007;40(6):1655-61.
29. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers Ra. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013;54(1):21-7.
30. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatric pathology / affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1988;8(5):483-93.
31. Balasubramaniam S, Carpenter K, Ellaway C, Earl J, Pitt J, Mornet E. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal onset seizures. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(1-2):101-.
32. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, et al. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009;4:6-.
33. Arun R, Khazim R, Webb JK, Burn J. Scoliosis in association with infantile hypophosphatasia: a case study in two siblings. *Spine*. 2005;30(16):E471-6.
34. Agarwal RP, Sharma DK, Upadhyay VK, Goel SP, Gupta P, Singh R. Hypophosphatasia. *Indian pediatrics*. 1991;28(12):1518-20.
35. Auran A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005;20(8):1143-5.
36. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(5):825-8.
37. Litmanovitz, Reish O, Dolfin T, Arnon S, Regev R, Grinshpan G, et al. Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions. *Journal of inherited metabolic disease*. 2002;25(1):35-40.
38. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, Sakai N, Cai G, et al. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(12):4458-61.
39. Brenner RL, Smith JL, Cleveland WW, Bejar RL, Lockhart WS. Eye signs of hypophosphatasia. *Archives of ophthalmology*. 1969;81(5):614-7.
40. Moore Ca, Ward JC, Rivas ML, Magill HL, Whyte MP. Infantile hypophosphatasia: autosomal recessive transmission to two related sibships. *American journal of medical genetics*. 1990;36(1):15-22.

41. El-Gharbawy AH, Peeden JN, Lachman RS, Graham JM, Moore SR, Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152A(1):169-74.
42. Silva I, Castelão W, Mateus M, Branco JC. Childhood hypophosphatasia with myopathy: clinical report with recent update. *Acta reumatológica portuguesa*. 2012;37(1):92-6.
43. Chuck aJ, Patrick MG, Hamilton E, Wilson R, Doherty M. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(7):571-6.
44. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(3):211-5.
45. Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, et al. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *Journal of human genetics*. 2011;56(2):166-8.
46. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017;102:15-25.
47. Whyte MP, Essmyer K, Geimer M, Mumm S. Homozygosity for TNSALP mutation 1348c>T (Arg433Cys) causes infantile hypophosphatasia manifesting transient disease correction and variably lethal outcome in a kindred of black ancestry. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(6):753-8.
48. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD reports*. 2013;11:73-8.
49. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*. 2013;10(Suppl 2):380-8.
50. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. 2 ed: Elsevier; 2012. p. 771-94.
51. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
52. Nakamura H. Morphology , Function , and Differentiation of Bone Cells. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2007;16(1):15-22.
53. Sims Na, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *BoneKEy reports*. 2014;3(August 2013):481-.
54. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
55. Orimo H. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12.
56. Anderson HC, Garimella R, Tague SE. The Role of Matrix Vesicles in Growth Plate Development and Biomineralization. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10:822-37.
57. Bonzani IC, George JH, Stevens MM. Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Curr Opin Chem Biol*. 2006;10(6):568-75.
58. Jansen S, Perrakis A, Ulens C, Winkler C, Andries M, Joosten RP, et al. Structure of NPP1, an ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase involved in tissue calcification. *Structure*. 2012;20(11):1948-59.
59. Ciancaglini P, Yadav MC, Simão AMS, Narisawa S, Pizauro JM, Farquharson C, et al. Kinetic analysis of substrate utilization by native and TNAP-, NPP1-, or PHOSPHO1-deficient

matrix vesicles. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(4):716-23.

60. Huesa C, Yadav MC, Finnilä MaJ, Goodyear SR, Robins SP, Tanner KE, et al. PHOSPHO1 is essential for mechanically competent mineralization and the avoidance of spontaneous fractures. Bone. 2011;48:1066-74.

61. Mornet E. Hypophosphatasia. Best practice & research clinical rheumatology. 2008;22(1):113-27.

62. Mornet E. Hypophosphatasia. Metabolism: clinical and experimental. 2017.

63. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet journal of rare diseases. 2007;2(40).

64. Millan JL. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization. Calcified tissue international. 2013;93(4):299-306.

65. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. Calcified tissue international. 2016;98(4):398-416.

66. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1192:190-200.

67. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. JIMD reports. 2013;11:17-24.

68. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. Current opinion in pediatrics. 2010;22(4):508-15.

69. Pope JC, Trusler LA, Klein AM, Walsh WF, Yared A, Brock JW. The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. The Journal of urology. 1996;156(June 1994):709-12.

70. Buren Mv. Nephroquiz for the Beginner: A Stony History. Nephrol Dial Transplant. 2000(15):551-3.

71. Chou Y-Y, Ou H-Y, Wu T-J, Tsai S-C, Lin S-J, Yu EH. Hypophosphatasia in Taiwan: report of two cases. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2005;21(3):134-7.

72. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2011;100(7):e43-6.

73. Stoll C, Fischbach M, Terzic J, Alembik Y, Vuillemin MO, Mornet E. Severe hypophosphatasia due to mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene. Genetic counseling (Geneva, Switzerland). 2002;13(3):289-95.

74. Utsch B, Brun-Heath I, Staatz G, Gravou-Apostolatou C, Karle S, Jacobs U, et al. Infantile hypophosphatasia due to a new compound heterozygous TNSALP mutation - functional evidence for a hydrophobic side-chain? Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2009;117(1):28-33.

75. Tuchman S. Disorders of mineral metabolism in the newborn. Current Pediatric Reviews. 2014;10:133-41.

76. Hofmann C, Liese J, Schwarz T, Kunzmann S, Wirbelauer J, Nowak J, et al. Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia. Bone. 2013;55(1):150-7.

77. Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2017;14(2):230-4.

78. Mornet E. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database. Laboratoire SESEP. Last update: December 6, 2014. 2011.
79. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Annals of human genetics*. 2011;75(3):439-45.
80. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):71-7.
81. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2743-57.
82. Soft Bones. Finding the key to HPP. A genetic overview of hypophosphatasia. 2017.
83. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *European journal of human genetics : EJHG*. 2014;22(4):1-6.
84. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229-39.
85. Duffus S, Thrasher B, Calikoglu AS. Brief Clinical Report: Hypophosphatasia-Diagnostic Considerations and Treatment Outcomes in an Infant. *Case reports in pediatrics*. 2018;2018:5719761.
86. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, et al. Hypophosphatasia. *Klin Padiatr*. 2009;221(4):219-26.
87. Whyte MP, Madson KL, Munns CF, Reeves AL, Fujita KP, Zhang H, et al. A retrospective, multi-national, non-interventional, natural history study of the childhood form of hypophosphatasia. *Endocrine Reviews, Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo, March 5–8, 2015 - San Diego*. 2015.
88. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlić T, Kishnani PS. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(10):1522-30.
89. Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2018.
90. Beck C, Morbach H, Richl P, Stenzel M, Girschick HJ. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatology international*. 2009;29(3):229-38.
91. Iida K-I, Fukushi J-I, Fujiwara T, Oda Y, Iwamoto Y. Adult hypophosphatasia with painful periarticular calcification treated with surgical resection. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012;30(6):722-5.
92. Harper MC. Metabolic bone disease presenting as multiple recurrent metatarsal fractures: a case report. *Foot & ankle*. 1989;9(4):207-9.
93. Kwek EBK, Koh J, Howe T. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *The New England journal of medicine*. 2008;359:317-.
94. Anderton JM. Orthopaedic problems in adult hypophosphatasia: a report of two cases. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1979;61(1):82-4.
95. Lynch CD, Ziada HM, Buckley LA, O'Sullivan VR, Aherne T, Aherne S. Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports. *Journal of oral rehabilitation*. 2009;36(6):462-8.
96. Grewal PS, Gupta KP. Prosthetic rehabilitation of a young patient with hypophosphatasia: a review and case report. *Contemporary clinical dentistry*. 2012;3(1):74-7.

97. Hofmann C, Rockman-Greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallee M, Bedrosian C, et al. Infants and children with hypophosphatasia have improved skeletal mineralization following treatment with asfotase alfa. *Osteologie*. 2014;23(Suppl 1):S32.
98. Alexion Pharmaceuticals Inc. <http://hypophosphatasia.com/hcp/>. 2019;2019(September).
99. Sutton R, Mumm S, Coburn S, Ericson K, Whyte M. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27(5):987-94.
100. Doshi KB, Hamrahian AH, Licata AA. Teriparatide treatment in adult hypophosphatasia in a patient exposed to bisphosphonate: a case report. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2009;6(3):266-9.
101. Alexion Pharmaceuticals Inc. Hypophosphatasia (HPP): The critical role of dentists in identifying HPP. www.Hypophosphatasia.com. 2015.
102. Caliper. Caliper Database: Alkaline Phosphatase reference interval tables. 2013.
103. Colantonio Da, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner Aa, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clinical Chemistry*. 2012;58(5):854-68.
104. Abbott Clinical Chemistry. Architect / Aeroset. Alkaline Phosphatase. 2007.
105. Whyte MP, editor Sustained Radiographic and Functional Improvements With Asfotase Alfa Treatment for up to 7 Years in Children With Hypophosphatasia. Poster presented at the ICIEM 2017.2017.
106. Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(2):752-6.
107. Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J. Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatric radiology*. 2018.
108. Rohrer T. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Asfotase alfa / Strensiq®. 2016.
109. Singer FR, Krane SM. Paget's Disease of Bone. 1998. p. 545-605.
110. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: Was ist gesichert in der Therapie? *Der Internist*. 2016;57(12):1145-54.
111. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ENB-011-10. 2014.
112. Whyte MP, Leelawattana R, Reinus WR, Yang C, Mumm S, Novack DV. Acute severe hypercalcemia after traumatic fractures and immobilization in hypophosphatasia complicated by chronic renal failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4606-12.
113. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301(5):513-21.
114. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015.
115. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Ordlijn T, Kishnani PS, editors. Burden of disease in children with Hypophosphatasia: Results from a patient-reported survey. ICCBH 2015; 2015.

116. Sawyer EK, Andersen K, editors. Manifestations of Hypophosphatasia in Adults with Pediatric Onset of Symptoms: A Review of the Case Literature. Abstract for the ASBMR 2015.2015.
117. Szabo SM, Tomazos IC, Powell LC, Roop SC, Donato BMK, Petryk A, et al., editors. Frequency and time of clinical symptom onset impacting health-related quality of life dimensions in patients with Hypophosphatasia. 2017.
118. Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. Bone reports. 2016;4:1-4.
119. Chang K-C, Lin P-H, Su Y-N, Peng SS-F, Lee N-C, Chou H-C, et al. Novel heterozygous tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) gene mutations causing lethal perinatal hypophosphatasia. Journal of bone and mineral metabolism. 2012;30(1):109-13.
120. Lloyd A, Gallop K, Hutchings A, Acaster S, editors. How Do we Estimate Quality Adjusted Life Years (Qalys) in Rare Diseases? A Case Study in Hypophosphatasia. (Abstract). Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2015 Nov.
121. Parthenaki I, Balvanyos J, Crowley G, Tomazos IC. Quality of life in adults with Hypophosphatasia: Results from a multicountry survey. 2017.
122. Lloyd A, Tomazos IC, Gallop K, Moseley S, Donato BMK, L'Italien G, editors. Effect of Asfotase alfa treatment on health states and ambulatory function among patients with hypophosphatasia. Abstract. ASBMR, 2017; 2017; Denver, CO.
123. Remde H. CMS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient with Childhood-Onset Hypophosphatasia. Journal of the Endocrine Society. 2017;1(9).
124. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. Journal of Bone and Mineral Research. 2014;29(Suppl 1: S33).
125. Genest F, Seefried L. Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures in hypophosphatasia-not atypical at all. Osteoporos Int. 2018;29(8):1815-25.
126. Universität Würzburg. Auftakt zum Leitlinienprozess "Diagnostik und Therapie der Hypophosphatasie" 2018 [Available from: http://www.hypophosphatasie.medicin.uni-wuerzburg.de/aktuelles/auftakt_zum_leitlinienprozess_diagnostik_und_therapie_der_hypophosphatasie/].
127. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Leitlinien-Suche Hypophosphatasie 2019 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>].
128. Wendling D, Jeannin-Louys L, Kremer P, Fellmann F, Toussirot E, Mornet E. Adult hypophosphatasia. Current aspects. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2001;68(2):120-4.
129. Sorensen E, Flodgaard H. Adult hypophosphatasia. Acta medica Scandinavica. 1975;197(5):357-60.
130. Taljanovic MS, Jones MD, Ruth JT, Benjamin JB, Sheppard JE, Hunter TB. Fracture fixation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2003;23(6):1569-90.
131. Holt G, Smith R, Duncan K, Finlayson DF, Gregori a. Early mortality after surgical fixation of hip fractures in the elderly: an analysis of data from the scottish hip fracture audit. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2008;90(10):1357-63.
132. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. BMC musculoskeletal disorders. 2011;12(1):105-.

133. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2012;43(6):676-85.
134. Althausen PL, Hak DJ. Lower extremity traction pins: indications, technique, and complications. *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)*. 2002;31:43-7.
135. Fearon J. Evidence-Based Medicine: Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133:1261-75.
136. Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111:2032-48; quiz 49.
137. Kabbani H, Raghuvver TS. Craniosynostosis. 2004. p. 2863-70.
138. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: Apropos of 306 transcranial procedures. *Child's Nervous System*. 2008;24:1421-30.
139. Gliemroth J, Käsbeck E, Kehler U. Ventriculocisternostomy versus ventriculoperitoneal shunt in the treatment of hydrocephalus: A retrospective, long-term observational study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;122:92-6.
140. Demirbilek H, Alanay Y, Alikasıfoğlu A, Topçu M, Mornet E, Gönç N, et al. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012;4(1):34-8.
141. Coburn SP, Mahuren JD, Jain M, Zubovic Y, Wortsman J. Alkaline phosphatase (EC 3.1.3.1) in serum is inhibited by physiological concentrations of inorganic phosphate. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(11):3951-7.
142. Wenkert D, Podgornik MN, Coburn SP, Ryan LM, Mumm S, Whyte MP. Dietary phosphate restriction therapy for hypophosphatasia: preliminary observations. *Journal of Bone and mineral research*. 2002;17(Suppl 1):S384-S.
143. Deeb AA, Bruce SN, Morris AA, Cheetham TD. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2000;89(6):730-3.
144. Plecko B, Stöckler S. Vitamin B6 dependent seizures. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2009;36 Suppl 2:S73-7.
145. de Roo MGa, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111(3):404-7.
146. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104(1-2):48-60.
147. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone*. 1999;25(5):603-7.
148. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:24-.
149. U.S. Food and Drug Administration. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 2007.
150. Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, Sistla R, Naidu VGM, Talla V, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflammation & allergy drug targets*. 2013;12:349-61.

151. Michaud L, Coopman S, Guimber D, Sfeir R, Turck D, Gottrand F. Percutaneous gastrojejunostomy in children: efficacy and safety. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97:733-4.
152. Iguchi T, Shirabe K, Inoue K, Ito S, Ohga T, Nozoe T, et al. Impact of high preoperative steroid doses on postoperative complications among patients on prolonged preoperative steroid therapy. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013;104(12):499-506.
153. Bağış B, Baltacıoğlu E, Aydoğan E, Tamam E. Prosthetic rehabilitation of hypophosphatasia: a case report. *Cases journal*. 2008;2:7626-.
154. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23:22-38.
155. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19:119-30.
156. Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, et al. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):14-9.
157. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI insight*. 2016;1(9):e85971.
158. European Medicines Agency. EPAR Summary for the public: Strensiq. 2018.
159. Stahl J. Patientin kann nach 25 Jahren im Rollstuhl wieder gehen 2016 [Available from: <https://www.waz.de/staedte/bochum/patientin-kann-nach-25-jahren-im-rollstuhl-wieder-gehen-id209077245.html>].
160. Orphanet. Hypophosphatasia 2019 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=hypophosphatasia].
161. Kindliche Hypophosphatasie. [press release]. 2003.
162. Orphanet. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection: Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2019.
163. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, et al. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *American journal of human genetics*. 1990;46(2):286-92.
164. Saglam H, Erdol S, Dorum S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(3):229-36.
165. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Zusammenfassende Übersichten Eheschließungen, Geborene und Gestorbene. 1946 - 2015. 2016.
166. Statistisches Bundesamt. Allgemeine Sterbetafel 2010/12. Methodische Erläuterungen und Ergebnisse. 2015.
167. Statistisches Bundesamt. Sterbetafel 2012/2014. Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. 2016.
168. Statistisches Bundesamt. Allgemeine Sterbetafel 2013/2015. Ergebnisse der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. 2016.
169. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland: 83,0 Millionen zum Jahresende 2018. 2019 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/06/PD19_244_12411.html].
170. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen Gesetzliche Krankenversicherung. 2019.

171. Bottomley J. Search protocol for systematic literature review to inform NICE and GBA assessment. 2015.
172. Bottomley J. Systematic Literature Review Asfotase alfa in Hypophosphatasia. 2015.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion von 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche in den Dosen: 2 mg/kg Körpergewicht/3x pro Woche oder 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)	1
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion von 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche in den Dosen: 2 mg/kg Körpergewicht/3x pro Woche oder 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich) ^a	1
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion von 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche in der Dosis: 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche	312 (Injektion 6x wöchentlich) ^a	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: In der Altersgruppe ≥ 18 Jahre wird von einem Durchschnittsgewicht von über 40 kg ausgegangen, so dass hier nur von dem 1 mg/kg Körpergewicht/6x die Woche-Applikationsschema ausgegangen wird.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus von Asfotase alfa, Strensiq®

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bisher gibt es in Deutschland außer Asfotase alfa kein zugelassenes und geeignetes pharmazeutisches Arzneimittel und keine Therapie, welche die Kriterien des § 6 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 6 VerfO) als Behandlungsmöglichkeit innerhalb dieser Indikation erfüllt. Daher sind die therapeutischen Bemühungen nur unterstützender und symptomatischer Natur. Ohne eine adäquate und auf HPP ausgerichtete Therapie kann eine Steigerung der Lebensqualität nur durch ein multimodales und interdisziplinäres Management der Krankheit angestrebt werden.

Für die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie von Asfotase alfa wurde „Best Supportive Care (BSC)“ ausgewählt. Die Behandlung von HPP-Patienten erfolgt individuell für jeden Patienten und ist abhängig von den spezifischen Krankheitssymptomen, also auch abhängig von der Schwere der auftretenden HPP. Die optimale Therapie ist also auf die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten zugeschnitten. Wie in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 beschrieben und vom G-BA bestätigt, ist ein multimodales und multidisziplinäres Management der Krankheit erforderlich, dem entspricht die BSC. Diese Behandlung umfasst Medikamente z.B. zur Schmerzlinderung sowie die Behandlung von muskuloskelettalen, neurologischen, psychologischen und neuropsychiatrischen Problemen sowie eine genaue Überwachung der Nierenfunktionen und Parodontalbehandlung (2-4).

Da diese Therapiemöglichkeiten die zugrunde liegende Krankheitsursache nicht behandeln und mit diesen daher nur eine temporäre Verbesserung der Symptome angestrebt werden kann, kann die für den einzelnen Patienten bestmögliche BSC-Behandlung in ihrer Dauer und der spezifischen Art variieren. Häufig werden diese symptomatischen Behandlungsstrategien über Jahre hinweg angewendet. Eine allgemeine und universelle Behandlungsmethode oder -dauer kann jedoch nicht bestimmt werden.

Repräsentative Therapiemöglichkeiten für die symptomatische Behandlung von HPP-Patienten sind in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Beispielhaftes Management zur Behandlung des Krankheitsbildes von HPP-Patienten und zur Behandlung der Anzeichen und Symptome von HPP.

Symptom/Krankheitsbild	Therapieoption
Krampfanfälle	Pyridoxin (Vitamin B6)
Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikation (NSAIDS) und Steroide (Achtung: Überwachung der Nierenfunktion nötig), Physiotherapie; Opioids
Schlaffe Bänder	Orthesen, Physiotherapie
Gastrointestinale Komplikationen (Geschwüre und Reflux)	Antiulzerierende Behandlung
Lungenentzündung	Antibiotika, inhalative Kortikosteroide, Bronchodilatoren
Infektionen	Antibiotika
Gedeihstörungen	Perkutane enterale Ernährung (Gastrostomiesonden, Gastrojejunalsonden, Erhaltung des Gastrostoms), parenterale Ernährung
Atemwegsbeeinträchtigungen	Mechanische Beatmung (invasiv und nicht-invasiv), zusätzlicher Sauerstoff
Niereninsuffizienz durch Nephrokalzinose; Gelenkschwellungen	Steroide
Hyperkalzämie/Hyperphosphatämie	Diätetische Kalzium- und Phospho-Rrestriktion; Calcitonin; Hydratation und Diuretika; Glukokortikoide
Hyperkalziurie	Kalziumarme Ernährung; Kalziuretika und Flüssigkeitszufuhr, Ernährung zur Regulierung des Phosphathaushalts; Zurückhaltung des Phosphors; Diuretika
Rachitis und Knochenerweichung (Osteomalazie)	Chirurgische Eingriffe (z.B. Osteotomie, Frakturfixierung)
Psychische Probleme	"Routine-Therapie"
Kraniosynostose (Kopfschmerzen, Lähmung, Taubheitsgefühl der Extremitäten, Papillenödem)	Neurochirurgische Eingriffe (Kraniektomie, Schädelgewölbeerweiterung und Schädelumbau, ventrikuläre Shunts oder Pumpeninstallation)
Zahnprobleme	Kieferorthopädische Behandlung und Überwachung, Zahnimplantate, Zahnersatz
Frakturen (allgemeine, Insuffizienzfrakturen oder Pseudofrakturen; Oberschenkelfrakturen)	Chirurgische Eingriffe (intramedulläres Klammern/Nageln), Physiotherapie
Verformung der Knochen	Korrektive Osteotomie, Physiotherapie
Frühe arthrotische Symptome	Endoprothesen, Physiotherapie
Muskoskelettale Beeinträchtigungen	Ergotherapie, Physiotherapie
Therapeutische Heilmittel und weiter Hilfsmittel	Orthesen, Gehhilfen, Rollstuhl, Krücken, Rollator, Physiotherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Kleinkinder Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg/kg Körpergewicht/3x pro Woche oder 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Kinder und Jugendliche Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 2 mg/kg Körpergewicht/3x pro Woche oder 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche	156 (Injektion 3x wöchentlich) – 312 (Injektion 6x wöchentlich)
Asfotase alfa (Strensiq®)	Erwachsene Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre	Kontinuierlich; subkutane Injektion: 1 mg/kg Körpergewicht/6x pro Woche ^a	312 (Injektion 6x wöchentlich) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	Für jeden Patienten individuell	Für jeden Patienten individuell
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: In den Altersgruppe ≥ 18 Jahre wird von einem Durchschnittsgewicht von über 40 kg ausgegangen, so dass hier nur von dem 1 mg/kg Körpergewicht/6x die Woche-Applikationsschema ausgegangen wird.</p>			

Die in Tabelle 3-18 enthaltenen Informationen basieren auf den Informationen des empfohlenen Dosierungsschemas und der Anwendung des Arzneimittels, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Strensiq® (1) beschrieben sind.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^{a,b} Mittelwert, Minimum und Maximum	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (min und max) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^{a,b}
Asfotase alfa, Strensiq®	Kleinkinder Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	156	29,3 mg 1 Durchstechflasche à 40 mg	4.570,8 mg 156 Durchstechflaschen à 40 mg (6.240 mg)
			15,2 mg 1 Durchstechflasche à 18mg	2.371,2 mg 156 Durchstechflaschen à 18 mg (2.808 mg)
			42,2 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	6.583,2 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)
		312	14,65 mg 1 Durchstechflasche à 18 mg	4.570,8 mg 312 Durchstechflaschen à 18 mg (5.616 mg)
			7,6 mg 1	2.371,2 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^{a,b} Mittelwert, Minimum und Maximum	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (min und max) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^{a,b}
			Durchstechflasche à 18 mg	312 Durchstechflaschen à 18 mg (5.616 mg)
			21,1 mg 1 Durchstechflasche à 28 mg	6.583,2 mg 312 Durchstechflaschen à 28 mg (8.736 mg)
Asfotase alfa, Strensiq®	Kinder und Jugendliche Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	156	92,38 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	14.411,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)
			45,8 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	7.144,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)
			92,38 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	14.411,8 mg 156 Durchstechflaschen à 80 mg (12.480 mg)
		312	46,19 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	14.411,8 mg 312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
			22,9 mg 1 Durchstechflasche à 28 mg	7.144,8 mg 312 Durchstechflaschen à 28 mg (8.736 mg)
			72,9 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	22.744,8 mg 312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
Asfotase alfa, Strensiq®	Erwachsene Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes-	312	77 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	24.024 mg 312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
			69,2 mg	21.590 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^{a,b} Mittelwert, Minimum und Maximum	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (min und max) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^{a,b}
	und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre		1 Durchstechflasche à 80 mg	312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
			79,3 mg 1 Durchstechflasche à 80 mg	24.742 mg 312 Durchstechflaschen à 80 mg (24.960 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wurden die folgenden minimal und maximal Gewichte je Patientengruppe basierend auf den Körpermaßen des Kinder- und Jugendsurveys (5), sowie dem Mikrozensus für das Durchschnittsgewicht für Erwachsene (6) verwendet: Patienten 0-5 Jahre: 14,7 kg (7,6 – 21,1) Patienten 6-17 Jahre: 46,2 kg (22,9 – 72,9) Patienten ≥ 18 Jahre: 77 kg (69,2 - 79,3).</p> <p>b: Verwurf wird berücksichtigt.</p>				

Zusätzlich wurde der minimale und maximale Verbrauch von AA für Patienten mit einem Körpergewicht von 3 kg bis 100 kg (Dosierung laut Fachinformation (SmPC) (1) berechnet:

- Körpergewicht von 3 kg, 1 Durchstechflasche à 18 mg 3x pro Woche, 156 Durchstechflasche à 18 mg (2.808 mg) pro Jahr,
- Körpergewicht von 100 kg, 2 Durchstechflaschen à 80 mg 6x pro Woche, 624 Durchstechflaschen à 80 mg (49.920 mg) pro Jahr.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Asfotase alfa, Strensiq®

Die Behandlung mit Strensiq® wird mittels einer subkutanen Injektion verabreicht. Strensiq® ist in 40 mg/ml und 100 mg/ml Lösungen erhältlich. Für die **40 mg/ml Lösung** sind vier unterschiedliche Größen erhältlich:

- Durchstechflasche mit 0,3 ml Lösung und 12 mg Asfotase alfa (nicht in Deutschland erhältlich)
- Durchstechflasche mit 0,45 ml Lösung und 18 mg Asfotase alfa
- Durchstechflasche mit 0,7 ml Lösung und 28 mg Asfotase alfa
- Durchstechflasche mit 1,0 ml Lösung und 40 mg Asfotase alfa.

Für die **100 mg/ml** Lösung ist eine Größe erhältlich:

- Durchstechflasche mit 0,8 ml Lösung und 80 mg Asfotase alfa.

Die zu verabreichende Menge orientiert sich am Körpergewicht des Patienten. Die folgenden zwei Dosierungsschemata werden empfohlen:

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

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

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

Aufgrund der HPP-spezifischen Statur wurde der durchschnittliche Verbrauch auf Basis der drei altersabhängigen Patientengruppen, die innerhalb der Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-010-10 sowie ENB-009-10 eingeschlossen wurden, ermittelt.

Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs greift der G-BA im Allgemeinen auf die Durchschnittsgewichte der deutschen Bevölkerung zurück, die nicht indikationsspezifisch

dokumentiert sind (7). Daher wird als Quelle für das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ≥ 18 Jahre der "Mikrozensus 2017" vom Statistischen Bundesamt verwendet (6). Die Durchschnittsgewichte gesunder Kinder und Jugendlicher in Deutschland wurden in einer Kinder- und Jugendgesundheitsbefragung (KiGGS) von Mitgliedern des Robert-Koch-Instituts und der Charité – Universitätsmedizin in Berlin ermittelt und für die Ermittlung des Verbrauchs verwendet (5).

Das Durchschnittsgewicht von gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aufgeteilt nach den drei Altersgruppen werden nachfolgend dargestellt (5, 6):

- Patienten 0-5 Jahre: 14,7 kg (7,6 – 21,1)
- Patienten 6-17 Jahre: 46,19 kg (22,9 – 72,9)
- Patienten ≥ 18 Jahre: 77 kg (69,2 - 79,3).

Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Altersgruppen die durchschnittlichen Gewichte pro Gruppe variieren können. Daher wurde neben dem Durchschnittswert, der Jahresverbrauchs pro Patienten zudem auf Basis des minimalen und maximalen Verbrauchs von AA, Strensiq®, ermittelt.

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

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

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

Jahresdurchschnittsverbrauch von Best Supportive Care

Für die gezielte zweckmäßige Vergleichstherapie von Asfotase alfa wird die entsprechende BSC verwendet. Die Anwendung von BSC hängt von der Präsentation und Schwere der HPP sowie den vorhandenen Symptomen ab, die in ihrer Intensität und Dauer stark variieren können. Daher ist der jährliche Verbrauch von BSC pro Patient nicht sinnvoll darstellbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112908 AVP: 13.565,39 Euro	13.563,62 Euro [1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112937 AVP: 21.096,09 Euro	21.094,32 Euro [1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112966 AVP: 30.132,93 Euro	30.131,16 Euro [1,77 Euro]
Strensiq® (Asfotase alfa) Injektionslösung	Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml 12 Durchstechflaschen pro Packung PZN: 11112989 AVP: 60.255,73 Euro	60.253,96 Euro [1,77 Euro]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	Für jeden Patienten individuell.	Für jeden Patienten individuell.
Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten von Asfotase alfa, Strensiq®

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreise (Herstellerabgabepreis) (ApU/HAP) von Strensiq® stellen sich wie folgt dar:

- Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 11.059,20 Euro,
- Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 17.203,20 Euro,
- Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 24.576,00 Euro,
- Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 49.152,00 Euro.

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

- Strensiq® 40 mg/ml, 18 mg/0,45 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 13.565,39 Euro,
- Strensiq® 40 mg/ml, 28 mg/0,7 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 21.096,09 Euro,
- Strensiq® 40 mg/ml, 40 mg/1,0 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 30.132,93 Euro,
- Strensiq® 100 mg/ml, 80 mg/0,8 ml (12 Durchstechflaschen pro Packung): 60.255,73 Euro.

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V: 1,77 Euro pro Packung.

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

- 13.563,62 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 18 mg,
- 21.094,32 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 28 mg,
- 30.131,16 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 40 mg,
- 60.253,96 Euro pro Packung mit 12 Durchstechflaschen à 80 mg.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Asfotase alfa wird die entsprechende BSC verwendet. Die Anwendung von BSC ist abhängig vom Krankheitsbild und der auftretenden Schwere der HPP, sowie den klinischen Symptomen. Diese können in Intensität und Dauer stark variieren und müssen für jeden Patienten individuell betrachtet werden. Eine breites Spektrum an klinischen Symptomen und Behandlungsanforderungen ist das Ergebnis der hohen Heterogenität der HPP-Patientenpopulation (siehe auch Beschreibung in den Abschnitten **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** bis **Fehler! Verweisquelle konnte ni**

cht gefunden werden.). Eine genaue Kostenermittlung für die bestmögliche Versorgung (BSC) von HPP-Patienten ist daher kaum möglich. Obwohl die Kosten nicht quantifizierbar sind, wurde eine grobe Schätzung der Kosten im Zusammenhang mit bestimmten Maßnahmen vorgenommen, die notwendig sind, um die Krankheitslast von HPP-Patienten zu mindern. Diese Schätzung basiert auf Veröffentlichungen und klinischen Studienberichten beispielsweise zu der Anzahl der Frakturen oder chirurgischen Eingriffe, die HPP-Patienten über die Lebenszeit erlitten haben, oder über die verwendeten Medikamente.

Übersicht über die für die BSC von HPP-Patienten notwendigen Kosten

In Tabelle 3-21 werden repräsentative Angaben der Kosten der BSC von HPP-Patienten aufgeführt und in eine der fünf dargestellten therapeutischen Kategorien nach Arzneimittel, Chirurgie, Neurochirurgie, Hilfsmittel und Therapeutika sowie zusätzliche Begleittherapien (z.B. Nahrungsergänzungsmittel) eingeteilt.

Tabelle 3-21: Repräsentative Angaben der Kosten der BSC von HPP-Patienten

Organsystem	Krankheitsbild oder Symptom	Angaben	Behandlungsoption
Medizinisches Produkt			
Muskoskelettal	Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen	Verwendung von NSAIDs und Steroiden (Achtung: Überwachung der Nierenfunktion notwendig)	Antiphlogistika & Antirheumatika & andere Analgetika: <ul style="list-style-type: none"> - Ibuprofen-CT 200 mg Filmtabletten, 20 St, 11,73 € - Ibuprofen ATID 600 mg Filmtabletten, 10 St, 11,75 € - Ibuprofen ATID 800 mg Filmtabletten, 10 St, 11,89 € Dosierung: max. ED 800 mg, TD 1200–2400 mg - Metamizol Tropfen 1A PHARMA, 20 ml, 12,42 € Dosierung: 4 x tgl. 500-1000 mg, alle 6-8 Std Dosierung Remde et al. 2017: 4 x 30 Tropfen (3g/d) (8) - Paracetamol 500 mg HEUMANN Tabletten, 30 St, 11,92 € Dosierung: ED 10–15 mg/kg, max 60mg/kg und ab 43 kg max TD 4000 mg, verteilt auf 3-4 ED mit mind 6 Std. Abstand zwischen den Einnahmen Opioide: <ul style="list-style-type: none"> - Morphin HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung, 5x 1ml, 14,78 € Dosierung: 2 x tgl. 10–30 mg

Organsystem	Krankheitsbild oder Symptom	Angaben	Behandlungsoption
			- Tramadol 50 Kapseln 1A PHARMA, 10 St, 11,66 € Dosierung: ED 50–100 mg; TD max. 400 mg
Gastrointestinal (GI)	Gastrointestinale Komplikationen (Ulzerationen und Reflux)	Antiulzerierende Behandlung	Blut im Stuhl: Omeprazol AbZ 10 mg magensaftresistente Kapseln, 7St, 11,39 € Dosierung: 1 × tgl. 10–20(–40) mg Gastroösophageale Refluxerkrankung: Ranitidin 150 1A PHARMA Filmtabletten, 20 St, 11,84 € Dosierung: Akuttherapie 1 x tgl. 300 mg o. 2 x tgl. 150 mg, 4-8 Wochen
Renal	Niereninsuffizienz oder -versagen durch Nephrokalzinose	Anwendung von Steroiden	–
Respiratorisch	Atemwegsinfektionen (Lungenentzündung)	Anwendung von Antibiotika, inhalativen Kortikosteroiden, Bronchodilatoren	Ipratropiumbromid, 250µg/ml Stulln Lösung f. Verneblung, 50x0,5ml, 19,90 € Dosierung: 3–4 × tgl. 1–2 Sprühstöße (zu 20 µg); max. 12 Sprühstöße/Tag
Andere	Infektionen	Antibiotika	Penicillin DURA 1,5 Mega Filmtabletten, 10 St, 1,83 €
Psychologisch	Psychologische Beeinträchtigungen	Antidepressiva	Angstzustände: Alprazolam RATIOPHARM 0,25mg Tabletten, 10 St. 11,58 € Depression: Citalopram BASICS 10 mg Filmtabletten, 20 St, 12,27 € Dosierung: 1 × tgl. 20mg bis max. 40 mg/Tag
Chirurgisch			
Metabolisch	Gedeihstörungen	Perkutane enterale Ernährung (G-Tuben, GJ-Tuben, Erhaltung des Gastrostoms), parenterale Ernährung	Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG): 2.965,71 € pro stationäre Therapie
Skelettal	Rachitis und Osteomalazie (rachitische Brust, Verlust der metaphysären Knochensubstanz,	Chirurgische Eingriffe (z.B. Osteotomie, Frakturfixierung)	Komplexe Osteotomie: 4.574,95 € pro stationäre Therapie

Organsystem	Krankheitsbild oder Symptom	Angaben	Behandlungsoption
	verschiedene Valgusdeformitäten und Verformung der Röhrenknochen)		
	Frakturen (allgemeine, Insuffizienzfrakturen oder Pseudofrakturen; Oberschenkelfrakturen, nicht-heilende Frakturen)	Chirurgische Eingriffe (intramedulläres Klammern/ Nageln),	Komplexe Osteotomie: 4.574,95 € pro stationäre Therapie
	Knochenverformungen	Korrektive Osteotomie	Komplexe Osteotomie: 4.574,95 € pro stationäre Therapie
	Arthrose und Gelenkschäden	Endoprothesen	Implantation von Endoprothesen: 9.565,33 € pro stationäre Therapie
Neurochirurgisch			
Skelettal	Kraniosynostose (Kopfschmerzen, Lähmung, Taubheitsgefühl der Extremitäten, Papillenödem)	Neurochirurgische Eingriffe (Kraniektomie, Schädelgewölberweiterung und Schädelumbau, ventrikuläre Shunts oder Pumpeninstallation)	Kraniotomie (ähnlich wie bei der Kraniektomie): 6.348,42 € pro stationäre Therapie
Therapeutische Heilmittel und Hilfen			
Muskuloskelettal	Lockerung der Bänder	Orthopädie	–
	Muskuloskelettale Beeinträchtigung	Einsatz von Ergo- und Physiotherapie	–
	Unnatürlicher Gang und eingeschränkte Mobilität	Verwendung von Stützvorrichtungen für die Ambulanz	Heilmittel: Orthesen, Krücken, Gehhilfen, Rollstuhl, Rollator
Respiratorisch	Atemwegsbeeinträchtigungen	Anwendung der mechanischen Beatmung (invasiv und nicht-invasiv) oder Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff	Mechanische Beatmung für > 499 Std: 104.305,79 € pro stationäre Therapie
Zusätzliche Begleittherapien (z. B. Nahrungsergänzungsmittel)			

Organsystem	Krankheitsbild oder Symptom	Angaben	Behandlungsoption
Neurologisch	Krampfanfälle	Ergänzung von Pyridoxin (Vitamin B6)	Nicht rezeptpflichtig.
Metabolisch	Hyperkalzämie / Hyperphosphatämie (oft verbunden mit GI-Reflux und Erbrechen)	Kalzium- und Phosphorrestriktion der Ernährung Hydratation und Diuretika	Kalziumhaushalt: Calcitonin 50 I.E. ROTEXMEDICA Injektionslösung, 5 St, 15,03 € Schleifendiuretika: Furosemid 40 1A PHARMA Tabletten, 20 St, 11,57 € Dosierung: 1x tgl. 40 mg, weitere ED nach jeweils 6 Std.
	Hyperkalziurie	Kalziumeinschränkung in der Ernährung; Kalziuretika; Flüssigkeitszufuhr, Diuretika Ernährung zur Regulierung des Phosphathaushalt; Retention des Phosphors;	Schleifendiuretika: Furosemid 40 1A PHARMA Tabletten, 20 St, 11,57 € Dosierung: 1x tgl. 40 mg, weitere ED nach jeweils 6 Std.
Dental	Dentale Beeinträchtigungen	Kieferorthopädische Behandlung und Überwachung, Zahnimplantate, Zahnersatz	–
ED: Einzeldosis/Einzeldosen, TD: Tagesdosis/Tagesdosen, h: Stunde/Stunden, St.: Stück			

Arzneimittel

Der Apothekenverkaufspreis für Arzneimittel ist in der Lauer-Taxe ersichtlich (die jeweils wirtschaftlichsten Produkte werden vorgestellt). HPP-Patienten leiden oft unter Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen, die exemplarisch mit Antiphlogistika & Antirheumatika wie z.B.

- Ibuprofen-CT 200 mg Filmtabletten, 20 St, 11,73 €;
- Ibuprofen ATID 600 mg Filmtabletten, 10 St, 11,75 €;
- Ibuprofen ATID 800 mg Filmtabletten, 10 St, 11,89 € oder
- Paracetamol 500 mg HEUMANN Tabletten, 30 St, 11,92 €,

oder Opioiden wie:

- Morphin HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung, 5x 1ml, 14,78 € oder

- Tramadol 50 Kapseln 1A PHARMA, 10 St, 11,66 €.

behandelt werden.

Die von HPP-Patienten erlebten Schmerzen sind chronischer Natur, weshalb die Schmerztherapie permanent erfolgen muss. Unter der Annahme, dass ein Patient mit Schmerzen mindestens eine Tablette Ibuprofen 200 mg pro Tag einnimmt, ergeben sich monatliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung pro Patient von etwa 17 €.

Der übermäßige Konsum von Schmerzmitteln kann zu Nebenwirkungen führen. Die häufigsten Nebenwirkungen von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) stehen im Zusammenhang mit gastrointestinalen Komplikationen, die sich z.B. im Blut im Stuhl manifestieren können (9) und von der Dosis und Anwendungsdauer abhängen (10). Darüber hinaus können insbesondere bei älteren Menschen Magen- und Dünndarmgeschwüre und Perforationen auftreten, welche tödlich enden können. Zusätzlich wurden Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Teerstuhl, Erbrechen von Blut, ulzeröse Stomatitis, Exazerbation von Kolitis und Morbus Crohn beobachtet. Darüber hinaus sollte bei der systemischen NSAID-Therapie die Nierenfunktion genau überwacht werden.

Es ist daher oft eine zusätzliche Medikation erforderlich für die Behandlung der durch die Schmerzmittel verursachten Nebenwirkungen, auf welche HPP-Patienten stark angewiesen sind. Da Nebenwirkungen bezogen auf den Gastrointestinaltrakt zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören, kann eine antiulzerative Behandlung mit z.B. Omeprazol (Omeprazol ABZ 10 mg magensaftresistente Kapseln, 7 St, 11,39 €) für HPP-Patienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden, notwendig sein und muss von der Krankenkasse erstattet werden.

Chirurgie und Neurochirurgie

Neben der medikamentösen Therapie sind auch chirurgische Eingriffe weit verbreitete Maßnahmen zur Behandlung von Skelettanomalien und Beeinträchtigungen durch HPP. Repräsentativ umfassen diese Eingriffe Osteosynthesen (z.B. Fixierung von Frakturen durch intramedulläres Nageln/Heften) oder korrigierende Osteotomien sowie neurochirurgische Eingriffe wie Kraniektomien zur Behandlung der Kraniosynostose von HPP-Patienten. Ähnlich wie für Arzneimittel können auch hier nur Annahmen über den erstattungsfähigen Betrag getroffen werden.

Um eine grobe Schätzung der anfallenden Kosten aufgrund von (Neuro-)Operationen vorzunehmen, wurde daher das DRG-System (Diagnosis Related Groups) verwendet. In Deutschland wird das DRG-System als Abrechnungssystem zwischen fast 2.000 Krankenhäusern und über 200 Krankenkassen eingesetzt (11). Die Zuordnung von sich ähnelnden Patientenfällen zu einer Fallpauschale ist die Grundlage für das pauschale Abrechnungssystem, bei dem die stationäre Krankenhausbehandlung von den Kostenträgern über eine Pauschalentschädigung bezahlt wird. Die Verschlüsselung der Diagnosen innerhalb des Systems erfolgt über ICD-10-Codes. Die "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems", kurz ICD-10-Codes, werden zur Klassifizierung von

Krankheiten und gesundheitlichen Problemen verwendet. Der ICD-10-GM-Code (German Modification) für Störungen des Mineralstoffwechsels (ICD-10-GM-2018, E83.-), einschließlich anderer Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase, einschließlich Hypophosphatasie (E83.38), kann bestimmten DRG-Pauschalpreisen zugeordnet werden, um die Kosten von Verfahren abzuschätzen, die durch Anwendung dieser Codes erstattet werden. Unter Verwendung der ICD-10-GM-Codes E83.30, E83.38 (hauptsächlich im Zusammenhang mit HPP) und E83.39 wurden bestimmte DRGs gescreent und Kosten für chirurgische Eingriffe, die unter BSC fallen, die von der GKV bezahlt wurden, ermittelt.

Eine beispielhafte Kostenermittlung kann unter Verwendung des DRG-Codes K63A für „Angeborene Stoffwechselstörungen, mehr als ein Belegungstag, Alter < 6 Jahre oder mit komplexer Diagnose oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 196 / 184 / - Aufwandspunkte“ erfolgen, bei dem von Fixkosten von 2.965,71 € für die stationäre Behandlung ausgegangen wird (DRG-System 02/2018).

Dieser Code umfasst auch Verfahren wie die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) (OPS-Code 5.431.20), um HPP-Patienten zu ernähren, falls die orale Aufnahme nicht mehr ausreichend ist. Für dieses Verfahren wird ein Pauschalbetrag von 2.965,71 € festgesetzt.

Für bestimmte "Eingriffe an Humerus, Tibia, Fibula und Sprunggelenk mit komplexem Eingriff oder schwerem Weichteilschaden oder komplexer Osteotomie bei mäßig komplexem Eingriff oder Pseudarthrose" (DRG-Code I13D) werden die Kosten für komplexe Osteotomien und Operationen an Frakturen mit 4.574,95 € angegeben.

Über die Haupt- und Nebendiagnose (ICD-10 Code E83.3.-) hinaus, kann der DRG-Code B20C "Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation ohne komplexe Prozedur, Alter < 3 Jahre oder Alter < 18 Jahre mit großem intrakraniellen Eingriff" Auskunft geben über neurochirurgische Eingriffe, wie z.B. Kraniotomien (im Zusammenhang mit Kraniektomien). Dieser wird mit 6.348,42 € erstattet.

Desweiteren wird der DRG-Code I43B „Implantation oder Wechsel bestimmter Endoprothesen am Knie- oder am Ellenbogengelenk oder Prothesenwechsel am Schulter- oder am Sprunggelenk, ohne äußerst schwere CC“ mit 9.565,33 € erstattet und dient zur Abschätzung der anfallenden Kosten für die Implantation von Endoprothesen bei HPP-Patienten mit z.B. Gelenkschäden.

All diese Kosten sind jedoch nur exemplarische Annäherungen an mögliche Maßnahmen, die HPP-Patienten im Laufe ihres Lebens benötigen können.

Hilfsmittel und therapeutische Mittel

Die meisten HPP-Patienten mit perinatalem Krankheitsbeginn haben lebensbedrohliche Krankheitssymptome und ein frühzeitiger Tod tritt oft durch Ateminsuffizienz aufgrund von Lungenhypoplasie (Brustdeformitäten, Rippenbrüche) und einer mechanischen Beeinträchtigung durch rachitische Deformation der Brust auf (12-14). So sind die Patienten bei eingeschränkter Atmungsfähigkeit auf Atemunterstützung (invasive oder nicht-invasive

mechanische Beatmung) angewiesen, um die um die Atemfunktion im Rahmen der fortschreitenden Erkrankung zu gewährleisten.

Basierend auf dem ICD-10-GM-Code E83.38 und dem DRG-Code A07B (Beatmung > 999 Stunden oder > 499 Stunden mit intensivmed. Komplexbeh. > 4900 / 4600 / 4600 Punkte, mit kompl. OR-Proz. und kompliz. Konst. od. ECMO ab 384 Stunden od. mit Polytrauma od. Alter < 16 J. oder intensivmed. Komplexbeh. > - / 3220 / - Punkte) würde eine mechanische Beatmung mit einer Dauer von mehr als 499 Stunden (ca. 1 Monat) mit 104.305,79 € erstattet werden.

Weitere Hilfsmittel und therapeutische Mittel wie Orthesen, Rollstühle oder Gehhilfen und Ergotherapie werden nach dem Hilfsmittelverzeichnis erstattet und das wirtschaftlichste Produkt wird erstattet.

Zusätzliche Begleittherapien (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)

Der Apothekenverkaufspreis für zusätzliche Begleitmedikamente ist über die Lauer-Taxe ersichtlich. Zur Behandlung bestimmter durch HPP verursachter Stoffwechselprobleme, wie z.B. hoher Kalzium- oder Phosphatspiegel im Blutserum (Hyperkalzämie / Hyperphosphatämie) oder erhöhtes Kalzium im Urin (Hyperkalzurie), können Schleifendiuretika (Furosemid 40 1A PHARMA Tabletten, 20 St, 11,57 €) oder Substanzen wie Calcitonin (Calcitonin 50 I.E. ROTEXMEDICA Injektionslösung, 5 St, 15,03 €) eingesetzt werden.

Angstzustände und Depressionen wurden auch bei HPP-Patienten berichtet und können exemplarisch mit Alprazolam (Alprazolam RATIOPHARM 0,25 mg Tabletten, 10 St. 11,58 €) und Citalopram (Citalopram BASICS 10 mg Filmtabletten, 20 St, 12,27 €) behandelt werden.

Gesundheitsversorgung von Kindern und Jugendlichen (Alter 0-17 Jahre) & Erwachsenen (Alter 18-68 Jahre), Weber 2015

Die „HPP Impact Patient Survey“ (HIPS, n = 44) und die „HPP Outcomes Study Telephone Interview“ (HOST, n = 15) wurden erstellt, um die Krankheitslast bei HPP-Patienten im Alter von 0-17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18-68 Jahren zu charakterisieren, wie bereits ausführlich in Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** beschrieben. Die Erfassung dieser Daten liefert Informationen über ihre Symptomentwicklung, einschließlich der Gesamtzahl der Frakturen bis zum Zeitpunkt der Befragung (Abbildung 3-15) sowie der Art der orthopädischen Operationen, die Patienten während ihres Lebens erlebt haben (Abbildung 3-16), sowie der Strategien zur Bewältigung von Behinderungen durch HPP (Abbildung 3-17) (15, 16).

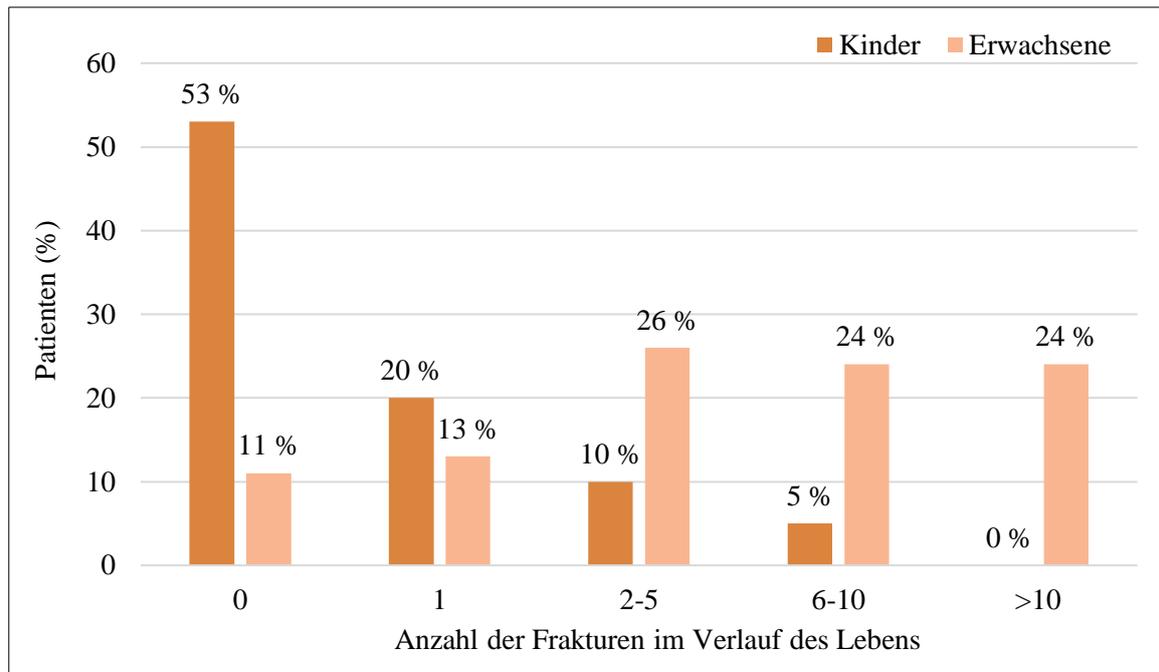


Abbildung 3-15: Gesamtzahl der Frakturen (zum Zeitpunkt der Studie) bei Kindern und Erwachsenen mit pädiatrischem HPP, die mindestens eine oder mehrere Frakturen erlitten haben (Kinder, n = 59; Erwachsene, n = 84). Sieben Kinder und acht Erwachsene machten keine Angaben über die Anzahl der erlittenen Frakturen. Modifiziert nach (15-17).

Frakturen wurden bei 42 % der Kinder gemeldet, wobei 57 % mindestens eine Fraktur, 29 % 2-5 Frakturen und 14 % 6-10 Frakturen hatten (16). Die Umfrage ergab, dass 13 % der erwachsenen pädiatrischen Patienten mindestens eine Fraktur hatten, während 26 % von 2-5 Frakturen, 24 % von 6-10 und 24 % von mehr als 10 Frakturen berichteten. Der Einsatz von Hilfsmitteln wie Gehhilfen und Rollstühlen wurde von > 30 % der Teilnehmer der HIPS (15) angegeben.

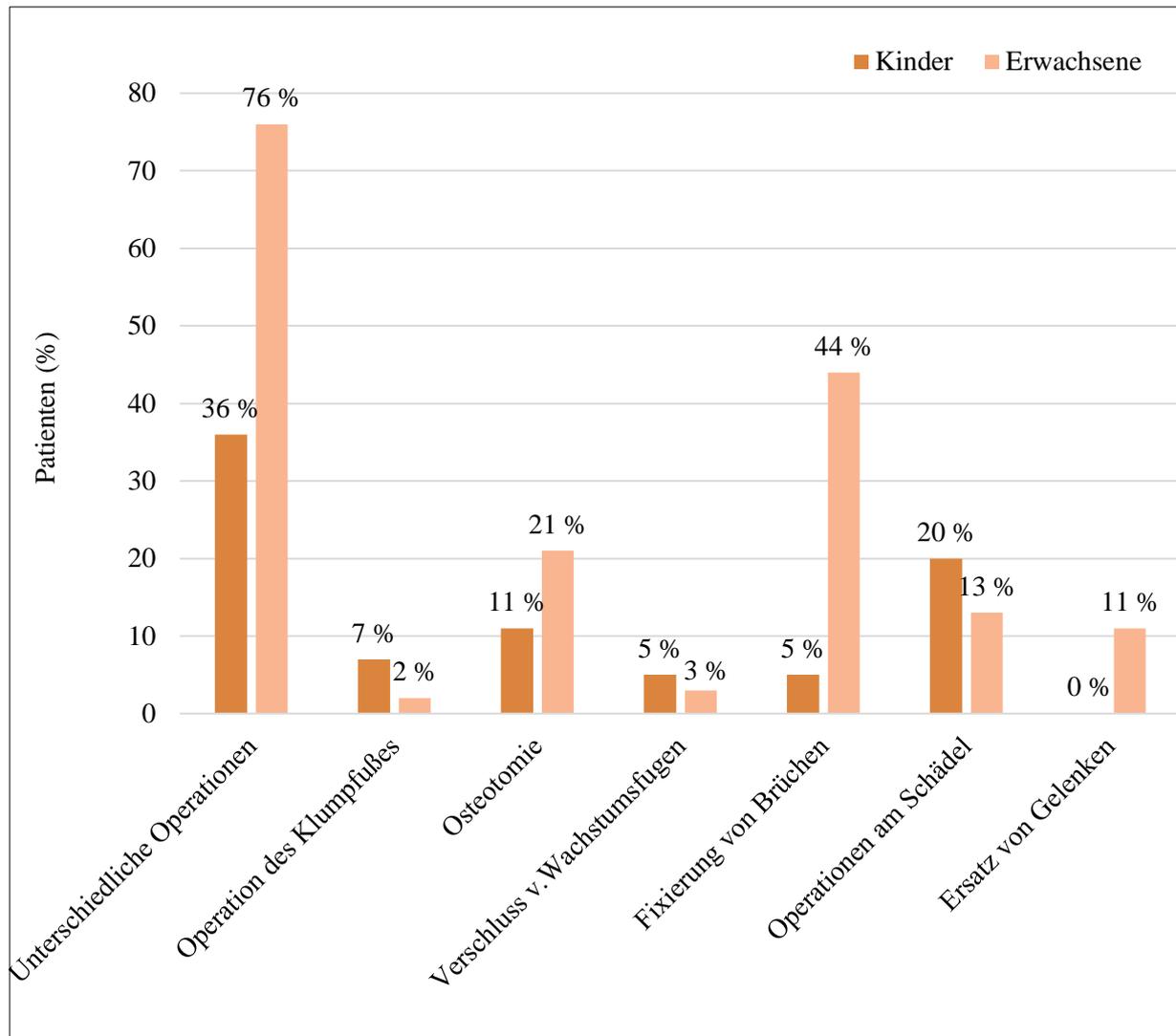


Abbildung 3-16: Überblick über die orthopädischen Operationen, die von den Teilnehmern der HIPS-Umfrage gemeldet wurden (Kinder, n = 44; Erwachsene, n = 62). Modifiziert nach (15-17)

Wie in Abbildung 3-17 dargestellt, gab es verschiedene Strategien zur Bewältigung der Krankheitslast durch HPP. 34 % der jungen HPP-Patienten und 36 % der befragten Erwachsenen berichteten, dass sie bereits einen Rollstuhl benutzt haben. 19 % der Kinder hatten einen Bedarf an Gehhilfen und 32 % der Erwachsenen einen Bedarf an Krücken, um so mobil wie möglich zu bleiben. Weitere beispielhafte Anwendungen, die die Patienten in Anspruch genommen haben, waren Physio- und Ergotherapien und 11 % der Kinder haben zu Hause Pflegedienste in Anspruch nehmen müssen, um den Anforderungen des täglichen Lebens gerecht zu werden, wie in Tabelle 3-22 (16) dargestellt.

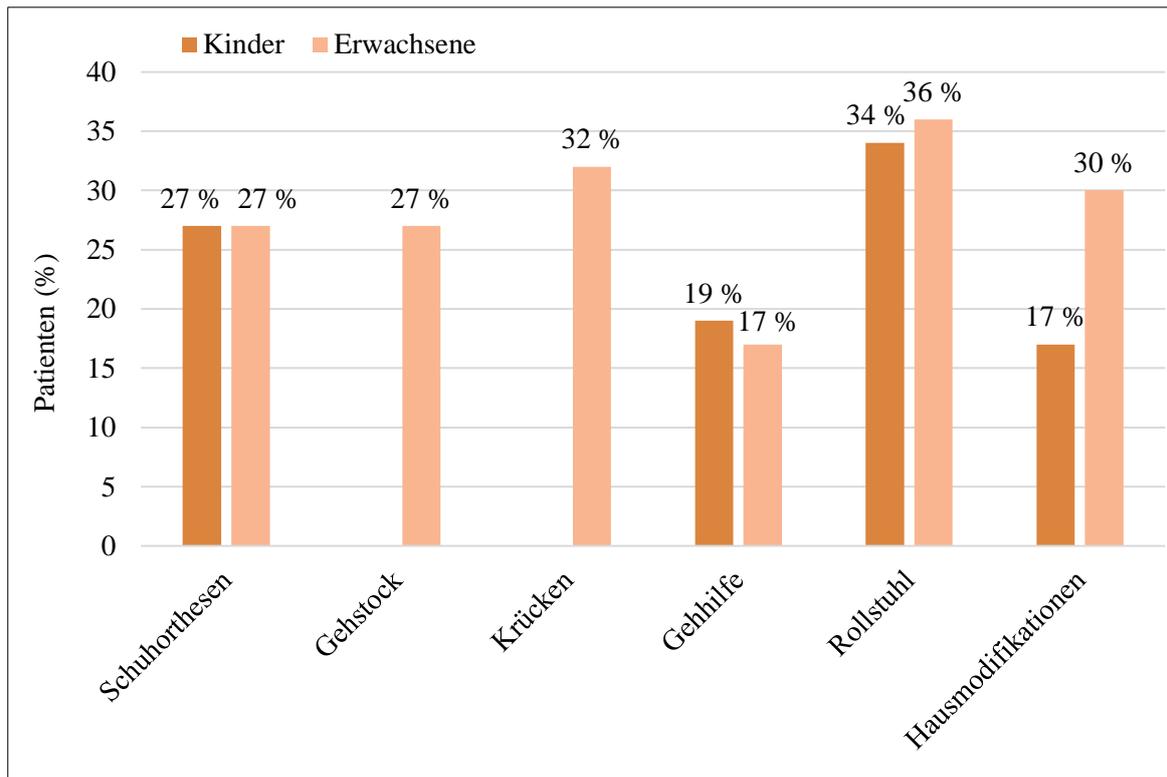


Abbildung 3-17: Anpassungsmechanismen zur Bewältigung von Behinderungen bei Kindern (n = 59) (16) und Erwachsenen mit pädiatrischem Krankheitsbeginn von HPP (15).

Tabelle 3-22: Nutzung kostenpflichtiger medizinischer Anwendungen. Nur HIPS-Kinder (n = 44), aus (16).

Anwendung	n (%)
Physiotherapie	16 (36 %)
Ergotherapie	10 (23 %)
Häuslicher Pflegedienst	5 (11 %)
Krankenpflege	4 (9 %)
Haushaltshilfe	3 (7 %)
Hilfe bei der Körperpflege	3 (7 %)
Familienhilfe	3 (7 %)

Deutscher HPP-Case, Remde et. al 2017

In einer Fallstudie von *Remde et. al 2017*, werden die therapeutischen Maßnahmen einer deutschen HPP-Patientin mit Krankheitsbeginn im Kindesalter berichtet (siehe Tabelle 3-23). Die wichtigsten orthopädischen Ereignisse und Behandlungen dieser Patientin im

Erwachsenenalter sind in Tabelle 3-24 aufgeführt. Darüber hinaus berichtete die Patientin von mehreren zusätzlichen Operationen an den Beinen während der frühen Kindheit.

Tabelle 3-23: Beispielhafte Therapie einer 59-jährige HPP-Patientin. (8)

Behandlung	Indikation	Information (Lauer-Taxe)	Jährliche Kosten (365 Tage)
Bisoprol (1,25 mg/Tag)	HerzKreislaufsystem, Beta-Blocker	Bisoprol 1 A PHARMA 1,25 mg Filmtabletten, 100 St., 11,90 €	4 x 11,90 €
Ramipril (5 mg/Tag)	HerzKreislaufsystem, ACE-Hemmer	Ramipril Q- PHARMA 5 mg Tabletten, 100 St., 12,83 €	4 x 12,83 €
Torse mide (200 mg/Tag)	HerzKreislaufsystem	Torasemid STADA 200 mg Tabletten, 100 St., 39,90 €	4 x 39,90 €
Natrium- polystyrolsulfat (450 mg zweimal pro Woche)	Kaliumbinder akute und chronische Nierenerkrankungen	–	–
Lanthanum carbonate (750 mg/Tag)	Phosphatbinder, Niereninsuffizienz	Fosrenol 750 mg Kautabletten, 90 St., 286,72 €	4 x 286,72 €
Darbepoetin (15 µg alle 2 Wochen)	Stimulation der Erythropoese	–	–
Calcium (500 mg)	Kalzium- Supplementation	–	–
Colecalciferol (200.000 IU alle 2 Wochen)	Vitamin D3- Supplementation	–	–
Transdermal estrogen	Gynäkologische Probleme	–	–
Total			~1.405,40 €

Tabelle 3-24: Wichtige orthopädische Ereignisse und Behandlungen im Erwachsenenalter bei einer 59-jährigen Patientin mit HPP-Krankheitsbeginn im Kindesalter (8)

Zeitliche Angabe	Ereignis und Behandlung
1984 (26 J.)	Bruch des linken Unterschenkelknochens, intramedulläre Nagelung
1989 (31 J.), 1990	Pseudoarthrose im rechten Unterschenkel, intramedulläre Nagelung (1989, 31 J.), Entfernung (1990)
1993-1994, 2003	Äußerliche Fixierung des rechten Unterschenkelknochens (1993-1994), Orthese und intramedulläre Nagelung (2003)
2002	Pseudoarthrose des linken Oberschenkelknochens und intramedulläre Nagelung
2004, Juli 2008	Pseudoarthrose des rechten Oberarmknochens (2004) und intramedulläre Nagelung (Juli 2008)
August 2009	Pseudoarthrose und Bruch des linken Oberarmknochens, Fixierung mit Platten und Schrauben
September 2010	Bruch des linken Schulterblattknochens
Oktober 2010	Implantatlockerung der linken distalen Oberarmknochens (Oktober 2010) und offene Reposition und innere Refixation mit Doppelplattenosteosynthese plus autologe Stammzellgabe
Februar 2012	Implantatentnahme am linken distalen Oberarmknochen und Neurolyse des linken Nervus ulnaris
keine Angabe	Orthese linker Arm
April 2013	Periprothetische Fraktur des rechten Oberarmknochens

Kostenschätzung für BSC auf Basis der Remde et al. 2017 HPP-Patientin

Ausgehend von dem von Remde et al., 2017 (8) vorgestellten Falls einer 59-jährigen HPP-Patientin können auf Basis der abgeschätzten Kosten für die Behandlung der vorgestellten Ereignisse folgende GKV-Ausgaben angenommen werden:

- Medizinprodukte geschätzt > 1.405,40 €,
- Operationen geschätzt > 41.174,55 €,
 - Interne Fixierung von Frakturen und Entfernung von Implantaten (Bein) 9x,
- Hilfs- und Heilmittel und zusätzliche Begleittherapien.

Die Anzahl der Frakturen und der notwendigen Operationen können zudem durch die Daten von Weber et al. 2015 bestätigt werden. In der dort vorgestellten Umfrage gaben 24 % der erwachsenen Patienten an, zum Zeitpunkt der Befragung bereits mehr als 10 Operationen benötigt zu haben, einschließlich Osteotomien, Gelenkersatz oder anderer Operationen.

Diese Schätzungen basieren rein auf den publizierten und derzeitig verfügbaren Daten dieser deutschen HPP-Patientin, weshalb sehr wahrscheinlich von einer Unterschätzung der Gesamtkosten für notwendige Behandlungen ausgegangen werden muss. Die bestmögliche und optimal unterstützende Versorgung von HPP-Patienten in Deutschland bedeutet demnach mit großer Sicherheit einen erheblichen Kosten-Aufwand für die Krankenkassen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.*	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr*
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Entfällt.	Entfällt.	Entfällt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Entfällt.	Entfällt.	Entfällt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der Fachinformation wird empfohlen, den Serumspiegel des Parathormons und Kalziums zu überwachen, da vor allem in den ersten 12 Wochen diese beiden Werte erhöht sein könnten unter der Behandlung mit Asfotase alfa (1).

Dies ist jedoch nur eine Empfehlung und führt zu keinen zusätzlichen Kosten für die GKV unter Verwendung von Strensiq®.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation wird empfohlen, den Serumspiegel des Parathormons und Kalziums zu überwachen, da vor allem in den ersten 12 Wochen diese beiden Werte erhöht sein könnten unter der Behandlung mit Asfotase alfa (1).

Dies ist jedoch nur eine Empfehlung und führt zu keinen zusätzlichen Kosten für die GKV unter Verwendung von Strensiq®.

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Asfotase alfa (Strensiq®)	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Entfällt.	Entfällt.	Entfällt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b Durchschnitt (min, max)	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro ^a (Spanne; min, max)
Asfotase alfa, Strensiq®	Kleinkinder Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	<u>156 Injektionen à 2 mg/kg:</u> 391.728,09 € (176.350,07 €; 783.324,49 €)	2.997.951,19 € – 13.316.516,33 €
		<u>312 Injektionen à 1 mg/kg:</u> 352.654,12 € (352.654,12 €; 548.452,32 €)	
Asfotase alfa, Strensiq®	Kinder und Jugendliche Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	<u>156 Injektionen à 2 mg/kg:</u> 1.566.648,98 € (783.324,49 €; 1.566.648,98 €)	49.913.348,94 € – 142.565.057,2 €
		<u>312 Injektionen à 1 mg/kg:</u> 783.456,18 € (548.498,34 €; 1.566.648,98 €)	
Asfotase alfa, Strensiq®	Erwachsene Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter	<u>312 Injektionen à 1 mg/kg:</u> 1.566.648,98 € (1.566.648,98 €;	1.513.382.915,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b Durchschnitt (min, max)	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro ^a (Spanne; min, max)
	aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre	1.566.648,98 €)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist.	Für jeden Patienten individuell.	Für jeden Patienten individuell.
<p>a: Die für die Krankenkasse anfallenden Kosten, im Falle, dass die in Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. aufgeführte Zielpopulation, und die in Abschnitt 3.2.5, Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. aufgeführten Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden, sind als jährliche Gesamtherapiekosten für die Krankenkasse auszuweisen.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten variieren in Abhängigkeit des gewählten Applikationsschemas (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich).</p>			

Jahrestherapiekosten für Asfotase alfa, Strensiq®

Um die Jahrestherapiekosten für die Krankenkasse insgesamt zu ermitteln, wurden die jährlichen Therapiekosten pro Patient für jede Altersgruppe auf Basis der pro Behandlung benötigten Packungen und Einzelfläschchen nach den empfohlenen Dosierungsschemata und Patientengewichten ermittelt. Die gesamten GKV-Kosten pro Jahr wurden dann auf die kalkulierte Anzahl der pädiatrischen HPP-Patienten in Deutschland hochgerechnet (Tabelle 3-14).

Zusätzlich wurden die Jahrestherapiekosten von Asfotase alfa, Strensiq® auf Basis des minimalen und maximalen Verbrauchs eines 3 kg und 100 kg schweren HPP-Patienten berechnet (Dosierung und maximal Gewichte laut Fachinformation (1)):

- Körpergewicht von 3 kg, 1 Durchstechflasche à 18 mg 3x die Woche, 156 Durchstechflaschen à 18 mg (2.808 mg) pro Jahr, **176.350,07 Euro pro Patient und pro Jahr,**
- Körpergewicht von 100 kg, 2 Durchstechflaschen à 80 mg 6x die Woche, 624 Durchstechflaschen à 80 mg (49.920 mg) pro Jahr, **3.133.297,96 Euro pro Patient und pro Jahr.**

Da keine zusätzlichen Kosten bezüglich der Behandlung mit Asfotase alfa, Strensiq® auf die GKV zukommen, addieren sich keine weiteren Kosten auf den hier ermittelten Betrag für die Behandlung mit Asfotase alfa, Strensiq® auf.

Jahrestherapiekosten der Zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Asfotase alfa wird die entsprechende, patientenindividuelle BSC verwendet. Die Anwendung der BSC hängt von der Schwere der aufgetretenen HPP, sowie den vorhandenen Symptomen ab, die in Intensität und Dauer stark variieren können. Daher sind die jährlichen Kosten von BSC für die GKV nicht sinnvoll darstellbar.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit gibt es neben Asfotase alfa, Strensiq® keine weitere zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung von HPP. Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, beschränken sich die derzeit verfügbaren Therapieoptionen ausschließlich auf die Symptombehandlung. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen mit einer im Kindes- und Jugendalter aufgetretenen HPP. Die Aussagen der klinischen Experten lassen allerdings darauf schließen, dass die basierend auf dem Patientenmodell ermittelten Zahlen in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 als zu hoch angesehen werden können. Aufgrund der dargestellten hohen Variabilität im Phänotyp der Erkrankung wird die Behandlungsbedürftigkeit individuell vom behandelten Arzt entschieden. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer schweren infantilen Form der HPP sowie Patienten mit fortgeschrittenen Knochenmanifestationen der Erkrankung einer Therapie mit Strensiq® zugeführt werden.

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

Stationärer / ambulanter Versorgungsbereich

Die HPP-Patienten werden im Allgemeinen im ambulanten Behandlungskontext von spezialisierten Ärzten, bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes therapiert. Die Injektionen werden nach einer ordnungsgemäßen Einweisung in die Injektionstechnik von den Patienten selbst oder pflegenden Dritten (i.d.R.

Eltern) verabreicht. Die regelmäßigen Injektionen erfordern eine hohe Compliance seitens der Patienten.

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

Der Umsatzanteil wird hauptsächlich im ambulanten Bereich erwartet.

Kontraindikation

Medizinische Gründe, die für eine Nicht-Behandlung mit Strensiq[®] sprechen, sind durch eine Kontraindikation gegeben. Gemäß der Fachinformation von Strensiq[®] ist bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O) Vorsicht geboten. Beim Auftreten schwerer allergieartiger Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Therapie sofort unterbrochen werden und geeignete medizinische Behandlungen eingeleitet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Erythem/Rötung, Pyrexie/Fieber, Reizbarkeit, Übelkeit, Schmerzen, Steifigkeit/Schüttelfrost, orale Hypästhesie, Kopfschmerzen, Hitzewallungen sowie Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) wurden bisher bei Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, berichtet. Bei schweren Reaktionen auf die Injektion sollte die Therapie unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden. Im Falle einer erneuten Verabreichung von Asfotase alfa sollten die Patienten auf wiederkehrende Anzeichen und Symptome schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden (1).

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

Therapieabbrüche

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und injektionsbedingte Nebenwirkungen. Die meisten dieser Reaktionen waren nicht schwerwiegend und in ihrer Intensität leicht bis mittelschwer. Schwerwiegende injektionsassoziierte Reaktionen wurden bei zwei Patienten ohne Unterbrechung der Asfotase alfa-Behandlung berichtet: ein Patient mit infantiler Hypophosphatasie registrierte Fieber und Schüttelfrost, und ein Patient mit jugendlicher Hypophosphatasie registrierte orale Hypoästhesie, Schmerzen in Extremitäten, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Zwei Patienten dokumentierten Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer Verringerung ihrer bisherigen Dosierung von Asfotase alfa führte. Bei einem von 71 Patienten, die in die klinischen Studien aufgenommen wurden, wurde eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle in Form einer Hautverfärbung, die zum Abbruch der Behandlung führte, verzeichnet (1).

Patientenpräferenzen

Strensiq[®] ist das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsbereich, so dass insbesondere bei den schweren HPP-Formen, die durch eine hohe Letalität gekennzeichnet sind, Patientenpräferenzen voraussichtlich keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile

haben werden. Bei älteren und schwereren Patienten, die eine mildere Form der HPP aufweisen, allerdings eine sechsmalige Injektion pro Woche benötigen, kann hingegen eine mangelnde Compliance zu einer Verringerung der Versorgungsanteile führen.

Patientenregister ALX-HPP-501

ALX-HPP-501, ein multinationales, nicht-interventionelles Patientenregister mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der HPP, bietet die Möglichkeit einer quantitativen Abschätzung der Versorgungsanteile für Strensiq® in der Indikation „Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln“. Das Register unterscheidet zwischen jemals und niemals mit Asfotase alfa behandelten Patienten. Bei Betrachtung der Daten von Patienten aus der EU, kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der mit Asfotase alfa behandelten Patienten im Verhältnis zu allen registrierten Patienten auf Deutschland übertragbar ist. Aus den Daten des Registers ergibt sich ein Versorgungsanteil von 23,7 % für Patienten unter 18 Jahren, da 23 von 97 Patienten aus dem Register jemals mit Asfotase alfa behandelt wurden. Für Patienten ≥ 18 Jahre zeigt sich ein Versorgungsanteil von 18,7 % (14 von 75 Patienten jemals mit Asfotase alfa behandelt) (18, 19).

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

Die im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die Dauertherapie in der GKV-Zielpopulation würden sich um 81,3 % bzw. 78,3 % reduzieren. In Tabelle 3-29 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV unter Berücksichtigung der geschätzten Versorgungsanteile auf Basis der Patientenzahlen im Register ALX-HPP-501 dargestellt.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Versorgungsanteil basierend auf Patientendaten des Registers ALX-HPP-501 (18, 19)	Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile
Kleinkinder Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 0-5 Jahre	23,7 %	705.400,28 € bis 3.133.297,96 €
Kinder und Jugendliche Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: 6-17 Jahre	23,7 %	12.066.963,48 € bis 34.466.277,56 €
Erwachsene Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist Patienten: ≥ 18 Jahre	18,7 %	281.996.816,40 €

Bei einem Versorgungsanteil von 23,7 % bei Patienten unter 18 Jahren würden sich die Jahrestherapiekosten für die GKV für Patienten 0-5 Jahre auf 705.400,28 € - 3.133.297,96 € und für Patienten 6-17 Jahre auf 12.066.963,48 € - 34.466.277,56 € belaufen. Bei einem Versorgungsanteil von 18,7 % bei erwachsenen Patienten würden sich die Jahrestherapiekosten der GKV für Patienten ≥ 18 Jahre auf 281.996.816,40 € belaufen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Abschnitt 3.3.1

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Strensiq[®] herangezogen (1).

Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Fachinformation von Strensiq[®] entnommen (1).

Abschnitt 3.3.3

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

- dem der Lauertaxe entnommenen Angaben,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 (20).

Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von Strensiq[®] entnommen (1).

Abschnitt 3.3.5

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

Abschnitt 3.3.6

Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von Strensiq[®] (1) zugrunde gelegt sowie Daten aus dem Patientenregister ALX-HPP-501 als Grundlage zur Abschätzung der prozentualen Anteile von behandelten Patienten verwendet (18, 19).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.

2. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *The open bone journal*. 2009;1:8-15.
3. Jakob F, Hofmann C, Girschick H, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
4. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: Was ist gesichert in der Therapie? *Der Internist*. 2016;57(12):1145-54.
5. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Leitthema: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007. 2007.
6. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2017. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 2018.
8. Remde H, CMS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient with Childhood-Onset Hypophosphatasia. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(9).
9. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-009-10. 2017.
10. CT Arzneimittel. Gebrauchsinformation: Information für Anwender, Ibuprofen-CT 200 mg Filmtabletten. 2015.
11. GKV-Spitzenverband. Fragen und Antworten zu DRG. 2018 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp].
12. Hofmann C, Liese J, Schwarz T, Kunzmann S, Wirbelauer J, Nowak J, et al. Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia. *Bone*. 2013;55(1):150-7.
13. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*. 2013;10(Suppl 2):380-8.
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 reports*. 2013;11:73-8.
15. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS, editors. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocrine Reviews*; 2015.
16. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS, editors. Burden of disease in children with Hypophosphatasia: Results from a patient-reported survey. *ICCBH 2015*; 2015.
17. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS, editors. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015 & AACE 24th Annual Scientific and Clinical Congress, Nashville, USA, May 13-17, 2015; 2015 2015.
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALX-HPP-501. 2016.
19. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-HPP-501, Table 3: Patient demographics, Data Download Date: 03-JUN-2019. 2019.

20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Diagnostik

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

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Fachinformation von Strensiq® enthält besondere Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Therapie der HPP durch die Gabe von Strensiq® soll von einem mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Darüber hinaus implementiert der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Patienten / Eltern und Betreuungspersonen. Patienten können sich die Injektion nur dann selbst verabreichen, wenn sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind. Das Schulungsprogramm dient dazu, Patienten und Betreuungspersonen eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik zu geben, um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen (1).

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahme

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

Strensiq® soll mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln appliziert werden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann. Jede Durchstechflasche ist zur einmaligen Verwendung angedacht und sollte nur einmal durchstochen werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (1).

Überwachungsmaßnahmen

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

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

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

Bei Patienten kann es zu einer unverhältnismäßigen Gewichtszunahme kommen. Eine Überwachung der Ernährung wird daher empfohlen (1).

Interaktionen

Die Fachinformation von Strensiq[®] enthält keine besonderen Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (1).

Asfotase alfa enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von Asfotase alfa beeinflusst die Ergebnisse von Routinemessungen der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase wie sie in Kliniklabors durchgeführt werden und führt zu Messwerten der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Serum von mehreren tausend Einheiten pro Liter. Die Ergebnisse für die Asfotase-alfa-Aktivität dürfen nicht auf die gleiche Weise interpretiert werden wie die Werte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, da sich diese Enzyme in ihren Merkmalen unterscheiden (1).

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Produktinformation von Strensiq[®] ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels sowie den Nachweis der Arzneimittelsicherheit (1).

Abgabe und Gebrauch innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß Produktinformation erfolgt die Abgabe des Arzneimittels auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In diesem Zusammenhang ist die Behandlung von einem mit Knochen- oder Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arzt einzuleiten (1).

Nachweis der Arzneimittelsicherheit innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Gemäß dem EPAR von Strensiq[®] ergeben sich spezielle Anforderungen an den Nachweis der Arzneimittelsicherheit, denen der Inhaber der Zulassung, *Alexion Europe SAS*, Rechnung trägt. Es besteht die Maßgabe der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für Strensiq[®], die gemäß der Anforderungen der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports, EURD-Liste) vorgelegt werden (1).

Strensiq[®] ist unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens dazu verpflichtet, Sicherheit und Wirksamkeit bei den behandelten Patienten zu überwachen. Unter Verwendung eines prospektiven, langfristigen Beobachtungsregisters für Patienten mit HPP wird dieser Verpflichtung nachgekommen. Mit der Einrichtung des Registers sollen Informationen über die Epidemiologie der Erkrankung, einschließlich klinischer Behandlungsergebnisse und Lebensqualität gesammelt werden und Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der mit Strensiq[®] behandelten Patienten ausgewertet werden (1).

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

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

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Strensiq[®], *Alexion Services Europe SAS*, implementiert im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten bereits vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Patienten / Eltern

und Betreuungspersonen. Das Schulungsprogramm dient dazu, Patienten und Betreuungspersonen eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik zu geben, um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen (1).

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

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

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

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des potenziellen Risikos für Medikationsfehler und Reaktionen an der Injektionsstelle in Zusammenhang mit der Anwendung von Strensiq[®],
- eine Anleitung für die Ermittlung der richtigen anzuwendenden Dosis,
- eine Anleitung, wie die Injektionsstelle auszuwählen ist und wie die Injektion ausgeführt und dokumentiert wird,
- eine ausführliche Beschreibung wie Strensiq[®] unter Beachtung einer aseptischen Vorgehensweise zu injizieren ist,
- Hinweise zum Kühlkettenmanagement für Strensiq[®] während der Lagerung und auf Reisen,
- Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen,
- der Packungsbeilage,
- einer Anleitung zur Selbstinjektion bei Patienten sowie
- eine Anleitung zu Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten (1).

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

- zur Durchführung einer multizentrischen, randomisierten offenen klinischen Studie 2a mit Patienten, die mit Strensiq[®] behandelt werden, um Daten zur Pharmakokinetik sowie Dosis-Wirkungs-Daten zu den Plasmaspiegeln von anorganischem Pyrophosphat (PPi) und Pyridoxal-5`-phosphat (PLP) bereitzustellen und Beweise für den klinischen Nutzen zu sammeln.
- die Studien ENB-008-10 und ENB-009-10 zu verlängern, um so Wirksamkeitsdaten bei Patienten im Alter von 13 bis 18 Jahren zu sammeln (1).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Ein Risikomanagement-Plan wurde entwickelt, um sicherzustellen, dass Strensiq so sicher wie möglich eingesetzt wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Strensiq aufgenommen, einschließlich der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, die von medizinischem Fachpersonal und Patienten zu beachten sind.

Darüber hinaus stellt das Unternehmen Patienten und Pflegepersonal Schulungsmaterial zur Verfügung, um die korrekte Anwendung von Strensiq sicherzustellen und das Risiko von Arzneimittelfehlern zu minimieren. Dieses Material enthält einen Leitfaden zur Selbstinjektion für Patienten sowie einen Leitfaden zur Injektion für Eltern oder Betreuer von Kindern mit der Erkrankung.

Das Unternehmen führte auch eine Studie durch, um zu untersuchen, wie erwachsene Patienten auf die Dosis von Strensiq reagieren, die bei Kindern verwendet wird. Das Unternehmen setzte zudem die laufenden Studien fort, um den Nutzen von Strensiq bei Kindern im Alter von 13 bis 18 Jahren weiter zu analysieren (ENB-008-10 und ENB-009-10) (2).

Tabelle 3-30: Zusammenfassung des Risk Management Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-	Routine <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation gibt einen Überblick über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; die Notwendigkeit der richtigen Injektionstechnik wird erwähnt

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<p>Patientenregister für Patienten mit HPP.</p>	<p><u>Abschnitt 4.8</u> (Nebenwirkungen) enthält eine Tabelle, die ISRs mit „sehr häufig“ ausweist</p> <p>Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen über mögliche Nebenwirkungen in Abschnitt 4, in der ISRs ausgewiesen werden. Der Abschnitt 3 enthält Informationen zur korrekten Injektion von Strensiq</p> <p>Zusatz Schulungsmaterial für Patienten, Eltern und Betreuungspersonen</p>
<p>Immunogenität (Bildung von AA - Antikörpern)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatz Finaler CSR der pivotalen Studien</p> <p>ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.</p>	<p>Routine <u>Abschnitt 4.8</u> der Fachinformation „Nebenwirkungen“ enthält Informationen und Hinweise zur Immunogenität</p> <p>Zusatz nicht zutreffend</p>
<p>Unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion (IARs)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-</p>	<p>Routine <u>Abschnitt 4.3</u> der Fachinformation enthält Angaben zu Kontraindikationen</p> <p><u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zu Überempfindlichkeit und Reaktionen auf die Injektion</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Patientenregister für Patienten mit HPP.	Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen über das Risiko allergischer Reaktionen, zudem sind potentielle Nebenwirkungen aufgeführt Zusatz nicht zutreffend
Wichtige potentielle Risiken		
Kraniosynostose	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.	Routine <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zur Kraniosynostose Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen zu veränderten Kopfformen bei Kindern. Zusatz nicht zutreffend
Ektope Kalzifizierung	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.	Routine <u>Abschnitt 4.4</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zur ektopen Kalzifizierung Die <u>Packungsbeilage</u> enthält Informationen zu Nebenwirkungen im Auge. Zusatz nicht zutreffend
Medikationsfehler	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales,	Routine <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformationen enthält Informationen und Hinweise zur Einleitung der Therapie durch

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP.	einen erfahrenen HPP-Spezialisten sowie zur korrekten Dosierung In der <u>Packungsbeilage</u> wird in Abschnitt 3 ebenfalls auf die korrekte Anwendung eingegangen, zudem wird die korrekte Applikation erläutert. Zusatz Schulungsmaterial für Patienten, Eltern und Betreuungspersonen
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	Routine <u>Abschnitt 4.6</u> der Fachinformation enthält Informationen und Hinweise zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 2 der <u>Packungsbeilage</u> enthält Hinweise zur Einnahme von Strensiq während der Schwangerschaft und Stillzeit Zusatz nicht zutreffend
Anwendung bei älteren Personen	Routine Pharmakovigilanz Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP	Routine <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Produktinformation enthält Hinweise zur Anwendung von Strensiq bei älteren Personen Zusatz nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatz ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP</p>	<p>Routine <u>Abschnitt 4.2</u> Dosierung und Art der Anwendung der Produktinformation enthält Hinweise zur Anwendung von Strensiq bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion</p> <p>Zusatz nicht zutreffend</p>
Anwendung bei nicht-kaucasischen Patienten	<p>Routine Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatz Finaler CSR für die Studie 10/10 (5 japanische Patienten nahmen an dieser Studie teil)</p> <p>ALX-HPP-501: ein observatorisches, longitudinales, prospektives, Langzeit-Patientenregister für Patienten mit HPP</p>	<p>Routine Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften enthält zusammenfassende Angaben der Studienergebnisse</p> <p>Zusatz nicht zutreffend</p>
Quelle: (2)		

Alexion hat auch eine Differenzierung (Verpackung und Fläschchen) implementiert, um das Risiko von Medikamentenfehlern von Asfotase alfa zu minimieren. Alexion bietet zwei Stärken des Medikaments an: 1) 40 mg/mL und 2) 100 mg/mL.

Für die 40 mg/ml werden in Deutschland drei kommerzielle erhältliche Packungen mit drei verschiedenen Füllmengen zur Verfügung gestellt, da die Dosierung auf dem Patientengewicht basiert und die Verschwendung des Produkts dadurch reduziert werden kann. Für die 100 mg/ml Lösung ist eine Packung mit einer Füllmenge erhältlich. Die Farbgebung der Verpackung ist für jedes Füllvolumen unterschiedlich, um Medikamentenfehler weiter zu vermeiden. Das Fläschchenetikett und die Verpackung besitzen die gleiche Farbe. Die in Abbildung 3-18 dargestellte Farbgebung wird vorgeschlagen. Die Fläschchendeckel bleiben in

einem 2-farbigen Schema (rot für die 40 mg/ml-Lösung und grün für die 100 mg/ml-Lösung). Alexion hat das 4-Farben-Schema für die Flaschenkappen nach der Zulassung in Deutschland als Post-Approval-Variante bereits umgesetzt.

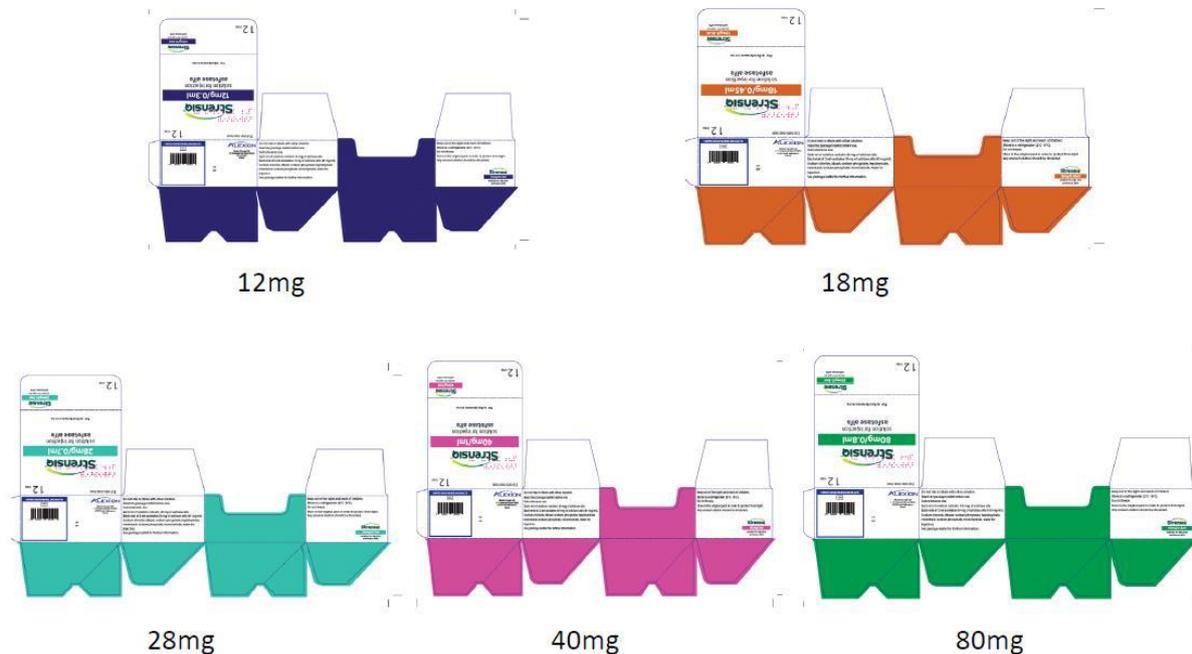


Abbildung 3-18: Präventivmaßnahmen für das Endprodukt von Strensiq®. Alexion hat eine Differenzierung in 2 Stufen (Verpackung und Fläschchen) implementiert, um das Risiko von Medikamentenfehlern für die kommerziellen Verwendung von Asfotase alfa zu minimieren.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Erwachsene Patienten

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

Ältere Personen

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Produktinformation für Strensiq® sowie die Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorlagen der EMA und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
2. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Strensiq (asfotase alfa). 2015.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Subkutane Injektion	Strensiq darf nur subkutan angewendet werden. Es ist nicht für die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung vorgesehen. Das pro Injektion applizierte maximale Arzneimittelvolumen darf 1 ml nicht überschreiten. Wenn mehr als 1 ml erforderlich ist, können mehrere Injektionen gleichzeitig gegeben werden. Die Patienten können sich die Injektionen nur dann selbstgeben, wenn Sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind.	Ja
2	Überwachung	Die Notwendigkeit zur Überwachung der nachfolgenden Anwendungen und der Bedarf für eine Notfallbehandlung für die ambulante Versorgung liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.	Ja
3	Überwachung des intrakraniellen Drucks	Kraniosynostose kann zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führen. Bei Hypophosphatasie-Patienten unter 5 Jahren werden daher eine regelmäßige Überwachung (u. a. mittels Funduskopie auf Anzeichen für ein Papillenödem) und eine prompte Intervention bei einer intrakraniellen Druckerhöhung empfohlen.	Ja
4	Augenärztliche Untersuchungen	Für Hypophosphatasie-Patienten werden daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren empfohlen.	Ja
5	Ultraschalluntersuchungen der Nieren	Für Hypophosphatasie-Patienten werden daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren empfohlen.	Ja
6	Überwachung der Parathormon-Spiegel und Kalziumspiegel	Bei Patienten mit Hypophosphatasie können sich die Parathormon-Spiegel im Serum unter der Behandlung mit Asfotase alfa erhöhen, vor allem in den ersten 12 Wochen der Behandlung. Es wird daher empfohlen, die Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumspiegel bei Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt werden, zu überwachen.	Ja
7	Überwachung der Ernährung	Bei Patienten kann es zu einer unverhältnismäßigen Gewichtszunahme kommen. Eine Überwachung der Ernährung wird daher empfohlen.	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht dem 13. August 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2019/Q2 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend

nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2019. 2019.