



IQWiG-Berichte – Nr. 865

**Asfotase alfa
(Hypophosphatasie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-89
Version: 1.0
Stand: 13.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asfotase alfa (Hypophosphatasie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2019

Interne Auftragsnummer

A19-89

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Katharina Biester
- Susanne Haag
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Asfotase alfa, Hypophosphatasie, Nutzenbewertung, NCT00744042, NCT01205152, NCT01176266, NCT01419028, NCT01163149, NCT00952484, NCT01203826, NCT02104219, NCT02235493, NCT03418389, NCT02306720

Keywords: Asfotase alfa, Hypophosphatasia, Benefit Assessment, NCT00744042, NCT01205152, NCT01176266, NCT01419028, NCT01163149, NCT00952484, NCT01203826, NCT02104219, NCT02235493, NCT03418389, NCT02306720

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Informationsbeschaffung	10
2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	12
2.3.3 Eingeschlossene Studien	16
2.3.4 Studiencharakteristika	17
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	33
2.4.2 Ergebnisse	34
2.4.3 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben	38
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	46
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	50
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	50
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	50
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	51
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	51
2.7.3.2 Studienpool	54
2.7.3.2.1 Relevanz der vom pU vorgelegten Studien.....	54
2.7.3.2.2 Relevanz zusätzlich identifizierter Studien	55
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)	56
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	57

2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	57
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	57
2.7.7.1	Studiendesign und Population	57
2.7.7.2	Verzerrungspotenzial	58
2.7.7.3	Ergebnisse	59
2.7.7.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	59
2.7.7.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	62
2.7.7.3.3	Studienergebnisse.....	64
2.7.7.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	64
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	64
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	65
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	66
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	66
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	66
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	67
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	67
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	68
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	68
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	68
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	68
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	68
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	69
3.2.1	Behandlungsdauer	70
3.2.2	Verbrauch	70
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	71
3.2.6	Versorgungsanteile	71
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
5	Literatur	76
Anhang A – Weitere Ergebnisse für den Vergleich zu Kleinkindern mit perinataler und infantiler Hypophosphatasie		
81		
A.1	– Supportive Maßnahmen in den Studien.....	81
A.2	– Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studienebene)	93
A.3	– Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (vergleichende Analysen).....	95
A.4	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	100
Anhang B – Studien- und Interventionscharakteristika der nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien		
113		
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		
122		

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asfotase alfa.....	3
Tabelle 3: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asfotase alfa.....	10
Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Evidenz	12
Tabelle 6: Studienpool – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – non-RCT: Vergleich 1- armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP)	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	27
Tabelle 10: Einschlusskriterien (Studie ENB-011-10) zu Prognosefaktoren – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	32
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	34
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	36
Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (Endpunkt: Gesamtüberleben) – non-RCT: Vergleich 1- armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP).....	40
Tabelle 14: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 15: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 16: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	74
Tabelle 18: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non- RCT, Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10).....	82
Tabelle 19: Art der Atmungsunterstützung – non-RCT, Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10): Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren.....	84

Tabelle 20: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08)	85
Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10)	88
Tabelle 22: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08)	101
Tabelle 23: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08)	105
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08)	108
Tabelle 25: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10).....	109
Tabelle 26: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) ..	111
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10).....	112
Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen RCT	113
Tabelle 29: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen RCT	114
Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 31: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-002-08/ENB-003-08).....	93
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-010-10)	93
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-011-10)	94
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-011-10), Woche 1 bis 192	94
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben – vergleichende Analyse (primäre Analyse des pU).....	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie ENB-011-10 (Sensitivitätsanalyse 1), Patientinnen und Patienten nach Diagnosezeitraum < 1990, 1990–1990, ≥ 2000	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2): für Studie ENB-011-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach 2005.....	96
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Überleben von mindestens 38 Wochen	96
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 4): für Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von maximal 72 Wochen bei Studieneintritt; für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 14 Tagen	97
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 5): für Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von maximal 72 Wochen bei Studieneintritt; für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 38 Wochen	98
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 6): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 38 Wochen, jeweils nach Diagnosezeitraum < 1990, 1990–1990, ≥ 2000	98
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 7): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach 2005 und einem Überleben von mindestens 38 Wochen	99

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BiPAP	Biphasic positive Airway Pressure (biphasischer positiver Atemwegsdruck)
BSC	Best supportive Care
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheits surveys
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RGC-I	Radiographic Global Impression of Change (radiographischer globaler Eindruck der Veränderung)
RSS	Rickets Severity Scale (Schwere der rachitischen Symptome)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asfotase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asfotase alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asfotase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie	

Der pU benennt BSC als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es gilt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch, legt allerdings Daten aus einer von ihm auf Basis von Krankenakten durchgeführten Studie zu Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie vor. Das Vorgehen, keine systematische Recherche für zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen, ist nicht adäquat und der pU legt keine Begründung dazu vor. Der Studienpool ist dadurch potenziell unvollständig. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aufgrund der besonderen

Datenkonstellation (ausreichend großer Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der nicht allein auf potenzielle Verzerrungen zurückzuführen ist) für die Population der Kleinkinder bis zu 5 Jahren überprüft, ob es über die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten hinaus relevante Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Da nicht davon ausgegangen wird, dass die Daten aus den zusätzlich identifizierten Studien die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ändern würden, bleibt die mangelhafte Informationsbeschaffung und Studienselektion für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

Studienpool und Studienpopulationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines vom pU vorgelegten Vergleichs von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung (ENB-002-08 [einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08] sowie ENB-010-10) gegenüber einer Studie auf Basis von Krankenakten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ENB-011-10) herangezogen. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (siehe unten) werden auf Basis der vom pU vorgelegten Daten Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Kleinkinder [0 bis 5 Jahre] mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie) abgeleitet.

Studien mit Asfotase alfa-Behandlung

Bei den Studien ENB-002-08 (einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08) und ENB-010-10 handelt es sich um 1-armige Studien zur Untersuchung von Asfotase alfa bei Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (dokumentierter Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 6. Lebensmonat). Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneinschluss ≤ 36 Monate (ENB-002-08/ENB-003-08) bzw. ≤ 5 Jahre (ENB-010-10) alt sein. In die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wurden 11 und in die Studie ENB-010-10 wurden 69 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und entsprechend der Zulassung behandelt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,6 Jahre (ENB-002-08/ ENB-003-08) bzw. 2,3 Jahre (ENB-010-10). Die 2 Studien wurden im Zeitraum von 2008 bis 2016 durchgeführt.

Studie auf Basis von Krankenakten zu supportiven Maßnahmen

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine Studie auf Basis von Krankenakten, für die weltweit 48 Patientinnen und Patienten in die Studie rekrutiert und Daten aus Krankenakten extrahiert wurden. Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben und verschiedenen Operationalisierungen zur Erfassung der Atemfunktion wurden keine weiteren Endpunkte untersucht. Die in die Erhebung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse supportive Maßnahmen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Zeitraum der Datenextraktion: 2012 bis 2013) waren 35 Patientinnen und Patienten bereits verstorben und 13 noch am Leben. Das Geburtsjahr der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag im Zeitraum von 1970 und 2011. Die

Diagnosephase für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erstreckte sich über 3 Jahrzehnte.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Asfotase alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollen dabei im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts adäquat behandelt werden

Insgesamt stellen die in den Krankenakten dokumentierten Maßnahmen der Studie ENB-011-10 keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation führt dies allerdings nicht zum Ausschluss der Studie, sondern es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Für die Nutzenbewertung wird im Einklang mit dem pU eine bezüglich der Einschlusskriterien ähnliche Population berücksichtigt. Dies sind aus den beiden Studien zu Asfotase alfa (ausgehend von den Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10) diejenigen Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 der 3 nachfolgend genannten Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllten: Atmungsbeeinträchtigung, Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle, rachitische Brust. Das waren 78 der insgesamt 80 Patientinnen und Patienten (97,5%) aus den 2 Asfotase alfa Studien.

Grundsätzlich ist jedoch die Vergleichbarkeit der Daten aus den 1-armigen Studien zur Asfotase alfa-Behandlung im Vergleich zu den Auswertungen zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten durch die unterschiedliche Datenerhebung eingeschränkt. In den Studien zu Asfotase alfa wurden Daten ausschließlich innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie erhoben, d. h. erst ab dem Zeitpunkt des Studienbeginns (Lebensalter bei Studienbeginn im Median: 66 Wochen), während aus den Krankenakten dokumentierte Daten zu Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe ab Geburt erhoben wurden. Das bedeutet, dass auch der Beobachtungszeitraum für die Analysen aus den 1-armigen Studien mit Asfotase alfa vom Beobachtungszeitraum der Auswertungen auf Basis von Krankenakten abweicht. Für alle 3 Studien für den Vergleich von Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen liegen zudem Unterschiede bzw. Unsicherheiten insbesondere beim Alter zu Krankheitsbeginn und dem Phänotyp der Hypophosphatasie (perinatal vs. infantil) vor.

Darüber hinaus spielt auch das Diagnosejahr eine Rolle, da die aus Krankenakten erhobenen Daten sich auf mehrere Dekaden (Geburtsjahre 1970 bis 2011) beziehen. Es ist davon

auszugehen, dass sich in dieser Zeit sowohl die Diagnosstellung als auch die supportiven Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung verändert haben.

Insgesamt zeigen sich somit Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven, die Asfotase alfa und ausschließlich supportive Maßnahmen erhalten. Der pU adressiert das Alter bei Studienbeginn sowie das [kalendarische] Diagnosejahr mithilfe von Sensitivitätsanalysen. Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp liegen nicht vor.

Trotz der Mängel in den vorliegenden Daten wird aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation davon ausgegangen, dass Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung 1-armige Studien herangezogen werden, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die Studien sowie für die eingeschlossenen Endpunkte verzichtet. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens kommen grundsätzlich ausschließlich solche Endpunkte infrage, für die vergleichende Auswertungen gegenüber der Vergleichstherapie vorliegen, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierbei handelt es sich um die Endpunkte Gesamtüberleben und Atemfunktion.

Gesamtüberleben

Die vergleichende Analyse zeigt, dass in den vom pU vorgelegten Asfotase alfa-Studien deutlich weniger Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie sterben als in der Studie auf Basis von Krankenakten (11,5 % vs. 72,9 %). Die Analyse zum Gesamtüberleben ist jedoch aufgrund mehrerer Faktoren zugunsten von Asfotase alfa verzerrt. Die beiden Faktoren Diagnosejahr sowie Alter bei Studieneintritt sind hierbei von besonderer Bedeutung und werden vom pU als potenziell verzerrende Faktoren mithilfe von Sensitivitätsanalysen adressiert. Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp liegen nicht vor.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass im vom pU vorgelegten Vergleich die beiden bekannten Störfaktoren kalendarisches Diagnosejahr und Lebensalter bei Studieneinschluss das Ergebnis zugunsten von Asfotase alfa verzerren, da sich in allen Sensitivitätsanalysen der Unterschied in den Mortalitätsraten gegenüber der ursprünglichen Analyse (Asfotase alfa: 11,5 % vs. supportive Maßnahmen: 72,9 %) verkleinert. Bei der Einschränkung der Population zur Untersuchung der Störfaktoren für den Vergleich Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen beträgt der geringste Unterschied in den Mortalitätsraten 19,5% vs. 48,0%. Die Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses des Diagnosejahrs und des Lebensalters bei Studieneinschluss zeigen insgesamt jeweils einen Unterschied zugunsten von Asfotase alfa

gegenüber der Vergleichstherapie und stellen das Ergebnis der primären Analyse somit nicht infrage. Der beobachtete Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben wird dabei als groß genug eingeschätzt, als dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist. Die Größe des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bleibt unklar.

Unter Berücksichtigung dieser Analysen ergibt sich folglich für den Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zur Vergleichstherapie.

Weitere Endpunkte

Für den Endpunkt Atemfunktion liegen keine verwertbaren Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Das liegt daran, dass in den Studien zu Asfotase alfa und den Daten auf Basis von Krankenakten aufgrund der berücksichtigten Patientinnen und Patienten unterschiedliche Untersuchungsgegenstände zugrunde liegen. Die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der 3 Studien untersucht. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine vergleichenden Analysen gegenüber der Vergleichstherapie vor.

Für die Nutzenbewertung nicht relevante Daten

Der pU legt zu Kindern (ab 5 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, verschiedene Studien vor. Darunter findet sich 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT), mehrere 1-armige Studien, Daten auf Basis von Krankenakten und 1 Register. Diese vorgelegten Studien sind aus verschiedenen Gründen nicht relevant:

- Die vom pU vorgelegte RCT ENB-009-10 wird aufgrund der deutlich von der Zulassung abweichenden Dosierung (Unterdosierung) von Asfotase alfa in der randomisierten Phase für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet angesehen und folglich nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
- Die Daten aus 1-armigen Studien sowie Daten auf Basis von Krankenakten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies liegt daran, dass entweder keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen oder ausschließlich Ergebnisse zu radiologisch erhobenen Endpunkten.
- Die Auswertungen aus dem Register ALX-HPP-501 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Sowohl die Datenerhebung als auch die Datenauswertung sind für vergleichende Nutzenbewertungen und damit auch für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, und sie entsprechen in weiten Teilen auch nicht den nationalen und internationalen Standards für solche Erhebungen und Analysen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie aufgrund der besonderen Datenkonstellation ein Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung gegenüber einer Studie auf Basis von Krankenakten herangezogen.

Geeignete Daten für Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen liegen entweder keine oder keine geeigneten Daten vor. Dennoch wird unter Berücksichtigung aller vom pU vorgelegten Daten davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Betroffenen mit einem Überlebensvorteil einhergeht. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (großer Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der nicht allein auf potenzielle Verzerrungen zurückzuführen ist) wird der Überlebensvorteil durch das Fehlen vergleichender Daten, insbesondere zum Schadenspotenzial, nicht infrage gestellt. Aufgrund der limitierten Evidenz für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Zur Größe des Unterschieds zwischen Asfotase alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in dieser Datenkonstellation keine Aussagen möglich, sodass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Kleinkinder (bis 5 Jahre) mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Weiteren Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet

Da der pU für die weiteren Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet entweder keine Daten vorlegt (Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie) oder keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt (Kinder [ab 5 Jahren], Jugendliche sowie Erwachsene mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn), ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa.

Tabelle 3: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b	Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) ▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Kleinkinder mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat, ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für alle Patientinnen und Patienten (≤ 5 Jahre und > 5 Jahre), bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrundeliegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa zur Langzeit-Enzymersatztherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asfotase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie	

Der pU benennt BSC als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es gilt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Der Studienpool für RCT wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Asfotase alfa (Stand zum 21.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Asfotase alfa (letzte Suche am 22.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Asfotase alfa (letzte Suche am 21.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Asfotase alfa (letzte Suche am 24.10.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine geeigneten RCTs für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa identifiziert.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT ENB-009-10 in seine Nutzenbewertung einschließt. Der Ausschluss der Studie aus der vorliegenden Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.3.2 begründet.

Weitere Untersuchungen

Der Studienpool zu weiteren Untersuchungen wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Asfotase alfa (Stand zum 21.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Asfotase alfa (letzte Suche am 22.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Asfotase alfa (letzte Suche am 21.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Asfotase alfa (letzte Suche am 29.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Asfotase alfa (letzte Suche am 24.10.2019)
- bibliografische Recherche zum historischen Verlauf bei Hypophosphatasie (letzte Suche am 29.10.2019)
- Suche in Studienregistern zum historischen Verlauf bei Hypophosphatasie (letzte Suche am 28.10.2019)

Durch die Überprüfung der Recherche zu weiteren Untersuchungen wurden weitere nicht randomisierte Studien identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant sind. Zum einen handelt es sich dabei um die beiden 1-armigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung AA-HPP-405 [3-5] und die HPPJEAP-01 [6-8], die der pU zwar identifiziert, allerdings ausschließt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch, legt allerdings Daten aus Studien vor, die von ihm auf Basis von Krankenakten durchgeführt wurden. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat und der pU legt keine Begründung dazu vor. Der Studienpool ist dadurch potenziell unvollständig. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aufgrund der besonderen Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4) für die Population der Kleinkinder bis zu 5 Jahren überprüft, ob es über die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten hinaus relevante Daten zur Vergleichstherapie gibt. Dadurch wurden weitere Studien identifiziert [9-11]. Die fehlende Berücksichtigung dieser potenziell relevanten Studien durch den pU bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch jeweils ohne Konsequenz, da sich durch die Berücksichtigung der in diesen Studien vorliegenden Daten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht verändern würde (siehe Abschnitt 2.7.3.2.2).

2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

Tabelle 5 zeigt die vom pU vorgelegte Evidenz sowie die Informationen für welche Populationen der pU die Daten heranzieht und ob diese in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie	Studienkategorie			Population, für die der pU die Daten im Dossier vorlegt ^b	Daten zur Behandlung mit / ohne Asfotase alfa
	Studie zur Zulassung des Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)		
Relevante Studien für die Nutzenbewertung					
<i>1-armige Studien</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08 (Extensionsstudie)	ja	ja	nein	Kleinkinder	ja / nein
ENB-010-10	ja	ja	nein	Kleinkinder	ja / nein
<i>Studie auf Basis von Krankenakten</i>					
ENB-011-10	ja	ja	nein	Kleinkinder	nein / ja
Nicht relevante Studien für die Nutzenbewertung					
<i>RCT</i>					
ENB-009-10	ja	ja	nein	Kinder und Jugendliche, Erwachsene	ja / ja
<i>RCT zum Dosisvergleich mit Kontrollgruppe auf Basis von Krankenakten</i>					
ENB-006-09 ^c ; ENB-008-10 (Extensionsstudie)	ja	ja	nein	Kinder und Jugendliche	ja / ja; ja / nein
<i>Studien auf Basis von Krankenakten</i>					
ALX-HPP-502	nein	ja	nein	Kinder und Jugendliche	nein / ja
ALX-HPP-502s	nein	ja	nein	Kinder und Jugendliche	nein / ja
<i>Beobachtungsstudie (mit prospektiver und retrospektiver Datenerhebung)</i>					
EmPATHY	nein	nein	ja	Erwachsene	ja / nein
<i>Registerstudie</i>					
ALX-HPP-501	nein	ja	nein	Kinder und Jugendliche; Erwachsene	ja / ja
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>b. Unter Kleinkinder fasst der pU Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren, unter Kinder und Jugendliche Patientinnen und Patienten bis zu 17 Jahren und unter Erwachsene Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren (jeweils mit Krankheitsbeginn im Kindes- und Jugendalter) zusammen.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten wurden auf 2 unterschiedliche Asfotase alfa Dosierungen (6 oder 9 mg/kg/KG/Woche, verteilt auf 3 Injektionen pro Woche) randomisiert, als Kontrollgruppe wurden Analysen zu Patientinnen und Patienten auf Basis von Krankenakten herangezogen. In dieser Kontrollgruppe erhielten die Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen</p> <p>KG: Körpergewicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>					

Nicht relevante Daten für die Nutzenbewertung

Die vom pU vorgelegten Daten zu Kindern (ab 5 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

RCT

Der pU zieht in seinem Dossier die RCT ENB-009-10 [12-18] für die Bewertung des Zusatznutzens heran. In dieser Studie wurden 19 Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie im Alter von 13 bis 65 Jahren eingeschlossen, es handelte sich um Patientinnen und Patienten mit infantilem (n = 4), juvenilem (n = 14) und adultem (n = 1) Krankheitsbeginn. Die Patientinnen und Patienten wurden 2 Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen von Asfotase alfa (0,3 mg/kg Körpergewicht pro Tag: N = 7; 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag: N = 6) und einer Kontrollgruppe ohne Behandlung mit Asfotase alfa (N = 6) randomisiert zugeteilt. Die offene, randomisierte Studienphase dauerte 24 Wochen. Anschließend folgte eine offene Extensionsphase in der alle Patientinnen und Patienten Asfotase alfa in einheitlicher Dosierung für bis zu 72 Monaten erhielten.

Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase entsprach in beiden Studienarmen nicht der Zulassung. Diese beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata [19]. In der Studie ENB-009-10 lag die Dosierung in beiden Behandlungsgruppen mit 2,1 mg/kg Körpergewicht pro Woche und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche deutlich unter der gemäß Zulassung empfohlenen Dosierung. Erst im Verlauf der 1-armigen Extensionsphase wurde die Dosierung per Amendment zum Studienprotokoll auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht.

Abweichend vom pU wird die RCT ENB-009-10 aufgrund der deutlichen Unterdosierung in der randomisierten Phase nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen. Angaben zur Charakterisierung der Studie und der eingesetzten Intervention finden sich in Tabelle 28 und Tabelle 29 in Anhang B.

Weitere Untersuchungen

Außer der RCT ENB-009-10 legt der pU Daten aus weiteren Untersuchungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern, Jugendlichen sowie Erwachsenen vor. Diese Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies liegt maßgeblich daran, dass entweder keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen oder ausschließlich Ergebnisse zu radiologisch erhobenen Endpunkten.

Detaillierte Angaben zu Charakteristika der Studien bzw. Untersuchungen und der eingesetzten Interventionen finden sich in Tabelle 30 und Tabelle 31 in Anhang B. Die Ausschlussgründe zu den Studien werden nachfolgend benannt.

Zu Kindern (ab 5 Jahre) und Jugendlichen legt der pU mit der Studie ENB-006-09 [16,17,20-26] eine RCT vor, in der Patientinnen und Patienten auf 2 unterschiedliche Asfotase alfa Dosierungen (6 oder 9 mg/kg Körpergewicht pro Woche, verteilt auf 3 Injektionen pro Woche) randomisiert wurden. Als Kontrollgruppe wurden Analysen zu Patientinnen und Patienten auf Basis von Krankenakten herangezogen in denen die Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen erhielten. Der pU legt zu dieser Studie einen nicht randomisierten Vergleich zur Behandlung mit Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen vor. Die vorgelegten Daten beziehen sich zudem ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte. Der pU legt keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass diese Endpunkte ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt sind. Er äußert sich auch nicht dazu, für welchen patientenrelevanten Endpunkt die radiologisch erhobenen Endpunkte ein valides Surrogat sind. Für weitere Endpunkte legt der pU ausschließlich Daten zum Vergleich der beiden untersuchten Dosierungen von Asfotase alfa vor und keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit sind die Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet und die Studie ENB-006-09 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die 1-armige Extensionsstudie ENB-008-10 [16,17,20-26] für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht relevant.

Bei der Studie ALX-HPP-502 [16,27] handelt es sich um eine Untersuchung auf Basis von Krankenakten, die der pU zwar in seinem Studienpool aufführt, aber lediglich einzelne Patientinnen und Patienten aus der zugehörigen Substudie ALX-HPP-502s [28,29] als Teil der Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen für die Studie ENB-006-09 berücksichtigt.

Für Erwachsene legt der pU mit der Studie EmPATHY [30,31], einer beobachtenden Längsschnittstudie, ausschließlich Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa vor. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auswertungen aus dem Register ALX-HPP-501

Das Register ALX-HPP-501 [32-35] ist ein vom pU gesponsertes, internationales Register, in das Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie aufgenommen werden, und zwar sowohl solche, die mit Asfotase alfa behandelt werden, als auch solche, die nicht mit Asfotase alfa behandelt werden. Der pU legt in seinem Dossier verschiedene Auswertungen aus diesem Register vor und vergleicht dabei „jemals mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten“ mit „niemals mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten“.

Sowohl die Datenerhebung als auch die Datenauswertung sind für vergleichende Nutzenbewertungen und damit auch für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, und sie entsprechen in weiten Teilen auch nicht den nationalen und internationalen Standards für solche Erhebungen und Analysen [36,37]. Dies ist insbesondere wie folgt begründet:

Datenerhebung

- Es sind keine Maßnahmen erkennbar, die eine Minimierung des Bias durch Selektion sowie die Gewährleistung der Repräsentativität der Stichprobe gewährleisten. Im Gegenteil sind Maßnahmen erkennbar, die Selektion und fehlende Repräsentativität wahrscheinlich machen. Zum einen wurden besondere Anstrengungen unternommen, solche Patientinnen und Patienten zu rekrutieren, die in Studien mit Asfotase alfa behandelt wurden. Zum anderen unterscheidet sich der Dokumentationsaufwand zwischen den mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten erheblich von dem Aufwand für diejenigen, die nicht mit Asfotase alfa behandelt werden (siehe auch nachfolgenden Punkt).
- Für weite Datenbereiche fehlen angemessene Maßnahmen zur Standardisierung der Erfassung. Die Untersuchungen und Behandlungen sowie die Therapiesteuerung sollten im Gegenteil in den einzelnen Zentren gemäß der jeweils dort gültigen Standards durchgeführt werden. Gleiches gilt für Art und Umfang der Dokumentation, die Informationen sollten aus Krankenakten in das Register überführt werden. Es ist davon auszugehen, dass die Durchführung und Dokumentation der genannten Punkte in anderen Ländern nicht einheitlich sind und überdies nicht den Standards in Deutschland entsprechen. Eine standardisierte und versorgungsnahe Datenerhebung für Deutschland ist im Register dadurch in weiten Teilen nicht gewährleistet. Weder im Registerprotokoll noch im Dossier findet sich eine Auseinandersetzung damit, welchen Einfluss dies auf die Verwertbarkeit der Daten, insbesondere für den deutschen Versorgungskontext, hat.
- Die prospektive Dokumentation beschränkt sich in weiten Teilen (Untersuchungen, Morbidität, unerwünschte Ereignisse) auf mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten. Für nicht mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten ist die Dokumentation damit per se unvollständig.
- Nur für Deutschland wird explizit eine Beschränkung der Therapie mit Asfotase alfa (und damit der erfassten Patientinnen und Patienten) auf die Zulassung gemäß Fachinformation beschränkt. Weder im Registerprotokoll noch im Dossier werden etwaige Abweichungen in anderen Ländern adressiert.
- Im Registerprotokoll ist keine Auseinandersetzung mit potenziellen Confoundern vor Registerstart erkennbar. Insbesondere findet sich keine systematische Zusammenstellung der bekannten relevanten Confounder im Anwendungsgebiet, z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur in Abstimmung mit Fachexperten. Es bleibt unklar, ob alle bekannten relevanten Confounder im Datensatz erhoben wurden. Davon unabhängig ist durch die fehlende Standardisierung der Erhebung (s. o.) selbst für die potenziell erhobenen Confounder nicht davon auszugehen, dass diese angemessen in Auswertungen berücksichtigt werden könnten.

Datenauswertung

- Es findet sich keinerlei Planung für die Durchführung einer Registerstudie zum Zwecke der Nutzenbewertung. Das vom pU vorgelegte Protokoll beschreibt die Planung für das Register, ein Studienprotokoll für eine darauf aufsetzende Registerstudie fehlt. Aus dem Registerprotokoll geht ebenfalls keine Planung für eine vergleichende Studie hervor. Die angemessene Planung und Durchführung einer vergleichenden Studie ist jedoch notwendige Voraussetzung für die Verwendbarkeit von Registerdaten zum Zwecke einer vergleichenden Nutzenbewertung.
- Dem entsprechend fehlen auch Planungen für Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung. Die Datenerhebung ist in weiten Teilen im Hinblick auf einen Vergleich unvollständig (s. o.). Zur Fallzahlplanung wird im Registerprotokoll lediglich ein Gesamtrekrutierungsziel genannt, eine Fallzahlplanung für eine vergleichende Analyse fehlt. Die Beobachtungsdauer orientiert sich ebenfalls nicht an dem Ziel einer vergleichenden Studie, sondern es wird hierfür der „Lebenszyklus von Asfotase alfa“ genannt.
- Die Auswertung im Dossier wird ohne jegliche Confounder-Adjustierung durchgeführt, obwohl der pU selbst erhebliche Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Studienbeginn im Dossier beschreibt.
- Bei der vom pU vorgelegten Auswertung findet sich keinerlei inhaltliche Auseinandersetzung mit fehlenden Werten, obwohl eine solche gemäß Registerprotokoll bei allen Auswertungen vorgesehen war, unter anderem um daraus angemessene Imputationsmethoden abzuleiten.
- Der statistische Analyseplan (SAP) wurde nicht prospektiv, sondern in Kenntnis von Registerergebnissen erstellt (Datum des SAP: 22.5.2019; Datum des 2. Fortschrittsberichts mit Auswertungen aus dem Register: 23.8.2018).
- Für das Register sind insgesamt keine unabhängigen Auswertungen gewährleistet, da sich der Sponsor ein grundsätzliches Review- und Kommentierungsrecht daraus entstehender Publikationen eingeräumt hat.

2.3.3 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Asfotase alfa			
ENB-002-08/ ENB-003-08 (Extensionsstudie)	ja	ja	nein
ENB-010-10	ja	ja	nein
Studie zu supportiven Maßnahmen			
ENB-011-10	ja	ja	nein
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war HPP: Hypophosphatasie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Für die Bewertung des Zusatznutzens für Kleinkinder mit perinatalem oder infantilem Krankheitsbeginn der Hypophosphatasie legt der pU die Ergebnisse aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung vor (ENB-002-08 [einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08] sowie ENB-010-10). Für die Vergleichstherapie (im vorliegenden Bericht als supportive Maßnahmen bezeichnet) legt er Daten aus 1 Studie auf Basis von Krankenakten vor (ENB-011-10). Aufgrund der besonderen Datenkonstellation werden diese Daten zur Ableitung des Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kleinkindern mit perinatalem oder infantilem Krankheitsbeginn der Hypophosphatasie herangezogen. Die Begründung dafür wird in Abschnitt 2.4 erläutert.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.4 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Asfotase alfa						
ENB-002-08/ ENB-003-08 ^b	1-armig	Patientinnen und Patienten (≤ 36 Monate) mit <ul style="list-style-type: none"> dokumentierter Diagnose einer schweren HPP^c mit Auftreten von Symptomen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat 	<ul style="list-style-type: none"> Asfotase alfa <ul style="list-style-type: none"> ENB-002-08 (N = 11^d) ENB-003-08 (Extension [N = 10]) 	<ul style="list-style-type: none"> Screening: 2 Wochen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ENB-002-08: 6 Monate ENB-003-08: Extension bis max. 84 Monate^e Beobachtung: endpunktspezifisch bis zum Studienende 	<ul style="list-style-type: none"> 10 Studienzentren in Kanada, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vereinigtes Königreich ENB-002-08: 10/2008–05/2010 ENB-003-08: 04/2009–08/2016 	<ul style="list-style-type: none"> primär: <ul style="list-style-type: none"> Änderung des RGI-C zu Woche 24 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. respiratorischer Status) UEs
ENB-010-10 ^f	1-armig	Patientinnen und Patienten (≤ 5 Jahre) ^g mit <ul style="list-style-type: none"> dokumentierter Diagnose einer HPP^h und mit Auftreten von Symptomen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat 	<ul style="list-style-type: none"> Asfotase alfa (N = 69) 	<ul style="list-style-type: none"> Screening: 4 Wochen Behandlung: bis zu 72 Monateⁱ Beobachtung: endpunktspezifisch bis zum Studienende 	<ul style="list-style-type: none"> 22 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Russland, Saudi-Arabien, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 07/2010–09/2016 	<ul style="list-style-type: none"> primär: <ul style="list-style-type: none"> Änderung des RGI-C zu Woche 24 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. respiratorischer Status) UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie zu supportiven Maßnahmen						
ENB-011-10	epidemiologische Studie zu supportiven Maßnahmen zur Behandlung der schweren perinatalen und infantilen HPP auf Basis von Krankenakten	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit dokumentierter Diagnose einer schweren HPPⁱ ▪ Auftreten von Symptomen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat ▪ keine Behandlung mit Asfotase alfa zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Datenextraktion ▪ berücksichtigt wurden lebende und verstorbene Patienten bei Studieneinschluss 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Maßnahmen (N = 48) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht zutreffend, da Studie auf Basis von Krankenakten ▪ der Diagnosezeitraum der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasste 3 Dekaden. ▪ Geburtsjahr der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten: 1970 bis 2011 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Studienzentren in Australien, Deutschland, Kanada, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA ▪ Zeitraum der Datenextraktion: 09/2012–04/2013^k 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: Gesamtüberleben ▪ sekundär: Atemfunktion (z. B. beatmungsfreies Überleben [invasiv und nicht invasiv])

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu ausgewählten Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. Zum ursprünglichen Protokoll wurden 10 Amendments erstellt, diese beinhalten umfangreiche Änderungen während des Studienzeitraums bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierung, Studiendauer und Studienendpunkte</p> <p>c. Die Diagnosestellung musste neben dem Kriterium „Gesamtserum-ALP mindestens 3 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für diese Altersgruppe und PLP mindestens 4-mal so hoch wie die obere Grenze des Normalwerts und HPP-assoziierten Befunde“ auch mindestens 1 der folgenden Bedingungen erfüllen: Anamnese oder aktuelles Vorliegen einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur oder verzögerten Frakturheilung, Anamnese eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels, Funktionelle Kraniosynostose mit vermindertem Wachstum des Kopfumfangs, Nephrokalzinose, Beeinträchtigung der Atmung, Rachitische Thoraxdeformation und/oder Vitamin B6-bedingte Anfälle oder Gedeihstörung</p> <p>d. 1 Patientin bzw. 1 Patient verließ die Studie an Tag 1 aufgrund von nicht mit dem Prüfpräparat verbundener infusionsbedingter Reaktion.</p> <p>e. Gemäß Amendment 7 (05 Dezember 2013) wurde die Studiendauer bis zur Zulassung (und kommerziellen Verfügbarkeit) des Medikaments oder auf maximal 84 Monate verlängert.</p> <p>f. Zum ursprünglichen Protokoll wurden 7 Amendments erstellt, diese beinhalten umfangreiche Änderungen während des Studienzeitraums bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierung, Studiendauer und Studienendpunkte.</p> <p>g. chronologisches Alter (oder angepasstes Alter bei Frühgeburten in oder nach der 37. Schwangerschaftswoche) von 5 Jahren oder jünger</p> <p>h. Die Diagnosestellung musste neben Gesamtserum-ALP unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs für diese Altersgruppe und Plasma-PLP über oberem Grenzwert des Normalbereichs (außer bei Gabe von Pyridoxin, z. B. bei Krampfanfällen) und HPP-assoziierten Befunden, auch 2 oder mehr der folgenden HPP-bezogenen Befunde erfüllen: Anamnese oder aktuelles Vorliegen einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur oder einer verzögerten Frakturheilung, Nephrokalzinose oder Vorgeschichte eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels, Funktionelle Kraniosynostose, Beeinträchtigung der Atmung oder rachitischer Brustkorb, Vitamin B6-bedingte Anfälle oder Gedeihstörung.</p> <p>i. Gemäß Amendment 9 (15. September 2014) und Amendment 10 (10 April 2015) wurde die Studiendauer bis zur Zulassung und/oder kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis maximal 72 Monate verlängert. In UK betrug die Höchstdauer der fortgesetzten Patiententeilnahme 48 Monate.</p> <p>j: HPP-Diagnose, belegt durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: dokumentierte Genmutation(en) der gewebeunspezifischen ALP, Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich und entweder Plasma-PLP oder PEA im Urin oberhalb der oberen Normgrenze oder Serum-ALP unter dem altersbereinigten Normalbereich und HPP-bedingte radiographische Anomalien. Die Aufnahme in die Studie setzte zudem die Erfüllung mindestens eines der 3 folgenden HPP-Merkmale voraus: Atmungsbeeinträchtigung, rachitische Brust und / oder Vitamin B6-abhängige Anfälle.</p> <p>k. Die Datenerhebung umfasst dabei die ersten 5 Lebensjahre der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Ausnahme: fortlaufende Beobachtung des Endpunkts Gesamtüberleben).</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; HPP: Hypophosphatasie; k. A.: keine Angabe; max.: maximal; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossene Patientinnen und Patienten; PEA: Phosphoethanolamin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; PPi: inorganic pyrophosphate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGI-C: Radiography Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Scale; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention
Studien mit Asfotase alfa	
ENB-002-08/ ENB-003-08	<p>Asfotase alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ENB-002-08: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 mg/kg KG, i. v. (einmalige Infusion); anschließend 1 Woche Washout ▫ gefolgt von 1 mg/kg KG, s. c. (3-mal pro Woche) ▪ ENB-003-08: <ul style="list-style-type: none"> ▫ s. c. (3-mal pro Woche), Fortführung mit finaler Dosis aus der primären Behandlungsphase (entsprechend der letzten Visite zu Woche 24) <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^a</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ frühere Behandlung mit Bisphosphonat ▪ Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb 1 Monats vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation ▪ derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, die Prüfpräparate, Geräte oder Behandlungen für HPP beinhaltet (z. B. Knochenmarktransplantation) <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschränkungen hinsichtlich der Vor- und Begleitmedikation bestanden nicht. Jegliche Vor- und Begleitmedikation und Therapie (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, prophylaktische Behandlung und medizinische Intervention) sollte kontinuierlich (ab der Screeningphase) bis zum Studienende dokumentiert werden.
ENB-010-10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asfotase alfa, s. c. (bis maximal 72 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtdosis von 6 mg/kg KG pro Woche verteilt auf: <ul style="list-style-type: none"> - 1 mg/kg KG 6-mal pro Woche oder - 2 mg/kg KG 3-mal pro Woche <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^b</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ frühere Behandlung mit Bisphosphonat ▪ Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der Asfotase alfa Therapie ▪ derzeitige Registrierung in sonstigen Studien im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation) <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschränkungen hinsichtlich der Vor- und Begleitmedikation bestanden nicht. Jegliche Vor- und Begleitmedikation und Therapie (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, prophylaktische Behandlung und medizinische Intervention) sollte kontinuierlich (ab der Screeningphase) bis zum Studienende dokumentiert werden.
Studie zu supportiven Maßnahmen	
ENB-011-10	<p>Unterstützende Maßnahmen bei Symptomen, wie Inhalativa, Kortikosteroide oder Antiepileptika sowie die Atmung unterstützende Maßnahmen, wie invasive Beatmung^c</p>

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention
	<p>a. Die Dosis konnte entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht oder bei Auftreten von Toxizitäten angepasst werden. Nach dem 1. Monat Behandlung konnte die Dosis auf 1,5 mg/kg bzw. 2 mg/kg (3-mal pro Woche) erhöht werden, sofern eine mangelnde Wirksamkeit bei 2 der 3 folgenden Parameter festgestellt wurde: 1. keine erkennbare Verbesserung der Rachitis in radiologischen Befunden, 2. Verschlechterung der Lungenfunktion, 3. Verschlechterung der Gedeihstörung. Nach 3 Monaten Behandlung konnte die Dosis ebenfalls auf 2 mg/kg (3-mal pro Woche) erhöht werden, wenn sich bei lediglich 1 der genannten Parameter keine Verbesserung zeigte. Nach 3 Monaten Behandlung konnte die Dosis auf 3 mg/kg (3-mal pro Woche) erhöht werden, wenn sich weiterhin bei 2 der genannten Parameter keine Verbesserung zeigte. In der Extensionsphase wurde die Dosis entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht zu jeder Studienvisite angepasst, zusätzliche Anpassungen konnten aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Toxizitäten erfolgen. Gemäß Amendment 6 (21 Februar 2012) wurde die Tageshöchstdosis auf 40 mg s. c. begrenzt.</p> <p>b. Die Dosis wurde entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht angepasst. Weitere Anpassungen waren aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Toxizitäten in folgenden Fällen möglich: keine anhand von Röntgen und Laborwerten erkennbaren Verbesserungen nach 3 Monaten Behandlung mit konsistenter Dosierung; jederzeit, wenn eine akute Verschlechterung des klinischen Zustandes beobachtet wurde, d. h. bei Notwendigkeit einer Intubation und Schwierigkeiten beim Aussetzen der mechanischen Beatmung; jederzeit bei Problemen mit der Verträglichkeit. Bei Dosiserhöhungen wegen mangelnder Wirksamkeit sollten die regionalen Standards in Bezug auf die Maximaldosis berücksichtigt werden. In Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Saudi Arabien, Spanien und dem Vereinigtem Königreich konnte eine maximal erlaubte Dosis von 9 mg/kg pro Woche nicht überschritten werden.</p> <p>c. Für die Studie ENB 011-10 liegt eine Auflistung der dokumentierten Arzneimittel und Therapien sowie eine Auflistung zur Art der Atmungsunterstützung für Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren vor (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19).</p> <p>HPP: Hypophosphatasie; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan</p>

Studien mit Asfotase alfa

ENB-002-08/ENB-003-08

Bei der Studie ENB-002-08 handelt es sich um eine multinationale abgeschlossene, 1-armige, Studie zur Untersuchung von Asfotase alfa bei Kindern (≤ 36 Monate bei Studieneinschluss) mit der Diagnose einer schweren Hypophosphatasie. Die Symptome der Hypophosphatasie mussten dabei vor dem vollendeten 6. Lebensmonat aufgetreten sein. Damit handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie.

Es wurden 11 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Behandlungsdauer in der Studie ENB-002-08 betrug 24 Wochen. Nach einer 1-maligen Asfotase alfa-Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht i. v. pro Woche wurden die Patientinnen und Patienten im Anschluss mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht (3-mal pro Woche) weiterbehandelt. Nach 1 Monat Behandlung konnte die Dosis bei mangelnder Wirksamkeit¹ (auf 2 mg/kg Körpergewicht, 3-mal pro Woche) erhöht werden. Nach 3 Monaten konnte bei mangelnder Wirksamkeit¹ die Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht (3-mal pro Woche) erhöht werden. Die

¹ Es mussten 2 der 3 folgenden Parameter erfüllt sein: keine erkennbare Verbesserung der Rachitis in radiologischen Befunden / Verschlechterung der Lungenfunktion / Verschlechterung der Gedeihstörung

Dosierung zu Studienbeginn entspricht dabei nicht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht (pro Woche, verteilt auf 3 oder 6 Einzeldosen [19]). Bei 10 der 11 Patientinnen und Patienten fand allerdings eine Dosiserhöhung im Studienverlauf statt und 8 davon wurden im Studienverlauf mit der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt. Einschränkungen hinsichtlich der Vor- und Begleitmedikation bestanden nicht. Die Vor- und Begleitmedikation sowie weitere Therapien (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, prophylaktische Behandlung und medizinische Interventionen) wurden jedoch kontinuierlich bis zum Studienende erfasst und dokumentiert.

Alle 10 Patientinnen und Patienten, die die Studie ENB-002-08 beendet hatten, führten die Behandlung mit Asfotase alfa in der Extensionsstudie ENB-003-08 fort. Die Behandlung war in der Extensionsstudie maximal 84 Monate (7 Jahre) oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit möglich. Die Behandlungsdauer reichte von 1 bis 2743 Tagen (0 bis 7,5 Jahre), wobei die mediane Behandlungsdauer 2416 Tage (6,6 Jahre) betrug. Das dazugehörige 25 % bzw. 75 %-Quartil liegt bei 2231 bzw. 2701 Tagen (6,1 bzw. 7,4 Jahre). Die Patientinnen und Patienten wurden mit der Asfotase alfa-Dosierung weiterbehandelt, die sie zur letzten Studienvisite (Woche 24) in der Studie ENB-002-08 erhalten haben.

Der primäre Endpunkt der Studie ENB-002-08 war die Veränderung der Rachitis basierend auf Röntgenaufnahmen des Skeletts zu Woche 24. Die Auswertung wurde anhand des Radiographic Global Impression of Change (RGC-I) vorgenommen, einer Skala die Veränderungen in den häufigsten Hypophosphatasie-Manifestationen im Skelett bewertet [23]. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Morbidität (z. B. Atemfunktion) und unerwünschte Ereignisse (UEs).

ENB-010-10

Bei der Studie ENB-010-10 handelt es sich um eine multinationale abgeschlossene, 1-armige, Studie zur Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit einer dokumentierten Diagnose einer Hypophosphatasie. Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneintritt unter 5 Jahre alt sein und die Symptome der Hypophosphatasie mussten vor dem vollendeten 6. Lebensmonat aufgetreten sein, sodass es sich um Patientinnen und Patienten mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie handelt.

Es wurden 69 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und mit Asfotase alfa behandelt. Die Dosierung betrug dabei 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche (entweder 1 mg/kg Körpergewicht, 6-mal pro Woche oder 2 mg/kg Körpergewicht, 3-mal pro Woche) und entspricht damit der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung [19]. Dosisanpassungen waren aufgrund der Verträglichkeit oder einer mangelnden Wirksamkeit zulässig. Einschränkungen hinsichtlich der Vor- und Begleitmedikation bestanden nicht. Die Vor- und Begleitmedikation sowie weitere Therapien (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, prophylaktische Behandlung und medizinische Interventionen) wurden jedoch kontinuierlich bis zum Studienende erfasst und dokumentiert.

Die Studiendauer wurde gemäß Amendment 7 bis zur Zulassung oder kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis maximal 72 Monate (6 Jahre) verlängert. Die Behandlungsdauer reichte von 6 bis 2116 Tage (0 bis 6,1 Jahre), wobei die mediane Behandlungsdauer 829 Tage (2,3 Jahre) betrug. Das dazugehörige 25 %- bzw. 75 %-Quartil liegt bei 511 bzw. 997 Tagen (1,4 bzw. 2,7 Jahre).

Der primäre Endpunkt der Studie war die die Veränderung des RGI-C zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Mortalität, Morbidität (z. B. Atemfunktion) und UEs.

Studie auf Basis von Krankenakten (supportive Maßnahmen)

ENB-011-10

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine vom pU durchgeführte, globale Studie, die auf Daten aus Krankenakten beruht. Eingeschlossen wurden insgesamt 48 Patientinnen und Patienten mit schwerer perinataler oder infantiler Hypophosphatasie. Eine schwere perinatale oder infantile Hypophosphatasie war dabei definiert als ein Krankheitsbeginn bis zum Alter von 6 Monaten und mindestens 1 der nachfolgenden Symptome:

- 1) Atmungsbeeinträchtigung (einschließlich Ateminsuffizienz), die den Einsatz von Maßnahmen zur Atmungsunterstützung und / oder Medikamente zur Symptomlinderung erfordern, und / oder die mit anderen respiratorischen Komplikationen assoziiert sind
- 2) Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle
- 3) rachitische Brust

Die Datenextraktion umfasste beispielsweise demografische Charakteristika, klinische Laborparameter, Angaben zur Krankheitsgeschichte und zur supportiven Medikation sowie zu nicht medikamentösen Verfahren zur Behandlung der Hypophosphatasie. Es wurden jegliche Informationen zum Überlebensstatus (z. B. Zeitpunkt, Ursache [sofern verfügbar]) sowie zu Maßnahmen der Atmungsunterstützung extrahiert. Die Datenerhebung bezog sich primär auf die ersten 5 Lebensjahre der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Ausnahme: der Endpunkt Gesamtüberleben wird fortlaufend weiter beobachtet).

Das Geburtsjahr der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag im Zeitraum von 1970 und 2011. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 35 Patientinnen und Patienten bereits verstorben und 13 noch am Leben. Die Diagnosephase für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erstreckte sich über 3 Jahrzehnte. Die Daten stammen aus insgesamt 12 Studienzentren aus 7 Ländern. Die Datenerhebung auf Basis von Krankenakten fand zwischen September 2012 und April 2013 statt.

Die in die Erhebung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse supportive Maßnahmen (siehe unten).

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben und verschiedenen Operationalisierungen zur Erfassung der Atemfunktion wurden keine weiteren Endpunkte untersucht. Auch UEs wurden in der Studie nicht erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ENB-011-10

Der G-BA hat für Asfotase alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Abschnitt 2.7.1). Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollen dabei im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts adäquat behandelt werden.

Der pU folgt zwar der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1). Der pU geht allerdings bezogen auf die Studie ENB-011-10 nicht darauf ein, inwiefern für die dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten BSC umgesetzt wurde.

Für die Studie ENB-011-10 liegt eine Auflistung der dokumentierten Arzneimittel und Therapien vor (siehe Tabelle 18) sowie eine Auflistung für Maßnahmen der nicht medikamentösen Atmungsunterstützung (siehe Tabelle 19). Die Angaben liegen jeweils für die ersten 5 Lebensjahre der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.

Aus der Auflistung der dokumentierten Arzneimittel geht hervor, dass 64,6 % aller in die Studie ENB-011-10 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Begleitmedikation bzw. eine Begleittherapie erhalten haben. Bei der Betrachtung einzelner Arzneimittelgruppen erscheint der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer solchen Begleittherapie niedrig: Beispielsweise haben nur 6 Patientinnen und Patienten (12,5 %) ein Arzneimittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika erhalten. Betalactam-Antibiotika oder Penicilline haben z. B. nur 3 Patientinnen und Patienten (6,3 %) erhalten.

Die Auflistung zur Art der nicht medikamentösen Atmungsunterstützung zeigt, dass von den 45 Patientinnen und Patienten, für die diese Information vorlag, 29 (64,4 %) eine solche Atmungsunterstützung erhielten. Davon erhielten 19 Patientinnen und Patienten (42,2 %) eine invasive Beatmung.

Die Hypophosphatasie verursacht ein sehr variables klinisches Bild [38] und erfordert eine multidisziplinäres Team zur optimalen Behandlung [39,40], um die Patientinnen und Patienten bestmöglich zu versorgen. Neben einer begleitenden medikamentösen Versorgung (z. B. mit Analgetika, Antibiotika) können zudem Heilmittel (v. a. Physio- und Ergotherapie), Hilfsmittel (orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein.

Ob allen Patientinnen und Patienten die selben Maßnahmen zur Verfügung standen, geht aus den vorgelegten Daten nicht hervor. Es bleibt auch offen, ob die Patientinnen und Patienten,

die medikamentöse Maßnahmen erhalten haben, dieselben Patientinnen und Patienten sind, die auch nicht medikamentöse Unterstützungen erhalten haben. Es bleibt unklar, ob die dokumentierten Maßnahmen in ein Gesamtkonzept eingebettet waren. Da die retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenakten aus einem breiten Zeitraum stammen, besteht ebenso die Möglichkeit, dass sowohl die Diagnostik als auch die Behandlung der Hypophosphatasie mit supportiven Maßnahmen in diesem Zeitraum heterogen war und zudem gegebenenfalls nicht mehr dem heutigen Stand der supportiven Maßnahmen entspricht.

Insgesamt stellen die in den Krankenakten dokumentierten Maßnahmen der Studie ENB-011-10 keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4) führt dies allerdings nicht zum Ausschluss der Studie, sondern es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Asfotase alfa		Studie zu supportiven Maßnahmen
	ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-011-10
	N ^a = 11	N ^a = 69	N ^a = 48
Alter [Wochen] zu Studienbeginn			
MW (SD)	58 (59)	113 (109)	_ ^b
Median [Min; Max]	29 [2; 156]	69 [0; 312]	_ ^b
Median [Min; Max]	gepoolte Angaben: N = 78 ^c 66 [0; 312] ^d		
Alter bei HPP-Diagnose [Wochen]			N = 47
MW (SD)	k. A.	k. A.	23 (41)
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	8,6 [0; 178]
Alter zu Krankheitsbeginn [Wochen]	N = 9		N = 47
MW (SD)	6,2 (8,4) ^d	6,5 (7,1) ^d	4,9 (7,2) ^d
Median [Min; Max]	4,4 [0; 25,2] ^d	4,4 [0; 23,9] ^d	0,1 ^e [0; 25,6] ^d
HPP-Phänotyp, n (%)			
perinatal oder infantil	11 (100)	69 (100)	48 (100)
davon perinatal	4 (36,4) ^f	7 (10,1) ^f	14 (29,2) ^f
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	52 / 48	46 / 54
Abstammung, n (%)			
kaukasisch	10 (90,9)	54 (78,3)	40 (83,3)
asiatisch	0 (0)	7 (10,1)	2 (4,2)
andere	1 (9,1)	3 (4,3)	6 (12,5) ^{d, g}
unbekannt	0 (0)	5 (7,2)	0 (0)
Geografische Region	gepoolte Angaben: N = 78 ^c		
USA / Kanada	39 (50,0)		37 (77,1)
Europa	27 (34,6)		8 (16,7)
Asien	5 (6,4)		1 (2,1)
restliche Welt	7 (9,0)		2 (4,2)
TNSALP-Genmutation			
ja	11 (100,0)	62 (89,9)	_ ^h
nein	0 (0)	7 (10,1)	_ ^h
PPI [μ M] ⁱ	N = 8	N = 65	
MW (SD)	5,6 (2,3)	6,9 (2,4)	k. A.
Median [Min; Max]	5,2 [2,9; 10,5]	6,3 [2,7; 13,3]	k. A.
PLP [ng/ml] ^j	N = 9	N = 60	N = 6
MW (SD)	380,0 (256,7)	3143,5 (5964,4)	623,3 (1153,6) ^k
Median [Min; Max]	421,0 [100; 880]	520,5 [48; 24 600]	150,0 [43; 2972] ^k

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Asfotase alfa		Studie zu supportiven Maßnahmen
	ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-011-10
	N ^a = 11	N ^a = 69	N ^a = 48
ALP [U/L]	N = 9	N = 65	N = 41
MW (SD)	26,8 (12,47)	29,3 (19,3)	18,1 (15,4) ^k
Median [Min; Max]	21 [9; 46]	20,0 [18; 122]	15,0 [0,0; 55,0] ^k
Z-Score (Gewicht) ^l		N = 68	
MW (SD)	-3,4 (1,5)	-3,2 (3,3)	k. A.
Median [Min; Max]	-3,8 [-5,4; -0,5]	-2,5 [-24; 0]	k. A.
Z-Score (Körpergröße) ^l		N = 67	
MW (SD)	-4,1 (2,2)	-3,2 (2,1)	k. A.
Median [Min; Max]	-3,7 [-9,2; -0,7]	-2,7 [-10; 1]	k. A.
Atmung/Atmungsunterstützung zu Studienbeginn, n (%)			
keine Unterstützung	4 (36,4) ^d	45 (65,2)	k. A.
Unterstützende Sauerstoffversorgung (ohne mechanische Beatmung)	0 (0)	6 (8,7)	k. A.
CPAP-Beatmung	1 (9,1)	4 (5,8)	k. A.
mechanische Beatmung (invasiv)	3 (27,3)	13 (18,8)	k. A.
BiPAP	0 (0)	0 (0)	k. A.
sonstige	1 (9,1)	1 (1,4)	k. A.
unbekannt	2 (18,2) ^d	0 (0)	k. A.
RSS-Wert			
MW (SD)	8,25 (1,736)	4,72 (3,217)	k. A.
Median [Min; Max]	8,25 [5,5; 10,0]	4,00 [0,0; 10,0]	k. A.
Frakturen, n (%)	6 (54,5)	21 (30,4) ^m	k. A.
Behandlungsdauer [Wochen]			
MW (SD)	295,1 (141,0)	121,6 (72,1)	k. A.
Median [Min; Max]	345,1 [0,1; 391,9]	118,4 [0,86; 302,3]	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	-
Studienabbruch, n (%)	2 (18,2)	9 (13,0)	-

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Asfotase alfa		Studie zu supportiven Maßnahmen
	ENB-002-08/ ENB-003-08	ENB-010-10	ENB-011-10
	N ^a = 11	N ^a = 69	N ^a = 48
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. 35 der 48 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits verstorben. Das mittlere Alter der noch Lebenden betrug 507 Wochen (9,7 Jahre).</p> <p>c. Angaben beziehen sich auf die gepoolten Daten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 (N = 78), die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. 50 % der Patientinnen und Patienten weisen somit in ENB-011-10 einen Krankheitsbeginn an Tag 1 auf.</p> <p>f. eigene Berechnung (siehe Abschnitt 2.7.7.1): Für beide Studien zu Asfotase alfa ergibt sich damit insgesamt (N = 80) eine Anzahl von mindestens 11 Patientinnen und Patienten mit perinatalem Phänotyp (13,8 %), ausgehend von der Definition perinatal = in utero (wie in der Studien ENB-011-10).</p> <p>g. amerikanische oder alaskische Ureinwohner Alaskas, afroamerikanisch oder sonstige</p> <p>h. Mutationsanalysen lagen nur für 21 der 48 Patientinnen und Patienten vor (43,8 %). Davon hatten 19 Patientinnen und Patienten (90,5 %) eine TNSALP-Mutation.</p> <p>i. normaler PPI-Referenzbereich = 1,33 bis 5,71 µM</p> <p>j. normaler PLP-Referenzbereich = 11,76 bis 68,37 ng/ml (k. A. für Referenzbereich der Studie ENB-011-10)</p> <p>k: Für die Studie ENB-011-10 auf Basis von Krankenakten ist unklar, ob es sich um „Baselinewerte“ handelt bzw. von welchem Zeitpunkt die Daten stammen. Den Studienunterlagen ist lediglich zu entnehmen, dass es sich um diejenigen Werte handelt, welche möglichst nahe am Diagnosezeitpunkt der HPP lagen.</p> <p>l. Die Z-Scores für Länge und Gewicht basieren auf den Wachstumstabellen CDC 2000.</p> <p>m. Frakturen (einschließlich vertebrale Frakturen) und/oder verzögerte Frakturheilung</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; BiPAP: Biphase Positive Airway Pressure; BSC: Best supportive Care; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; HPP: Hypophosphatasie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PLP: Pyridoxal-5-Phosphate; PPI: anorganisches Pyrophosphat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSS: Rickets Severity Score; SD: Standardabweichung; TNSALP: gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase; w: weiblich</p>			

Die Patientinnen und Patienten der 1-armigen Studien waren bei Studieneinschluss im Mittel 58 (ENB-002-08) bzw. 113 (ENB-010-10) Wochen alt. Der Median des Alters bei Studieneinschluss liegt für die gepoolte Analyse der beiden Studien mit Asfotase alfa (N = 78) bei 66 Wochen (15,3 Monaten). In der Studie ENB-002-08 lag das Altersminimum (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) der Patientinnen und Patienten bei 2 Wochen, in der Studie ENB-010-10 bei 0 Wochen. Aufgrund des Studiendesigns (Datenerhebung auf Basis von Krankenakten) liegt eine solche Angabe für die Studie ENB-11-10 nicht vor. Von den 48 in die Studie ENB-11-10 eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion noch 13 Patientinnen und Patienten am Leben.

Das mittlere Alter zu Krankheitsbeginn betrug für die 1-armigen Studien ca. 6 Wochen und war damit vergleichbar mit demjenigen in der Studie auf Basis von Krankenakten (ca. 5 Wochen). Die entsprechenden Angaben für den Median sind jedoch sehr unterschiedlich (Studie zu

Asfotase alfa: 4,4 Wochen vs. Studie auf Basis von Krankenakten: 0,1 Wochen). In der Studie auf Basis von Krankenakten waren somit 50 % der Patientinnen und Patienten zu Krankheitsbeginn höchstens erst 1 Tag alt. Die Patientinnen und Patienten in den 1-armigen Asfotase alfa-Studien hatten somit einen späteren Krankheitsbeginn der Hypophosphatasie (bezogen auf das Lebensalter) als diejenigen in der Studie auf Basis von Krankenakten.

In allen 3 Studien wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie eingeschlossen. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit perinataler Hypophosphatasie (der schwersten Form der Hypophosphatasie mit dem höchsten Mortalitätsrisiko [38]) geht jedoch aus den vorliegenden Unterlagen (für die beiden Studien zu Asfotase alfa) nicht eindeutig hervor. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit perinatalem Krankheitsbeginn (hier erfasst über Symptome bereits in utero) liegt in der Studie auf Basis von Krankenakten bei 29,1 %. Für die 1-armigen Studien liegen dazu keine genauen Angaben vor. Auf Basis der Studienunterlagen kann jedoch abgeschätzt werden, dass für beide Studien (N = 80) mindestens 11 Patientinnen und Patienten (13,8 %) einen perinatalen Phänotyp aufwiesen (eigene Berechnung, siehe Abschnitt 2.7.7.1).

In allen 3 Studien waren die Patientinnen und Patienten größtenteils kaukasischer Abstammung und die Patientinnen und Patienten stammten überwiegend aus Nordamerika und Europa. Die Patientinnen und Patienten in den beiden 1-armigen Studien lagen mit ihrer Körpergröße unterhalb des Normwerts (mittlerer Z-Score $-3,4$ bzw. $-3,2$) und waren untergewichtig (mittlere Z-Scores $-4,1$ bzw. $-3,2$). Entsprechende Daten für die Studie ENB-011-10 liegen nicht vor.

Hinsichtlich der Atmungsunterstützung zu Studienbeginn zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den 1-armigen Studien: während 36,4 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ENB-002-08 ohne Atmungsunterstützung auskamen, waren es in der Studie ENB-010-10 65,2 %. Entsprechende Daten für die Studie auf Basis von Krankenakten liegen nicht explizit vor. Es liegen ausschließlich Angaben zur Art der Atmungsunterstützung für Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren vor (siehe Tabelle 19 sowie Abschnitt 2.3.4 [Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ENB-011-10]). Die Patientinnen und Patienten in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 hatten einen RSS (Rickets Severity Scale)-Score von im Mittel bei 8,25, was auf eine schwere Rachitis hindeutet [41], und eine Frakturrate von 54,5 %. Der RSS-Score in der Studie ENB-010-10 lag im Mittel bei 4,7 Punkten, was als moderate Rachitis interpretiert wird. Die Frakturrate lag bei 30,4 %. Angaben zum RSS-Score oder zur Frakturrate lagen für die Studie ENB-011-10 nicht vor.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Grundsätzlich ist die Vergleichbarkeit der Daten aus den 1-armigen Studien zur Asfotase alfa-Behandlung im Vergleich zu den Auswertungen zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten durch die unterschiedliche Datenerhebung eingeschränkt. In den Studien zu Asfotase alfa wurden Daten ausschließlich innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie erhoben, d. h. erst ab dem Zeitpunkt des Studienbeginns (Lebensalter bei Studienbeginn im

Median: 66 Wochen), während aus den Krankenakten dokumentierte Daten zu Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe ab Geburt erhoben wurden. Das bedeutet, dass auch der Beobachtungszeitraum (bezogen auf das Lebensalter der Kinder) für die Analysen aus den 1-armigen Studien mit Asfotase alfa vom Beobachtungszeitraum der Auswertungen auf Basis von Krankenakten abweicht. Für die 3 Studien für den Vergleich von Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen liegen zudem wie oben beschrieben Unterschiede bzw. Unsicherheiten insbesondere beim Alter zu Krankheitsbeginn und dem Phänotyp der Hypophosphatasie (perinatal vs. infantil) vor.

Um ausreichend ähnliche Populationen sowohl für die Behandlung mit Asfotase alfa als auch für die supportiven Maßnahmen zu erzielen, berücksichtigt der pU aus den beiden Studien zu Asfotase alfa diejenigen Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 der 3 folgenden Einschlusskriterien zu Prognosefaktoren aus der Studie ENB-011-10 erfüllten: Atmungsbeeinträchtigung, Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle, rachitische Verformung der Brust. Dabei bezieht sich die Erhebung der Faktoren für die Studien mit Asfotase alfa jeweils auf die medizinische Historie zu Studienbeginn und in der Studie ENB-011-10 auf Angaben innerhalb der ersten 5 Lebensjahre der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. 78 der 80 Patientinnen und Patienten (97,5 %) aus den 2 Studien mit Asfotase alfa erfüllten mindestens 1 der 3 Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 zu Prognosefaktoren und kommen daher gemäß pU für eine vergleichende Analyse infrage (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Einschlusskriterien (Studie ENB-011-10) zu Prognosefaktoren – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP)

Einschlusskriterium	Asfotase alfa ^{a, b} (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-010-10)	supportive Maßnahmen (ENB-011-10) ^c
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	N = 78 ^d	N = 48
Prognosefaktoren		
rachitische Verformung des Brustkorbs	74 (94,9)	40 (83,3)
Einschränkung der Atmung (einschließlich Atemstillstand)	53 (67,9)	40 (83,3)
Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle	20 (25,6)	10 (20,8)
zusammenfassende Angaben		
mindestens 1 der 3 prognostischen Faktoren	78 (100,0)	47 (97,9)
alle 3 prognostischen Faktoren	16 (20,5)	8 (16,7)
<p>a. Für die vergleichenden Analysen poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patientinnen und Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen.</p> <p>b. Angaben zur medizinischen Historie zu Studienbeginn</p> <p>c. Angaben aus den Krankenakten zu den ersten 5 Lebensjahren der Patientinnen und Patienten.</p> <p>d. 2 der insgesamt 80 Patientinnen und Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wiesen keinen der genannten prognostischen Faktoren auf und kamen daher nicht für eine vergleichende Analyse infrage.</p> <p>HPP: Hypophosphatasie; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Mit über 80 % hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen eine rachitische Verformung des Brustkorbs und mindesten zwei Drittel hatten eine Einschränkung der Atmung. Ein kleinerer Anteil der Patientinnen und Patienten litt an Vitamin B6-bedingten Krampfanfällen.

Bei Hypophosphatasie handelt es sich um eine progrediente Erkrankung, deren Verlauf vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Die vom pU berücksichtigten Kriterien zur Erreichung von vergleichbaren Populationen adressieren den Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jedoch nur teilweise. Der Schweregrad der Erkrankung wird auch maßgeblich vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, dem sogenannten perinatalen bzw. infantilem Phänotyp (Krankheitsbeginn intrauterin bzw. zwischen Geburt und 6. Lebensmonat) beeinflusst. Wie oben beschrieben, sind die Angaben zum Phänotyp in den vorliegenden Unterlagen unzureichend aufbereitet. Die Angaben zum Anteil der Patientinnen mit perinatalem Krankheitsbeginn sind jedoch für die Bewertung des vorliegenden Vergleichs

relevant, da Patientinnen und Patienten mit perinataler Hypophosphatasie ein deutlich höheres Risiko zu versterben aufweisen [38].

Darüber hinaus spielt auch das Diagnosejahr eine Rolle, da die erhobenen Daten sich auf mehrere Dekaden (Geburtsjahre 1970 bis 2011) beziehen. Es ist davon auszugehen, dass sich in dieser Zeit sowohl die Diagnosedstellung als auch die supportiven Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung verändert haben.

Insgesamt zeigen sich somit bedeutsame Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven, die Asfotase alfa und ausschließlich supportive Maßnahmen erhalten. Der pU adressiert das Alter bei Studienbeginn sowie das [kalendarische] Diagnosejahr mithilfe von Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 2.4.3). Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp liegen nicht vor.

Trotz der Mängel in den vorliegenden Daten wird aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4) davon ausgegangen, dass Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.7.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Atemfunktion
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte jeweils in den eingeschlossenen Studien Daten sowohl für die Behandlung mit Asfotase alfa als auch die Vergleichstherapie zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP)

Studie	Endpunkte			
	Gesamtüberleben	Atemfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
Studien mit Asfotase alfa				
ENB-002-08/ENB-003-08	ja	– ^a	nein ^b	ja
ENB-010-10	ja	– ^a	nein ^b	ja
Studie zu supportiven Maßnahmen (auf Basis von Krankenakten)				
ENB-011-10	ja	– ^a	nein ^b	nein ^c
<p>a. Die vom pU vorgelegten vergleichenden Auswertungen für den Endpunkt Atemfunktion (Überleben ohne invasive Beatmung) sind nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2).</p> <p>b. Diese Endpunktkategorie wurde in allen 3 Studien nicht erhoben.</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p>				
HPP: Hypophosphatasie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Sowohl für Asfotase alfa als auch für die Vergleichstherapie liegen Daten für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Atemfunktion vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Atemfunktion sind allerdings nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2). Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Trotz der fehlenden Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen wird aufgrund der besonderen Datenkonstellation davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

2.4.2 Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, liegen Ergebnisse eines Vergleichs von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung mit Daten zur Vergleichstherapie aus einer Studie auf Basis von Krankenakten vor. Aufgrund der vorliegenden besonderen Datenkonstellation ist es dennoch möglich Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Auf eine Bewertung einzelner Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien bzw. Endpunkte wird verzichtet (siehe Abschnitt 2.7.7.2). Auf Basis der verfügbaren Daten kann maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Nutzenbewertung relevante Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang A.2 sowie A.3 dargestellt.

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie bei Kleinkindern bis 5 Jahre mit perinatalem oder infantilem Krankheitsbeginn der Hypophosphatasie zusammen.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP)

Endpunktkategorie Endpunkt	Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-0110-10)		supportive Maßnahmen (ENB-011-10)		Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^a	
Mortalität					
Gesamtüberleben (primäre Analyse des pU) ^c					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	48	35 (72,9) 271 [155; 428]; [1; 7211]	– ^d ; < 0,001
Morbidität					
Atemfunktion					
		– ^e		– ^e	– ^e
Nebenwirkungen					
UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs					
		– ^f		nicht erhoben	–
<p>a. Gemessen ab Geburt bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung. Mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. ENB-011-10: Zensiert wurden Patientinnen und Patienten, die nicht verstorben waren (zum Zeitpunkt der letzten Datenextraktion: April 2013) oder deren Überlebensstatus unbekannt war (zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes).</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>c. Für die vergleichenden Analysen (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: Mai 2017) und ENB-010-10 (Datenschnitt: April 2017) und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patientinnen und Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen (N=78; siehe Abschnitt 2.3.4). In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 verstarb 1 Patient (9,1%), in der Studie ENB-010-10 verstarben 9 Patientinnen bzw. Patienten (13,0 %). Ein verstorbener Patient bzw. eine Patientin wurde somit vom pU nicht in die gepoolte Analyse eingeschlossen.</p> <p>d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da das entsprechende HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht sinnvoll interpretierbar ist (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1).</p> <p>e. Die vom pU vorgelegten vergleichenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2)</p> <p>f. Keine Analysen zum Vergleich von Asfotase alfa mit der Vergleichstherapie vorhanden</p> <p>HPP: Hypophosphatasie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Mortalität

Aus dem Vergleich der (gepoolten) 2 einarmigen Studien zu Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich bezogen auf die Zeit bis zum Versterben ab Geburt ein deutlicher

Unterschied zugunsten von Asfotase alfa (siehe auch Abbildung 5; für die Kaplan-Meier-Kurven getrennt nach Studien siehe Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4). Aufgrund maßgeblicher Störfaktoren ist die Größe des Gruppenunterschieds unklar.

Um potenziell verzerrende Faktoren zu adressieren, wird der beobachtete Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben mittels Sensitivitätsanalysen untersucht (siehe hierzu Abschnitt 2.4.3). Hierzu werden Sensitivitätsanalysen zu den 2 Faktoren (kalendarisches) Diagnosejahr sowie Lebensalter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mithilfe verschiedener Trennwerte betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1). Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp der Erkrankung liegen nicht vor. Für die Nutzenbewertung ausgewählte Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 2.4.3 dargestellt. Auf Basis dieser Analysen wird abgeleitet, dass der beobachtete Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben ausreichend groß ist, als dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist. Die Größe des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bleibt unklar.

Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber supportiven Maßnahmen.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitet.

Morbidität

- Atemfunktion

Für den Endpunkt Atemfunktion liegen keine verwertbaren Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, was auf den jeweils unterschiedlichen Untersuchungsgegenstand zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zur Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den vom ihm als relevant erachteten vergleichenden Analysen (einschließlich Sensitivitätsanalysen) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa für den Endpunkt Atemfunktion ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den 1-armigen Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-011-10 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zur Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine vergleichenden Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2), da die UEs nur in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 systematisch erfasst wurden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, wird mittels Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Gesamtüberleben überprüft, ob das Ergebnis der primären Analyse zu diesem Endpunkt robust bzw. abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss oder dem Diagnosejahr infragezustellen ist.

Folgende 3 potenziell verzerrende Faktoren sollten durch Sensitivitätsanalysen adressiert werden:

(kalendarischer) Zeitpunkt der Diagnose (Diagnosejahr)

Die Studien zu Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) wurden im Zeitraum 2008-2016 durchgeführt. Die Daten zum historischen Verlauf der Erkrankung aus der Studie auf Basis von Krankenakten stammen demgegenüber aus dem Zeitraum von 1970 bis 2011. Einflüsse durch eine über die Zeit geänderte Indikationsstellung oder eine veränderte medizinische Versorgung von Symptomen (optimierte Begleitbehandlung) sind denkbar und wahrscheinlich.

Lebensalters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

In den beiden Studien mit Asfotase alfa wurde für alle Patientinnen und Patienten das Überleben ab Studieneinschluss (Beginn der Behandlung mit Asfotase alfa) erhoben, während in der Studie auf Basis von Krankenakten das Überleben für die verstorbenen Patientinnen und Patienten ab Geburt betrachtet wurde. Das mediane Alter zu Studieneinschluss war in den gepoolten Asfotase alfa-Studien 66 Wochen bzw. 15 Monate (siehe Tabelle 9). In diesem Lebensalter (15 Monate) waren jedoch bereits ca. 65 % der Patientinnen und Patienten in der Studie auf Basis von Krankenakten verstorben (siehe Abbildung 4). Während also auf Basis der Krankenakten Kinder ab Geburt betrachtet wurden, untersuchen die beiden Studien zu Asfotase alfa das Überleben von Kindern, die bis zu dem bei Studieneinschluss erreichten Alter bereits überlebt hatten und nicht in den ersten Lebensmonaten verstorben sind. Somit besteht für die Ergebnisse auf Basis des vorgelegten Vergleichs ein Verzerrungspotenzial zugunsten von Asfotase alfa.

Phänotyp (perinatal / infantiler Krankheitsbeginn)

Patientinnen und Patienten mit perinatalem Krankheitsbeginn haben von allen an Hypophosphatasie Erkrankten das höchste Mortalitätsrisiko [38,42,43]. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit perinatalem Phänotyp in der Studie auf Basis von Krankenakten beträgt 29 %. Der Anteil an Patienten mit perinatalem Phänotyp in den Studien zu Asfotase alfa ist unklar (eigene Berechnung: mindestens 13,8 %; siehe Tabelle 9) und eine Ungleichverteilung somit möglich. Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Phänotyp (perinataler / infantiler Krankheitsbeginn) liegen im Dossier nicht vor (siehe auch Abschnitt 2.7.7.3.1).

Tabelle 13 zeigt die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Sensitivitätsanalysen. Die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 6 bis Abbildung 12) sind in Anhang A.3 dargestellt.

Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (Endpunkt: Gesamtüberleben) – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Diagnosejahr	Asfotase alfa ^a (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-010-10)		supportive Maßnahmen (ENB-011-10)		Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b	
Mortalität					
Sensitivitätsanalysen: kalendarisches Diagnosejahr					
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 1: in der Studie ENB-011-10 wurden Patientinnen und Patienten nach Diagnosejahr berücksichtigt</i>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]			
vor 1990			13	13 (100) 32 [1; 210]; k. A.	k. A.
1990-1999			14	10 (71,4) 268 [11; n. b.]; k. A.	k. A.
nach 2000			21	12 (57,1) 494 [170; n. b.]; [1; 4397]	– ^d ; < 0,001
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 2: in der Studie ENB-011-10 wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach dem Jahr 2005 diagnostiziert wurden</i>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	16	9 (56,3) 767 [159; n. b.]; [1; 2805]	– ^d ; < 0,001
Sensitivitätsanalysen: Alter bei Studieneinschluss					
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 3: in der Studie ENB-011-10 wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 38 Wochen^e überlebten</i>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	25	12 (48,0) n. e.; [268; 7211]	– ^d ; < 0,001
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 4: in den 1-armigen Studien mit Asfotase alfa wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen^f alt waren im Vergleich zu Patientinnen und Patienten in der Studie ENB-011-10, die mindestens 14 Tage^g überlebten</i>					
	41	8 (19,5) n. e.; [73; 2955]	36	23 (63,9) 400 [268; n. b.]; [28; 7211]	– ^d ; < 0,001

Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (Endpunkt: Gesamtüberleben) – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Diagnosejahr	Asfotase alfa ^a (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-010-10)		supportive Maßnahmen (ENB-011-10)		Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b	
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 5: in den 1-armigen Studien zu Asfotase alfa wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen^f alt waren im Vergleich zu Patientinnen und Patienten in der Studie ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen^e überlebten</i>					
	41	8 (19,5) n. e.; [73; 2955]	25	12 (48,0) n. e.; [268; 7211]	– ^d ; 0,039
Sensitivitätsanalysen: Alter bei Studieneinschluss und kalendarisches Diagnosejahr					
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 6: in der Studie auf Basis von Krankenakten wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 38 Wochen^e überlebten aufgeteilt nach Diagnosejahr</i>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]			
vor 1990			3	3 (100) 474 [295; 1123]; [295; 1123]	– ^d ; < 0,001
1990-1999			7	3 (42,9) n. e. [273; n. b.]; [273; 7211]	– ^d ; 0,019
nach 2000			15	6 (40,0) n. e. [371; n. b.]; [268; 4397]	– ^d ; 0,007
<i>Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse 7: in der Studie auf Basis von Krankenakten wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach dem Jahr 2005 diagnostiziert wurden und mindestens 38 Wochen^e überlebten</i>					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	11	4 (36,4) n. e.; [268; 2805]	– ^d ; 0,032

Tabelle 13: Sensitivitätsanalysen (Endpunkt: Gesamtüberleben) – non-RCT: Vergleich 1-armiger Studien mit Daten aus Krankenakten: Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Diagnosejahr	Asfotase alfa ^a (ENB-002-08/ENB-003-08 + ENB-010-10)		supportive Maßnahmen (ENB-011-10)		Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^b	
<p>a. Für die vergleichenden Analysen (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: Mai 2017) und ENB-010-10 (Datenschnitt: April 2017).</p> <p>b. Gemessen ab Geburt bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung. Mit Asfotase alfa behandelte Patientinnen und Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensuriert. ENB-011-10: Zensuriert wurden Patientinnen und Patienten, die nicht verstorben waren (zum Zeitpunkt der letzten Datenextraktion: April 2013) oder deren Überlebensstatus unbekannt war (zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes).</p> <p>c. p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da das entsprechende HR aus den Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht sinnvoll interpretierbar ist (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1).</p> <p>e. Begründung des pU für den gewählten Zeitpunkt in Modul 4 A: 38 Wochen entsprechen der medianen Überlebenszeit in der Studie auf Basis von Krankenakten, an anderen Stellen in Modul 4 A findet sich jedoch eine andere, inhaltlich falsche Begründung (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1). In den Studienunterlagen finden sich außerdem auch Auswertungen zum Zeitpunkt 27 Wochen. Diese zeigen vergleichbare Ergebnisse (N = 27, davon sind 14 Patientinnen und Patienten verstorben; p < 0,001).</p> <p>f. Begründung des pU für den gewählten Zeitpunkt: in der Studie auf Basis von Krankenakten schien das Sterberisiko bei Patientinnen und Patienten, die 72 Wochen und länger lebten, deutlich reduziert zu sein.</p> <p>g. Begründung des pU für den gewählten Zeitpunkt: in der Studie auf Basis von Krankenakten schien das Sterberisiko in den ersten 2 Wochen nach der Geburt am höchsten.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Sensitivitätsanalysen mit Berücksichtigung des kalendarischen Diagnosejahrs

Die Sensitivitätsanalyse 1 bildet für die Studie ENB-011-10 drei Gruppen ab, stratifiziert nach dem kalendarischen Diagnosejahr. Die höchste Mortalitätsrate zeigt sich bei Patientinnen und Patienten, die vor 1990 mit Hypophosphatasie diagnostiziert wurden. Es gab in dieser Teilpopulation keine Überlebenden. Bei Patientinnen und Patienten, deren Hypophosphatasie-Diagnose nach dem Jahr 2000 erfolgte, zeigte sich die niedrigste Mortalitätsrate (57,1 %). Die Sensitivitätsanalyse 2 bezieht sich auf das (kalendarische) Diagnosejahr zum Trennwert Diagnose nach 2005. Aus der Studie ENB-011-10 gehen hier 16 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein. Von diesen sind 56,3 % verstorben.

Die Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses des Diagnosejahrs zeigen jeweils einen Unterschied zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie (siehe auch

Abbildung 6 und Abbildung 7) und stellen das Ergebnis der primären Analyse somit nicht infrage.

Das Vorgehen unterscheidet sich insofern vom pU, der die Sensitivitätsanalyse zum Diagnosejahr ab 2005 nicht in seine Nutzenbewertung einschließt sowie die Diagnosezeiträume (< 1990, 1990 bis 1999 sowie \geq 2000) nicht separat betrachtet, sondern nur gemeinsam mit der Sensitivitätsanalyse zum Lebensalter bei Studieneinschluss (Trennwert 38 Wochen; Sensitivitätsanalyse 6).

Sensitivitätsanalysen mit Berücksichtigung des Lebensalters bei Studieneinschluss

Die Sensitivitätsanalyse 3 umfasst Patientinnen und Patienten der Studie ENB-011-10, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten. In der Sensitivitätsanalyse 4 werden die mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren. Aus der Studie ENB-011-10 werden hier zusätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 14 Tage überlebt haben. In der Sensitivitätsanalyse 5 werden (analog zu Sensitivitätsanalyse 3) Patientinnen und Patienten der Studie ENB-011-10 in die Auswertung einbezogen, die mindestens 38 Wochen überlebt haben und der Population unter einer Asfotase alfa-Behandlung gegenübergestellt (wie auch in Sensitivitätsanalyse 4), welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses maximal 72 Wochen alt waren.

Die Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses des Diagnosejahrs zeigen jeweils einen Unterschied zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie (siehe auch Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10) und stellen das Ergebnis der primären Analyse somit nicht infrage.

Das Vorgehen entspricht dem des Vorgehen des pU.

Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung: Lebensalter bei Studieneinschluss und kalendarisches Diagnosejahr)

In der Sensitivitätsanalyse 6 werden diejenigen Patientinnen und Patienten der Studie ENB-011-10 berücksichtigt, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten, zusätzlich getrennt nach kalendarischem Diagnosezeitraum (von 1990, 1990 bis 1999, nach 2000). Zwar nahm wie zu erwarten die Sterblichkeit im Zeitverlauf (über die Kalenderjahre) in der Studie ENB-011-10 deutlich ab, dennoch liegt sie in allen 3 Gruppen der Studie deutlich über der Mortalitätsrate in den gepoolten 1-armigen Asfotase alfa-Studien. Für die Sensitivitätsanalyse 7 wurden ebenfalls diejenigen Patientinnen und Patienten der Studie ENB-011-10 berücksichtigt, die mindestens 38 Wochen überlebten und der Diagnosezeitraum wurde gegenüber der Sensitivitätsanalyse 6 noch weiter eingeschränkt (nach 2005). Für diese Patientinnen und Patienten beträgt die Mortalitätsrate 36,4 % (4 der 11 Patientinnen und Patienten verstarben) und liegt somit immer noch über der Mortalitätsrate in den 1-armigen Asfotase alfa-Studien (11,5 %) (siehe auch Abbildung 12).

Diese Analysen (siehe auch Abbildung 11 und Abbildung 12) stellen das Ergebnis der primären Analyse somit nicht infrage.

Das Vorgehen unterscheidet sich insofern vom pU, der die Sensitivitätsanalyse 7 nicht in seine Nutzenbewertung einschließt.

Zusammenfassende Bewertung der Sensitivitätsanalysen (Endpunkt Gesamtüberleben)

Die Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung der Auswirkungen von Diagnosejahr und Alter der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss zeigen, dass das Ergebnis aus der primären Analyse bezogen auf die untersuchten Faktoren robust ist. In der Gesamtschau bestätigen die Sensitivitätsanalysen den ausreichend großen Unterschied zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie. Die Größe des Gruppenunterschieds ist zwar jeweils kleiner als in der primären Analyse, bleibt aber durchweg bestehen. Bei der Einschränkung der Population zur Untersuchung der Störfaktoren für den Vergleich Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen beträgt der geringste Unterschied in den Mortalitätsraten 19,5 % vs. 48,0 %. Unter Berücksichtigung dieser Sensitivitätsanalysen werden die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis der vorgelagten Evidenz für die Bewertung zum Zusatznutzens von Asfotase alfa zugrunde gelegt. Der beobachtete Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als ausreichend groß eingeschätzt, als dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Basierend auf den in Abschnitt 2.3 und 2.4 dargestellten Ergebnissen wird nachfolgend die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwertbare Daten ausschließlich für Kleinkinder (bis 5 Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) vor. Für Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab dem 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) legt der pU keine Daten vor. Für Kinder (ab 5 Jahren), Jugendliche und Erwachsene mit einem perinatalen, infantilen oder juvenilen Krankheitsbeginn legt der pU keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa vor. Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Asfotase alfa für diese Patientengruppen getrennt abgeleitet.

Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis zum 6. Lebensmonat)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie aufgrund der besonderen Datenkonstellation ein Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung gegenüber einer Studie auf Basis von Krankenakten herangezogen.

Geeignete Daten für Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen liegen entweder keine oder keine geeigneten Daten vor. Dennoch wird unter Berücksichtigung aller vom pU vorgelegten Daten davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Betroffenen mit einem Überlebensvorteil einhergeht. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (großer Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der nicht allein auf potenzielle Verzerrungen zurückzuführen ist) wird der Überlebensvorteil durch das Fehlen vergleichender Daten, insbesondere zum Schadenspotenzial, nicht infrage gestellt. Aufgrund der limitierten Evidenz für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Zur Größe des Unterschieds zwischen Asfotase alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in dieser Datenkonstellation keine Aussagen möglich, sodass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Kleinkinder (bis 5 Jahre) mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie und Kinder (ab 5 Jahren), Jugendliche sowie Erwachsene mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn

Da der pU für die weiteren Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet entweder keine Daten vorlegt (Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie) oder keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt (Kinder [ab 5 Jahren], Jugendliche sowie Erwachsene mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn), ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Tabelle 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b	Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) <ul style="list-style-type: none"> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Kleinkinder mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> Zusatznutzen nicht belegt
		Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat, ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Berücksichtigung der von ihm vorgelegten Evidenz (siehe Abschnitt 2.3.2) einen Zusatznutzen sowohl für Kleinkinder (erheblich) als auch für Kinder, Jugendliche und Erwachsene (beträchtlich) ableitet. Eine Wahrscheinlichkeit benennt er dabei nicht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für alle Patientinnen und Patienten (≤ 5 Jahre und > 5 Jahre), bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrundeliegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ENB-002-08 (einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08)

Alexion Europe. CTD section 2.7.3: summary of clinical efficacy; asfotase alfa in hypophosphatasia; study results [unveröffentlicht]. 2018.

Alexion Pharma. Extension study of enb-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009369-32.

Alexion Pharma. A multicenter, open-label study of the safety, tolerability and pharmacology of asfotase alfa in up to 10 severely affected patients with for the treatment of severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP) [online]. In: EU Clinical Trials Register. 07.08.2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007406-11/results>.

Alexion Pharma. A multicenter, open-label study of the safety, tolerability and pharmacology of asfotase alfa in up to 10 severely affected patients with for the treatment of severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 07.08.2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007406-11/results>.

Alexion Pharmaceuticals. Safety and efficacy study of asfotasealfa in severely affected infants with hypophosphatasia (HPP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744042>.

Alexion Pharmaceuticals. Extension study of protocol ENB-002-08 - study of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia (HPP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205152>.

Alexion Pharmaceuticals. Safety and efficacy study of asfotasealfa in severely affected infants with hypophosphatasia (HPP): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00744042>.

Alexion Pharmaceuticals. Extension study of protocol ENB-002-08: study of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia (HPP); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01205152>.

Alexion Pharmaceuticals. A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of ENB-0040 (enobia`s human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP): study ENB-002-08/ENB-003-08; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Enobia Canada Limited Partnership. A multicenter, open-label study of the safety, tolerability and pharmacology of ENB-0040 (enobia's human recombinant tissue non-specific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 6 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007406-11.

Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: the radiographic global impression of change scale. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5): 868-874.

Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 904-913.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 334-342.

Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 93-105.

ENB-010-10

Alexion Europe. CTD section 2.7.3: summary of clinical efficacy; asfotase alfa in hypophosphatasia; study results [unveröffentlicht]. 2018.

Alexion Pharma. An open-label, multicenter, multinational study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in infants and children ≤ 5 years of age with hypophosphatasia (HPP) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019850-42.

Alexion Pharmaceuticals. Open-label study of asfotase alfa in infants and children ≤ 5 years of age with hypophosphatasia (HPP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176266>.

Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multicenter, multinational study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of asfotase alfa (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in infants and children ≤ 5 years of age with hypophosphatasia (HPP): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.11.2017 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019850-42/results>.

Alexion Pharmaceuticals. Open-label study of asfotase alfa in infants and children ≤ 5 years of age with hypophosphatasia (HPP): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01176266>.

Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multicenter, multinational study of the safety, efficacy, and pharmacokinetics of asfotase alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in infants and children ≤ 5 years of age with hypophosphatasia (HPP): study ENB-010-10; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Hofmann CE, Harnatz P, Vockley J, Högler W, Nakayama H, Bishop N et al. Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7): 2735-2747.

Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: the radiographic global impression of change scale. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5): 868-874.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 334-342.

ENB-011-10

Alexion Europe. CTD section 2.7.3: summary of clinical efficacy; asfotase alfa in hypophosphatasia; study results [unveröffentlicht]. 2018.

Alexion Pharmaceuticals. A retrospective study of the natural history of patients with severe perinatal and infantile hypophosphatasia (HPP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419028>.

Alexion Pharmaceuticals. A retrospective study of the natural history of patients with severe perinatal and infantile hypophosphatasia (HPP): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01419028>.

Alexion Pharmaceuticals. A retrospective, non-interventional epidemiologic study of the natural history of patients with severe perinatal and infantile hypophosphatasia (HPP): study ENB-011-10; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Whyte MP, Leung E, Wilcox WR, Liese J, Argente J, Martos-Moreno GA et al. Natural history of perinatal and infantile hypophosphatasia: a retrospective study. *J Pediatr* 2019; 209: 116-124.e4.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 334-342.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt an, darunter diejenige Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA, der zusätzlich darauf hinweist, dass in der vorliegenden Indikation unter anderem Heilmittel (v. a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog 1, Hilfsmittel (orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein können. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit Hypophosphatasie in beiden Studienarmen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes adäquat behandelt werden. Ein ausschließlicher Placebovergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Symptomatische begleitende medikamentöse und nicht medikamentöse Therapien sind vollständig zu erfassen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC unter Berücksichtigung der zusätzlichen Hinweise des G-BA.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Asfotase alfa (gemäß empfohlener Dosierung [19]) als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Die Bewertung soll im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie BSC anhand patientenrelevanter, je nach Altersgruppe unterschiedlichen Endpunkten erfolgen.

Neben RCTs schließt der pU auch Studien eines niedrigeren Evidenzgrades (1-armige Interventionsstudien, Daten aus Patientenregistern sowie Studien auf Basis von Krankenakten) in seine Bewertung ein. Als Mindeststudiendauer gibt der pU 24 Wochen an.

Die Fragestellung und die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Wesentlichen sachgerecht.

Studientyp

Der pU schließt auch nicht vergleichende Studien in seine Bewertung ein. Er begründet dies damit, dass aufgrund des großen medizinischen Bedarfs, der Schwere der Erkrankung, des Mortalitätsrisikos, der Gefahr irreversibler Schäden, des teilweise jungen Alters der

Patientinnen und Patienten sowie der mangelnden Verfügbarkeit von Therapiealternativen zur Behandlung der Hypophosphatasie die meisten Studien ein 1-armiges Design aufwiesen.

Selbst wenn keine Daten zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist es erforderlich, Studien für die Vergleichstherapie zu identifizieren. Allein auf Basis nicht kontrollierter Studien ohne Vergleichsdaten lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.7.3.2 zu finden. Eine Einschätzung zur Patientenrelevanz wird jedoch nur vorgenommen, sofern verwertbare, vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Der pU identifiziert 2 Referenzen zu seiner von ihm eingeschlossenen Studie ENB-009-10 nicht mit seiner Suche für den direkten Vergleich. Die Vermutung ist, dass der pU das Suchergebnis der Recherche für den direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und die Suche nach weiteren Untersuchungen gemeinsam selektiert hat. Das stellt der pU allerdings im Dossier anders dar.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe zum Teil ohne Klammern dargestellt, wodurch diese nicht als zusammengesetzte Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System erkannt werden. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird der Registereintrag EudraCT 2008-007406-11 zu der Studie ENB-002-08 nicht durch seine Informationsbeschaffung gefunden.

Des Weiteren verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search und schränkt das Suchergebnis auf „Recruiting“ ein. Dadurch werden alle Studien, die im Studienregister als abgeschlossen gekennzeichnet sind, nicht gefunden. Als Folge sind auch nur 2 der 14 eingeschlossenen Registereinträge (siehe Studienpool direkter Vergleich, sowie weiter Untersuchungen) im Suchergebnis zum ICTRP Search Portal enthalten. Dies ist ein Hinweis darauf, dass ggf. noch mehr Einträge bzw. im Suchergebnis fehlen, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Asfotase alfa eine gemeinsame Suche in Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Der pU hat zwar keine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Hypophosphatasie durchgeführt; schließt aber seine eigenen Studien zum, wie von ihm benannten, natürlichen Verlauf für die Vergleichstherapie in seinen Studienpool ein. Das Vorgehen, keine systematische Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, ist nicht angemessen und kann zu einem inhaltlich unvollständigen Studienpool führen.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche zu Asfotase alfa

Zur Identifizierung relevanter Studien für die weiteren Untersuchungen hat der pU eine bibliografische Recherche zu Asfotase alfa durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Der pU hat in MEDLINE und Embase jeweils das Suchergebnis der Recherche für den direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien von dem Suchergebnis der Suche nach weiteren Untersuchungen zu Asfotase alfa abgezogen. Dadurch fehlen Publikationen im Suchergebnis für die weiteren Untersuchungen, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind (z. B. Whyte 2019 [44]). Ggf. hat der pU auch das Suchergebnis der Recherche für den direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien bereits nach Studien für weitere Untersuchungen selektiert. Das stellt der pU allerdings im Dossier anders dar.

Studienselektion

Hinsichtlich der Studienselektion ergeben sich Kritikpunkte. Der Ausschluss der Studie AA-HPP-405 aus der Studienliste des pU (Begründung des pU: Expanded Access Programm) sowie der Studie HPPJEAP-01 aus der Studienregistersuche (Begründung des pU: Population mit adulter Hypophosphatasie) ist nicht sachgerecht, bleibt jedoch für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.3.2.2).

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen zu Asfotase alfa ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Asfotase alfa durchgeführt.

Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche zu Asfotase alfa überprüft.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Hypophosphatasie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt, aber Studien zur Vergleichstherapie eingeschlossen, die er für relevant hält.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zur Vergleichstherapie zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical

Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt sowie eine Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) angewendet.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools (Studien zu Asfotase alfa bzw. zur Vergleichstherapie) wurden weitere, potenziell relevante Studien identifiziert. Da die Daten aus den zusätzlich identifizierten Studien allerdings die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie nicht ändern würden, bleibt die mangelhafte Informationsbeschaffung für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.3.2.2).

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, und 4.3.2.3.1) des Dossiers.

2.7.3.2.1 Relevanz der vom pU vorgelegten Studien

Der Studienpool des pU umfasst neben der RCT ENB-009-10 auch nicht randomisierte Studien, welche der pU im Dossierabschnitt „weitere Untersuchungen“ vorlegt. Es handelt sich dabei um 1-armige Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung (ENB-002-08/ENB-003-08, und ENB-010-10), 1 RCT zum Dosisvergleich mit einer Kontrollgruppe zum historischen Verlauf auf Basis von Krankenakten und anschließender 1-armiger Extension (ENB-006-09/ENB-008-10), Registerdaten (ALX-HPP-501), 1 beobachtende Längsschnittstudie (EmPATHY) sowie Studien zum historischen Verlauf auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s sowie ENB-011-10), siehe dazu auch Abschnitt 2.3.

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

Der vom pU vorgelegte Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung (ENB-002-08/ENB-003-08 sowie ENB-010-10) mit Daten zur Vergleichstherapie aus der Studie ENB-011-10 auf Basis von Krankenakten wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (ausreichend großer Gruppenunterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben) werden auf Basis der vom pU vorgelegten Daten Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie) getroffen. Zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.4.

Nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

Die vom pU vorgelegte RCT ENB-009-10 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Asfotase alfa Dosierung in beiden Interventionsarmen mit 2,1 bzw. 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche deutlich unter der gemäß Zulassung empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche liegt (zur Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 2.3.2). Weitere Angaben zum Design der Studie sind Anhang B zu entnehmen.

Zusätzlich zur RCT ENB-009-10 legt der pU Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen vor. Diese Daten sind nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung, zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.

2.7.3.2.2 Relevanz zusätzlich identifizierter Studien

Durch die Überprüfung der Recherche wurden weitere Studien identifiziert, welche für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant sind. Es handelt sich dabei um die beiden 1-armigen Studien AA-HPP-405 [3-5] und die HPPJEAP-01 [6-8] sowie Studien zur Vergleichstherapie ([9-11]). Die Relevanz der zusätzlich identifizierten Studien wird nachfolgend bezogen auf den für die Nutzenbewertung als relevant erachteten vom pU vorgelegten Vergleich für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie diskutiert.

Studien mit Asfotase alfa

Die vom pU selbst durchgeführte Studie **AA-HPP-405** führt der pU zwar in seiner Studienliste zu weiteren Untersuchungen auf, schließt sie allerdings mit der Begründung Studientyp (A5: Expanded Access Programm) aus seiner Bewertung aus. In diese Studie des pU wurden 23 Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Diagnose einer Hypophosphatasie mit perinatalen / infantilem (N = 12) oder juvenilem (N = 11) Krankheitsbeginn eingeschlossen – unabhängig von ihrem Alter bei Studienbeginn. Die Asfotase alfa-Dosierung betrug 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche und entsprach damit der Fachinformation. Gemäß den vom pU selbst gewählten Einschlusskriterien hinsichtlich des Studientyps (Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen), ist der Ausschlussgrund des pU nicht sachgerecht und die Studie hätte der pU folgerichtig in seinem Studienpool berücksichtigen müssen.

Darüber hinaus identifiziert der pU die japanische Studie **HPPJEAP-01** im Rahmen seiner Suche in Studienregistern. Der pU schließt diese nicht von ihm selbst durchgeführte japanische Studie allerdings aus seiner Bewertung aus, da sie gemäß pU Patientinnen und Patienten mit adultem Krankheitsbeginn der Hypophosphatasie enthält. Auch in diesen Fall ist die Selektion des pU nicht sachgerecht. In diese 1-armige, prospektive Studie wurden 13 Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten Hypophosphatasie – unabhängig vom Erkrankungsalter – eingeschlossen. Es handelte sich dabei um 6 Patientinnen und Patienten mit perinataler, 5 mit infantiler, 1 mit juveniler und 1 mit adulter Hypophosphatasie [8]. Die Asfotase alfa-Dosierung betrug 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche und entsprach damit der Fachinformation. Gemäß den Angaben in der Publikation hatten 10 von 13 Patientinnen und Patienten eine perinatale oder infantile Hypophosphatasie und waren zudem ≤ 5 Jahre alt, sodass ein Großteil der hier eingeschlossenen Population für den vom pU vorgelegten Vergleich potenziell relevant gewesen wäre.

Beurteilung der Relevanz der beiden Asfotase alfa-Studien für die Nutzenbewertung

Es handelt sich in beiden Fällen um 1-armige Studien zur Untersuchung der Asfotase alfa-Behandlung innerhalb der Zulassungspopulation. Allein auf Basis dieser 1-armigen Studien

kann jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden, da vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorliegen. Denkbar wäre allerdings, dass die Studien (oder Subpopulationen) in dem für die Nutzenbewertung als relevant erachteten Vergleich (für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie, siehe Abschnitt 2.4) zu berücksichtigen gewesen wären. Eine Betrachtung der verfügbaren Daten zeigt allerdings, dass sich die in diesen beiden Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten z. B. hinsichtlich Alter und Krankheitsschwere von den Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen Populationen unterschieden. Dies gilt insbesondere für die Studie AA-HPP-405, in der das mediane Alter bei Behandlungsbeginn 24,8 Jahre betrug. In beiden Studien ist zudem unter einer Asfotase alfa-Behandlung keine Patientin und kein Patient verstorben, sodass der beobachtete Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der für die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Bewertung maßgeblich war, durch die zusätzliche Betrachtung der beiden Studien nicht infrage gestellt werden kann.

Studien zum historischen Verlauf

Bei den zusätzlich identifizierten Studien zum historischen Verlauf, welche für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant sind, handelt es sich um Studien aus Kanada (N=15 [9]), Japan (N=52 [11]) und der Türkei (N=16 [10]). Auch für die Studien für die Vergleichstherapie wäre es denkbar, dass sie (oder Subpopulationen) in dem für die Nutzenbewertung als relevant erachteten Vergleich zu berücksichtigen gewesen wären. Allerdings entsprechen die Ergebnisse aus diesen Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben den Daten aus der Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-010) des pU: Auch in den zusätzlich identifizierten Publikationen für die Vergleichstherapie zeigt sich nämlich, dass insbesondere die schwer erkrankten Patientinnen und Patienten mit perinataler Hypophosphatasie [9-11] nahezu alle frühzeitig verstorben sind.

Zusammenfassende Bewertung der Vollständigkeitsprüfung

Der pU identifiziert nicht alle (gemäß seiner eigenen Fragestellung) relevanten Studien. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Daten aus den zusätzlich identifizierten Studien die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (bei den Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie) ändern würden. Daher bleibt die mangelhafte Informationsbeschaffung und Studienselektion für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

Für die Nutzenbewertung wurden keine RCTs, die Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet, eingeschlossen. Die vom pU eingeschlossene RCT ENB-009-10 wurde für die Nutzenbewertung aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung als nicht relevant erachtet (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Asfotase alfa herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Asfotase alfa herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Der pU legt einen Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien zu Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) mit Daten zur Vergleichstherapie aus einer Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) vor. Anhand dieses Vergleichs macht der pU Aussagen zum Zusatznutzen für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie. Dieser wird in der vorliegenden besonderen Datenkonstellation als relevant für die Nutzenbewertung erachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4). Die weiteren Ergebnisse aus weiteren Unterlagen, welche der pU vorlegt (ENB-006-09/ENB-008-10, ALX-HPP-502/ALX-HPP-502s, ALX-HPP-501 sowie EmPATHY), sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.7.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ von ihm eingeschlossenen Studien nach dem TREND(Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs)-Statement zu beurteilen [45]. Die angegebene Methodik ist für diesen Studientyp adäquat. Die Angaben des pU wurden – sofern notwendig – durch Informationen aus den Studienunterlagen ergänzt.

Studienpopulation

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulationen. Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika beschreiben die Studienpopulationen unzureichend. Insbesondere fehlen Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit perinataler Hypophosphatasie. Die Angaben des pU wurden durch Informationen aus den Studienunterlagen ergänzt. Zur Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit perinatalem Phänotyp wurde für alle Studien der dokumentierte Krankheitsbeginn gemäß

Studienunterlagen in utero verwendet, da „perinatal“ in der Studie ENB-011-10 auf diese Weise definiert wurde und entsprechende Daten für diese Studie vorlagen. Bei der Abschätzung wurden für die Asfotase alfa-Studien (N = 80) diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, welche gemäß den Studienunterlagen bereits Symptome in utero aufwiesen und damit sicher einen perinatalen Phänotyp aufwiesen (gemäß der Definition in der Studien ENB-011-10). Dies betrifft 11 von 80 in den beiden Asfotase alfa-Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (13,8 %).

Es finden sich in Tabelle 9 nur diejenigen Patientencharakteristika, die für die Bewertung als relevant erachtet werden. Für Studie ENB-011-10 (Studie mit Extraktion aus Krankenakten) liegen nicht zu allen Patientencharakteristika entsprechende Angaben vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass in den Studien die Mehrheit der Patientinnen und Patienten kaukasischer Herkunft war und es sich bei der Hypophosphatasie um eine genetische Erkrankung handelt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Daher gäbe es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Es lägen zudem keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen würden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.7.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzung zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.2 sowie Abschnitt 4.3.2.3.3 des Dossiers.

Da es sich bei den eingeschlossenen Studien um nicht kontrollierte 1-armige Studien handelt, geht der pU generell von einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus. Er gibt jedoch an, endpunktspezifische einzelne Aspekte, wie z. B. die adäquate Berichterstattung, zu bewerten. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf eine vollständige Bewertung aller Verzerrungsaspekte verzichtet und die Bewertung des pU nicht kommentiert. Es wurde aber geprüft, ob methodische Probleme vorlagen, die die Ergebnisse so stark verzerren können, dass diese nicht mehr für die Nutzenbewertung verwertbar waren. Wenn die Ergebnisse für die Nutzenbewertung verwertbar waren, ist aufgrund des Studiendesigns von einer geringen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen.

2.7.7.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.3 sowie 4.3.2.3.3.10.2) des Dossiers.

2.7.7.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für den Endpunkt zum Gesamtüberleben legt der pU für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 sowie ENB-011-10 jeweils die Anzahl an Todesfällen und die mediane Zeit bis zum Ereignis von Studienbeginn (Studien zu Asfotase alfa) bzw. Geburt (Studie zur Vergleichstherapie) aus Kaplan-Meier-Analysen vor. Für den vom pU durchgeführten Vergleich für die Population von Kleinkindern mit perinataler und infantiler Hyposphatasie betrachtet der pU auch für die Studien zu Asfotase alfa die Zeit bis zum Ereignis seit Geburt. Für den Unterschied zwischen den mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten und der Population für die Vergleichsgruppe auf Basis von Krankenakten verwendet der pU zusätzlich den p-Wert aus dem Log-Rank-Test. Die gepoolten Analysen (Zeit bis zum Ereignis seit Geburt) und der p-Wert aus dem Log-Rank-Test werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

In den Studienunterlagen liegen außerdem Hazard Ratios aus verschiedenen Cox-Proportional-Hazards-Modellen (siehe auch Abschnitt zu Sensitivitätsanalysen) mit p-Werten aus dem Wald-Test vor. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da in alle Cox-Modelle neben der 1. Variable Behandlung (Asfotase alfa / supportive Maßnahmen) auch die 2. Variable kalendarisches Diagnosejahr (für die Studie zur Vergleichstherapie) bzw. Kalenderjahr des Studieneinschlusses (für die 2 Studien zu Asfotase alfa) beinhalten. Da in dem vorliegenden Vergleich die Behandlung (1. Variable) maßgeblich durch die 2. Variable bestimmt ist, lassen sich die Effektschätzungen aus den Cox-Modellen nicht sinnvoll interpretieren. Dies zeigt sich auch in den unterschiedlichen Signifikanzaussagen zwischen den Kaplan-Meier-Analysen und den Cox-Modellen.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers, dass aufgrund der heterogenen Studiendesigns der klinischen Studien zur Bewertung von Asfotase alfa eine sinnvolle Durchführung von Metaanalysen nicht möglich sei. Es geht aus diesem Abschnitt nicht hervor, auf welche Studien er sich dabei bezieht.

Für den Vergleich der 2 einarmigen Studien zu Asfotase alfa mit der Studie auf Basis von Krankenakten legt der pU Auswertungen vor, in denen die 1-armigen Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt wurden. Es wurden diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllten und die finalen Datenschnitte der beiden Studien berücksichtigt (ENB-002-03/ENB-003-08: Datenschnitt Mai 2017; ENB-010-10: Datenschnitt April 2017). Das genaue Vorgehen zum

Zusammenfassen der Studien ist nicht beschrieben. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass der pU die beiden Studien auf Basis der individuellen Patientendaten zusammengefasst hat. Um eine Vergleichbarkeit gegenüber den Daten aus der Studie zur Vergleichstherapie auf Basis von Krankenakten zu ermöglichen, in welcher die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Geburt berechnet werden, berücksichtigt der pU auch bei den gepoolten Asfotase alfa-Studien den Zeitraum ab der Geburt bis zum Tod.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, verschiedene Sensitivitätsanalysen für den Vergleich der 2 gepoolten 1-armigen Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa mit der Studie ENB-011-10 zur Vergleichstherapie auf Basis von Krankenakten durchzuführen. Dabei handelt es sich um Kaplan-Meier-Analysen sowie Cox-Proportional-Hazards-Modelle, die die Faktoren 1) Alter bei Studieneinschluss sowie 2) den Zeitpunkt (Kalenderjahr) der Diagnose in der Studie zur Vergleichstherapie berücksichtigen. Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Phänotyps (perinatal / infantiler Krankheitsbeginn) liegen nicht vor, werden für die Nutzenbewertung allerdings als relevant erachtet, da die Patientinnen und Patienten mit perinatalem Krankheitsbeginn ein besonders hohes Sterberisiko aufweisen [38,42,43]. Vermutlich wird dieser Aspekt jedoch teilweise durch die vom pU vorgenommenen Einschränkungen in Bezug auf das Alter bei Studieneinschluss abgedeckt. Für die Nutzenbewertung werden nur die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet, da die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Atemfunktion als nicht verwertbar abgesehen werden (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2).

Sowohl zum Alter bei Studieneinschluss als auch zum Zeitpunkt des Diagnosejahrs legt der pU mehrere Sensitivitätsanalysen vor:

- 1) Für das Alter bei Studieneinschluss berücksichtigt der pU in einigen Sensitivitätsanalysen nur diejenigen Patientinnen und Patienten der Studie zur Vergleichstherapie, die mindestens 38 Wochen überlebten. Es liegen Widersprüche bei der Begründung des gewählten Trennwertes 38 Wochen innerhalb des vorliegenden Dossiers sowie im Abgleich mit dem ersten Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2015 [46-48] vor. In diesem Verfahren wurde im vom pU vorgelegten Dossier der Trennwert 38 Wochen damit begründet, dass die 38 Wochen dem medianen Alter bei Studieneinschluss für die mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten entsprechen. Dies war damals zutreffend, es wurde jedoch auch ein anderer Datenschnitt und damit eine andere Stichprobe (N = 37) für die gepoolten Analysen zu Asfotase alfa betrachtet. In dem nun für die vorliegende Bewertung vorgelegten Dossier greift der pU diese Begründung (38 Wochen = medianes Alter bei Studieneinschluss) dennoch an einer Stelle im Modul 4 A auf. In den vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten Auswertungen liegt das mediane Lebensalter bei Studieneinschluss der mit Asfotase alfa behandelten Patientenpopulation (N = 78) jedoch höher – nämlich bei etwa 66 Wochen. An anderen Stellen im Dossier begründet der pU den Trennwert 38 Wochen damit, dass das mediane Überleben in der Studie auf Basis von Krankenakten 38 Wochen beträgt.

Dies trifft zwar unter Berücksichtigung der medianen Zeit von Geburt bis zum Tod aus der Kaplan-Meier-Schätzung (270,5 Tage = 38,6 Wochen) etwa zu (siehe Tabelle 12 sowie Abbildung 4), allerdings bleibt letztendlich unklar, welches sein angestrebtes Vorgehen ist. Da die Sterberate der besonders schwer betroffenen Patientinnen und Patienten in den ersten 9 Lebensmonaten besonders hoch ist [9] und das aktuelle mediane Alter bei Studieneinschluss (66 Wochen) eine große Einschränkung darstellen würde, wird der vom pU gewählte Trennwert von 38 Wochen – unabhängig von seiner Begründung – für die Nutzenbewertung als inhaltlich adäquat angesehen.

Des Weiteren legt der pU eine Auswertung vor, für die er aus der Studie zur Vergleichstherapie nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 14 Tage überlebten. Dies begründet der pU damit, dass das Risiko zu versterben in der Studie auf Basis von Krankenakten in den ersten 2 Wochen am höchsten ist. Das ist unter Berücksichtigung der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 4) plausibel. In dieser Auswertung schränkt der pU zusätzlich die Population aus den 1-armigen Studien zu Asfotase alfa auf die Patientinnen und Patienten ein, die bei Studieneintritt maximal 72 Wochen alt waren, da das Sterberisiko der Patientinnen und Patienten in der Studie auf Basis von Krankenakten nach 72 Wochen deutlich reduziert war. Dies ist unter Berücksichtigung der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 3) plausibel und wird als eine inhaltlich adäquate Sensitivitätsanalyse angesehen.

- 2) Um den zeitlichen Unterschied zwischen Studienzeitpunkt in den 1-armigen Studien zu Asfotase alfa und Zeitpunkt der Diagnose in der Studie zur Vergleichstherapie zu berücksichtigen, führt der pU die vergleichenden Analysen separat nach kalendarischem Diagnosejahr in der Studie ENB-011-10 durch. Dabei unterscheidet er zwischen einer Diagnose vor 1990, 1990 bis 2000, nach 2000 sowie nach 2005. Die Analysen nach Diagnosejahr werden als inhaltlich sinnvoll angesehen, da sich die retrospektiven erhobenen Daten auf mehrere Dekaden beziehen (Geburtsjahr ab 1970) und daher davon auszugehen ist, dass sich in dieser Zeit sowohl die Diagnosstellung als auch die supportiven Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung verändert haben.

Gemäß pU wurden die Analysen im Zuge eines regelmäßigen Berichts an die Zulassungsbehörde durchgeführt [49]. Der pU hat daraus spezielle Analysen für das Dossier ausgewählt und legt die Ergebnisse als „weitere Subgruppenanalysen“ in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.10.2 des Dokuments vor. Eine Begründung für die Auswahl gibt der pU nicht an. Es finden sich in den Studienunterlagen weitere Sensitivitätsanalysen, die der pU in seinem Dossier nicht berücksichtigt (z. B. Beschränkung der Population in der Studie ENB-011-10 auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens 27 Wochen überlebt hatten bzw. nach dem Jahr 2005 diagnostiziert wurden). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden aus den Sensitivitätsanalysen diejenigen ausgewählt, die den beobachteten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Gesamtüberleben unter den oben genannten Faktoren inhaltlich und methodisch hinreichend abschätzbar machen (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.7.7.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Für die Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie legt der pU einen Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung mit Daten zur Vergleichstherapie aus einer Studie auf Basis von Krankenakten vor. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation wird auf Basis dieser Daten die Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen (siehe Abschnitt 2.4).

In die Bewertung werden allerdings nur solche Endpunkte eingeschlossen und in diesem Abschnitt kommentiert, für die vergleichende Analysen von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie vorliegen.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen
 - Studien ENB-002-08/ENB-003-08 sowie ENB-010-10: Das Überleben wurde erhoben als Zeit ab dem Beginn der Behandlung mit Asfotase alfa bis zum Tod. Der Endpunkt wurde über den gesamten Studienzeitraum überwacht.
 - Studie ENB-011-010: Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit ab der Geburt bis zum Tod. Die verfügbare Information wurde aus Krankenakten extrahiert.

Für die vergleichenden Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10. Um eine Vergleichbarkeit gegenüber den Daten aus der Studie zur Vergleichstherapie zu ermöglichen, in welcher die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Geburt berechnet werden, berücksichtigt der pU auch bei den gepoolten Asfotase alfa-Studien den Zeitraum ab der Geburt bis zum Tod (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1).

Morbidität

- Atemfunktion (Überleben ohne invasive Beatmung): eingeschlossen; der vom pU vorgelegte Vergleich ist jedoch nicht verwertbar
 - Studien ENB-002-08/ENB-003-08 sowie ENB-010-10: In beiden Studien wurde die Notwendigkeit und Art einer respiratorischen Unterstützung zu Studienbeginn sowie zu weiteren festgelegten Zeitpunkten im Studienverlauf dokumentiert. Die respiratorische Unterstützung konnte dabei invasive (Tracheostomie sowie Intubation) sowie nicht invasive (z. B. CPAP [Continuous Positive Airway Pressure], BiPAP [Biphasic Positive Airway Pressure]) Maßnahmen umfassen.
 - Studie ENB-011-010: Informationen über die Verwendung einer Atemunterstützung wurden den vorliegenden Krankenakten der Patientinnen und Patienten entnommen.

Der Endpunkt Atemfunktion wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich um eine schwere und für die Patientinnen und Patienten spürbare Symptomatik der Hypophosphatasie handelt. Die betroffenen Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie sind oft

nicht in der Lage, eigenständig zu atmen und können nur mithilfe von invasiven oder nicht invasiven mechanischen Beatmungsgeräte am Leben erhalten werden [38,50].

Um vergleichende Daten einer Asfotase alfa-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten legt der pU neben den Auswertungen auf Studienebene im Dossier vergleichende (Ereigniszeit)analysen für den Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung vor. Dabei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bei dem die Einzelkomponenten mechanische Beatmung (Tracheostomie oder Intubation) oder Tod als Ereignis gezählt wurden. Die Daten des pU sind allerdings für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend begründet.

Die Daten aus den 1-armigen Studien zu Asfotase alfa sind im Vergleich zu den Daten zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten aufgrund der unterschiedlichen Datenerhebung und Operationalisierung, die sich aus der unterschiedlichen Zielsetzung der Studien ergibt, nicht vergleichbar. In den Studien zu Asfotase alfa wurden Patientinnen und Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine invasive Beatmung erfolgte, aus den Analysen ausgeschlossen. Aus den Krankenakten wurden im Gegensatz dazu, die Ergebnisse aller Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 5 Lebensjahre eine invasive Beatmung erhalten haben, vollständig in die Analysen einbezogen. Für die Asfotase alfa-Studien wird daher die Frage untersucht, ob Patientinnen und Patienten, die zum Studieneinschluss noch nicht beatmet worden sind, auch unter Asfotase alfa keine Beatmung benötigen (Lebensalter bei Studieneinschluss: 66 Wochen). In der Studie zur Vergleichstherapie wird jedoch untersucht, ob die Patientinnen und Patienten jemals innerhalb der ersten 5 Lebensjahre invasiv beatmet wurden. Das Grundrisiko in den unterschiedlichen Gruppen des Vergleichs eine invasive Beatmung zu erhalten, ist demnach unterschiedlich, sodass die vom pU vorgelegte vergleichende Analyse aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsgegenstände nicht verwertbar ist.

- weitere Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität

Für weitere Endpunkte aus der Endpunktkategorie Morbidität legt der pU keine vergleichenden Analysen von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie vor. Auf eine Kommentierung der Endpunkte sowie Bewertung der Patientenrelevanz wird daher verzichtet.

Die für weitere Endpunkte vorgelegten Auswertungen der 1-armigen Studien mit Asfotase alfa-Behandlung im Zeitverlauf (Vorher-nachher-Vergleiche) sind – ohne vergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU keine vergleichenden Analysen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem ist auf Basis der vorgelegten Daten ersichtlich, dass ein großer Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Auf eine Kommentierung der Endpunkte sowie eine Auswahl spezifischer UEs wurde daher verzichtet. Die häufigen UEs, SUEs sowie Abbrüche wegen UEs aus den beiden 1-armigen Studien ENB-002-08/ENB-003-08 sowie ENB-010-10 werden ergänzend in Anhang A.4 dargestellt.

2.7.7.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.7.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 des Dossiers an, für die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-011-10 die in den Studien a priori definierten Subgruppenanalysen darzustellen. Der pU beschreibt für den Vergleich der gepoolten 1-armigen Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa mit der Studie ENB-011-10 zur Vergleichstherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und Atemfunktion „weitere Subgruppenanalysen“ darzustellen. Dabei handelt es jedoch um Sensitivitätsanalysen, die den Gruppenunterschied zu diesen Endpunkten bezüglich der Faktoren Alter bei Studieneinschluss sowie kalendarisches Diagnosejahr in der Studie auf Basis von Krankenakten untersuchen (siehe Abschnitt 2.7.7.3.1).

In den Studien selbst waren keine Subgruppenanalysen geplant. In den Studienunterlagen finden sich für die vergleichenden Analysen Ergebnisse zum Gesamtüberleben beispielsweise für das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Diese enthalten keine statistische Testung auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie Behandlungsgruppenunterschied. Auf die Darstellung dieser Ergebnisse wird für die vorliegende Nutzenbewertung verzichtet, da die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund des vorgelegten Vergleichs von 2 einarmigen Studien mit Daten aus einer Studie auf Basis von Krankenakten als nicht sinnvoll erachtet wird.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht seine Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm vorgelegten Studien mit Asfotase alfa (ENB-009-10, ALX-HPP-501, ENB-006-09/

ENB-008-10, EmPATHY, ENB-010-10 sowie ENB-002-08/ENB-003-08), die er für die Bewertung des Zusatznutzens und dessen Ausmaß für verschiedene Altersgruppen (Kleinkinder, Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene) heranzieht.

Da die Studien ENB-009-10, ALX-HPP-501, ENB-006-09/ENB-008-10 sowie EmPATHY nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3.2), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft dieser Daten nicht kommentiert.

Die beiden 1-armigen Studien mit Asfotase alfa (ENB-010-10 sowie ENB-002-08/ENB-003-08), ordnet der pU der Evidenzstufe II b (prospektive vergleichende Kohortenstudie) zu. Diese Einschätzung ist nicht sachgerecht. Es handelt sich jeweils um nicht vergleichende Studien, die entsprechend der Evidenzstufe IV [2] zuzuordnen sind.

Der pU schätzt die Studienqualität der beiden 1-armigen Studien als hoch ein und geht aufgrund des offenen, nicht randomisierten Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus. Bezogen auf den von ihm vorgelegten Vergleich der beiden 1-armigen Studien zu Asfotase alfa mit einer Studie zur Vergleichstherapie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) geht der pU insgesamt von einer hohen Aussagekraft der (vergleichenden) Ergebnisse aus. Eine konkrete Angabe zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens benennt der pU nicht.

Der Einschätzung des pU zur Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs, der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird nicht geteilt. Der vom pU vorgelegte Vergleich wird zwar aufgrund der besonderen Datenkonstellation für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.4). Die mit dem Vergleich einhergehende Aussagekraft wird jedoch als gering eingestuft.

Auf eine Kommentierung der Einschätzung des pU zur Validität der Endpunkte wird verzichtet, da neben dem direkt patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben keine, vergleichenden Auswertungen zu weiteren Endpunkten für die Nutzenbewertung vorliegen oder verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.7.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet den Zusatznutzen getrennt für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene im zugelassenen Anwendungsgebiet ab. Für die Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie zieht der pU die 1-armigen Asfotase alfa-Studien

ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 im Vergleich gegenüber einer Studie zur Vergleichstherapie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) heran. Für die Kinder und Jugendlichen berücksichtigt der pU die Studien ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 sowie ALX-HPP-501. Für erwachsene Patientinnen und Patienten zieht er die Ergebnisse der Studien EmPATHY, ENB-009-10 sowie ALX-HPP-501 heran. Während er für Kleinkinder zusammenfassend einen erheblichen Zusatznutzen ableitet, geht der pU für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene von einem beträchtlichen Zusatznutzen aus. Der pU bezieht sich dabei auf die in den Studien gesehenen, „klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität unter der Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)“. Der Vorgehensweise des pU wird nur teilweise gefolgt.

Die vom pU vorgelegte Evidenz für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Eine ausführliche Begründung ist Abschnitt 2.3.2 zu entnehmen. Auf eine Kommentierung der Angaben des pU wird daher verzichtet.

Der vom pU vorgelegte Vergleich von 2 einarmigen Studien zu Asfotase alfa mit einer Studie zur Vergleichstherapie auf Basis von Krankenakten, wird aufgrund der besonderen Datenkonstellation herangezogen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie abzuleiten. Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie finden sich in Abschnitt 2.4. Abweichend vom pU wird jedoch basierend auf diesen Daten für diese Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet (siehe Abschnitt 2.5).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Asfotase alfa eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU legt zwar in seinem Dossier, im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ mehrere Studien sowie umfangreiche Auswertungen vor, begründet dies allerdings in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.2 nicht weiter.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung verwertbaren Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.7.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Hypophosphatasie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Asfotase alfa [19]. Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt verschiedene Knochenmanifestationen, mit denen Hypophosphatasie assoziiert ist. Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an kausalen Behandlungsmöglichkeiten für Hypophosphatasie, da bisher verfügbare Optionen im Management der Erkrankung ausschließlich unterstützender Art seien.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Um die Zielpopulation zu ermitteln, identifiziert der pU mehrere nationale sowie internationale Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der Hypophosphatasie. Da ausschließlich die Publikation von Beck et al. (2009) [51] deutschlandspezifische Daten zur Inzidenz der Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter beinhaltet, zieht er diese für die Berechnungen heran. Mithilfe eines Modells berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

In das Modell gehen folgende Daten ein: Erstens verwendet der pU die demografischen Daten des Statistischen Bundesamtes zu den Geburtskohorten von 1946 bis 2015 [52]. Zweitens zieht er die periodischen Sterbetafeln für Deutschland (2013 / 2015) heran [53], da Mortalitätsraten spezifisch zu Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie fehlen. Drittens werden auf die so ermittelte Population die oben genannten Inzidenzraten der Publikation von Beck et al. (2009) [51] für Kinder unter einem Jahr bzw. für Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren übertragen.

Da in dem Modell lediglich demografische Daten zu den Geburtskohorten von 1946 bis 2015 verwendet werden, beträgt das maximale Alter 69 Jahre. Um auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die älter als 69 Jahre sind, skaliert der pU das Modellergebnis auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 [54]. Auf diese Weise berechnet er 1225 (527 bis 2569) Patientinnen und Patienten in Deutschland, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,7 % [54,55] ermittelt der pU 1074 (462 bis 2252) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es ist verständlich, dass der pU aufgrund der unzureichenden Daten zur deutschland-spezifischen Prävalenz ein eigenes Modell aufstellt. Die Annahmen in diesem Modell sind weitestgehend nachvollziehbar begründet. Insgesamt liegt die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation mit 1074 Patientinnen und Patienten in einer plausiblen Größenordnung. Es bestehen jedoch Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Wie der pU selbst beschreibt, werden für das Modell die allgemeinen Sterblichkeitsraten verwendet und damit implizit angenommen, dass es keine erhöhten Sterblichkeitsraten bei Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie gibt. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung, da die krankheitsspezifischen Sterblichkeitsraten höher sind als die allgemeinen.

Laut pU basiert die Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (462 bis 2252) auf den Konfidenzintervallen der Inzidenzraten in der Publikation von Beck et al. (2009) [51]. Im vom pU eingereichten Modell wird die Berechnung der GKV-Zielpopulation lediglich anhand des Punktschätzers dargestellt. Die zusätzlich im Dossier ausgewiesene Spanne ist daher ohne weitere Erläuterungen nicht nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da es sich bei Hypophosphatasie um eine Erbkrankheit handelt, geht der pU von einer konstanten Inzidenz- und Prävalenzrate aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Für die Teilpopulation der Kleinkinder mit perinataler und infantiler Hypophosphatasie ergibt sich ein Zusatznutzen. Für diese Teilpopulation sowie die Teilpopulation der Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie (jeweils bis zum Alter von 5 Jahren) zusammen gibt der pU auf Basis des oben beschriebenen Modells eine Anzahl von 17 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Asfotase alfa die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care

Als Best supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC

sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt daher die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Für Asfotase alfa liefert der pU Angaben zu den Jahrestherapiekosten für 3 verschiedene Altersgruppen (Kleinkinder: 0 bis 5 Jahre; Kinder und Jugendliche: 6 bis 17 Jahre; Erwachsene: ≥ 18 Jahre). Zusätzlich weist der pU die Jahrestherapiekosten auf Basis des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs gemäß Fachinformation [19] aus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Asfotase alfa entsprechen der Fachinformation [19]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Asfotase alfa entsprechen weitgehend der Fachinformation [19]. Der Verbrauch von Asfotase alfa richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen für die verschiedenen Altersgruppen gibt der pU sowohl ein Durchschnittsgewicht als auch eine Spanne aus den minimalen und maximalen Gewichten je Altersgruppe an. Die Angaben für die Altersgruppen der Kleinkinder sowie der Kinder und Jugendlichen basieren laut pU auf Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) der Jahre 2003 bis 2006 [56]. Für erwachsene Patientinnen und Patienten verweist der pU auf die Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [57].

Für den Verbrauch von Asfotase alfa bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 46,2 kg bzw. 72,9 kg macht der pU u. a. Angaben für ein Dosierungsschema von 3-mal wöchentlich 2 mg pro kg Körpergewicht. Laut Fachinformation [19] wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von über 40 kg jedoch lediglich ein Dosierungsschema von 6-mal wöchentlich 1 mg pro kg Körpergewicht empfohlen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Asfotase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder. Der pU gibt in Abschnitt 3.3.3 des Dossiers die abzuziehenden gesetzlichen Rabatte korrekt an. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er jedoch nur teilweise den Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Asfotase alfa keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformation [19] sind für die Injektion von Asfotase alfa sterile Einwegspritzen und Injektionsnadeln zu verwenden. Diese machen jedoch nur einen geringen Anteil an den Jahrestherapiekosten aus.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Asfotase alfa macht der pU Angaben zu den Jahrestherapiekosten für 3 verschiedene Altersgruppen sowie auf Basis des minimalen und maximalen Verbrauchs gemäß Fachinformation [19]. Aus diesen Angaben ergibt sich für die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient eine Spanne von 176 350,07 € bis 3 133 297,96 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die zusätzlich notwendigen Kosten für sterile Einwegspritzen und Injektionsnadeln.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Auf Basis eines multinationalen, nicht interventionellen Patientenregisters zum natürlichen Verlauf der Hypophosphatasie schätzt der pU einen Versorgungsanteil für Asfotase alfa von 23,7 % für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre bzw. von 18,7 % für erwachsene Patientinnen und Patienten [58,59]. Eine Prognose der Versorgungsanteile ist laut pU jedoch schwierig und mit Vorsicht zu interpretieren.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt liegt die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation mit 1074 Patientinnen und Patienten in einer plausiblen Größenordnung. Die Verwendung der allgemeinen Sterblichkeitsraten im Modell führt – wie der pU selbst angibt – potenziell zu einer Überschätzung. Die vom pU berechnete Spanne (462 bis 2252) ist jedoch ohne weitere Erläuterungen nicht nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Asfotase alfa ist die Spanne der Arzneimittelkosten, die sich aus den Angaben des pU zum Verbrauch und den verschiedenen Altersgruppen ergibt, in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b	Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) ▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Kleinkinder mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat, ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 16: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Asfotase alfa	Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	1074 (462 bis 2252)	Insgesamt liegt die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation mit 1074 Patientinnen und Patienten in einer plausiblen Größenordnung. Die Verwendung der allgemeinen Sterblichkeitsraten im Modell führt – wie der pU selbst angibt – potenziell zu einer Überschätzung. Die vom pU berechnete Spanne (462–2252) ist jedoch ohne weitere Erläuterungen nicht nachvollziehbar.
	Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP	17 ^b	
	Kleinkinder mit juveniler HPP		
	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP	1057	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Für die Teilpopulation der Kleinkinder mit perinataler und infantiler HPP ergibt sich ein Zusatznutzen. Für diese Teilpopulation sowie die Teilpopulation der Kleinkinder mit juveniler HPP (jeweils bis zum Alter von 5 Jahren) zusammen gibt der pU eine Anzahl von 17 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HPP: Hypophosphatasie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Asfotase alfa	Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist	176 350,07– 3 133 297,96 ^b	Die Arzneimittelkosten der sich aus den Angaben des pU ergebenden Spanne sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
BSC		patientenindividuell	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.
b. Spanne der Angaben des pU auf Basis von 3 verschiedenen Altersgruppen sowie dem minimalen und maximalen Verbrauch gemäß Fachinformation [19].
BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HPP: Hypophosphatasie;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Diagnostik

Die Fachinformation von Strensiq[®] enthält keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

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.

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahme

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

Strensiq® muss 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 gedacht und sollte nur einmal durchstoichen werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Überwachungsmaßnahmen

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

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

Interaktionen

Die Fachinformation von Strensiq® enthält keine besonderen Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

AA enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von AA 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 AA-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“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Alexion Pharmaceuticals. Expanded access program for asfotase alfa treatment for patients with infantile- or juvenile-onset hypophosphatasia (HPP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.03.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496689>.
4. Alexion Pharma International. An open-label, multicenter, expanded access program for asfotase alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) treatment for patients with infantile- or juvenile-onset hypophosphatasia (HPP) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000809-39.
5. Alexion Pharmaceuticals. An open-label, multicenter, expanded access program for asfotase alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) treatment for patients with infantile - or juvenile-onset hypophosphatasia (HPP): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 23.09.2018 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000809-39/results>.
6. HPP Study Group. A multicenter study of the safety and efficacy of asfotase alfa (ALXN1215) (human recombinant tissue nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in patients with hypophosphatasia (HPP) [online]. In: UMIN-CTR Clinical Trial. 02.09.2015 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017019.
7. Translational Research Center for Medical Innovation. Safety and efficacy of asfotase alfa in patients with hypophosphatasia (HPP) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.03.2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456038>.
8. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: results from a Japanese clinical trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87(1): 10-19.
9. 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: 73-78.

10. Saglam H, Erdöl S, Dorum S. Clinical and genetic findings of Turkish hypophosphatasia cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(3): 229-236.
11. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child* 2014; 99(3): 211-215.
12. Alexion Pharmaceuticals. Final clinical study report ENB-009-10. 2017.
13. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy study of asfotase alfa in adolescents and adults with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163149>.
14. Gospe SM 3rd, Santiago-Turla C, DeArmev SM, Cummings TJ, Kishnani PS, Bhatti MT. Ectopic ocular surface calcification in patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Cornea* 2019; 38(7): 896-900.
15. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019; 121: 149-162.
16. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallee M et al. Development and validation of a modified performance-oriented mobility assessment tool for assessing mobility in children with hypophosphatasia. *J Pediatr Rehabil Med* 2018; 11(3): 187-192.
17. Phillips D, Tomazos IC, Moseley S, L'Italien G, Gomes da Silva H, Lerma Lara S. Reliability and validity of the 6-minute walk test in hypophosphatasia. *JBMR Plus* 2019; 3(6): e10131.
18. E. U. Clinical Trials Register. A randomized, open-label, multicenter, multinational, dose-ranging, concurrent control study of the safety, efficacy, and pharmacokinetics of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in adolescents and adults with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001831-38/3rd>.
19. Alexion. Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung; 100 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Alexion Pharmaceuticals. Final clinical study report ENB-006-09/ENB-008-10. 2017.
21. ClinicalTrials.gov. Extension study of protocol ENB-006-09: study of asfotase alfa in children with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203826>.
22. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of asfotase alfa in juvenile patients with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952484>.

23. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: the radiographic global impression of change scale. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5): 868-874.
24. 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.
25. E. U. Clinical Trials Register. Extension study of protocol ENB-006-09 evaluating the long-term safety and efficacy of asfotase alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in children with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003153-42/3rd>.
26. E. U. Clinical Trials Register. A randomized, open-label, multicenter, multinational, dose-ranging, historical control study of the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in children with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001128-52/3rd>.
27. Alexion Pharmaceuticals. Clinical study report ALX-HPP-502. 2014.
28. Alexion Pharmaceuticals. Clinical study report ALX-HPP-502s. 2014.
29. ClinicalTrials.gov. Non-interventional substudy of ALX-HPP-502 to assess natural history of patients with juvenile-onset HPP who served as historical controls in ENB-006-09 [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235493>.
30. ClinicalTrials.gov. Evaluate and monitor physical performance of adults treated with asfotase alfa for hypophosphatasia (EmPATHY) [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03418389>.
31. Niemitz S, von Hehn U, Seefried L. 12-months clinical study report EmPATHY. 2019.
32. Alexion Pharmaceuticals. ALX-HPP-501 first progress report. 2017.
33. Alexion Pharmaceuticals. ALX-HPP-501 second progress report. 2018.
34. Alexion Pharmaceuticals. ALX-HPP-501 data tables, data download date: 03-jun-2019. 2019.
35. ClinicalTrials.gov. An observational, longitudinal, prospective, long-term registry of patients with hypophosphatasia (HPP) [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02306720>.
36. Müller D, Augustin M, Banik N, Baumann W, Bestehorn K, Kieschke J et al. Memorandum Register für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010; 72(11): 824-839.

37. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide; AHRQ publication no. 13(14)-EHC111; volume 1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-guide-3rd-edition_research.pdf.
38. Jakob F, Hofmann C, Gierschick H, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
39. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019; 11: 1-8.
40. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1-2): 4-17.
41. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000; 46(3): 132-139.
42. 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.
43. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J et al. Clinical aspects of hypophosphatasia: an update. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(2): 60-70.
44. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 93-105.
45. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
46. Alexion Pharma Germany. Asfotase alfa: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/505/>].
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Asfotase alfa: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 04.01.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf.
48. Alexion Europe. Asfotase alfa (Strensiq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.09.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/#tab/dossier>.

49. Alexion Europe. CTD section 2.7.3: summary of clinical efficacy; asfotase alfa in hypophosphatasia; study results [unveröffentlicht]. 2018.
50. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Genetics of bone biology and skeletal disease. London: Academic Press; 2013. S. 337-360.
51. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G et al. Hypophosphatasia. Klin Padiatr 2009; 221(4): 219-226.
52. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Zusammenfassende Übersichten; Eheschließungen, Geborene und Gestorbene; 1946 - 2015. 2016.
53. Statistisches Bundesamt. Allgemeine Sterbetafel 2013/2015: Ergebnisse der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. 2016.
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland: 83,0 Millionen zum Jahresende 2018 [online]. [Zugriff: 03.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/06/PD19_244_12411.html.
55. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen Gesetzliche Krankenversicherung. 2019.
56. 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.
57. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
58. Alexion Pharmaceuticals. Protocol ALX-HPP-501. 2016.
59. Alexion Pharmaceuticals. ALX-HPP-501: table 3; patient demographics; data download date: 03-jun-2019. 2019.

Anhang A – Weitere Ergebnisse für den Vergleich zu Kleinkindern mit perinataler und infantiler Hypophosphatasie

A.1 – Supportive Maßnahmen in den Studien

Tabelle 18: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) (mehreseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 48
Gesamtrate	31 (64,6)
Inhalative Sympathomimetika	8 (16,7)
Alkylierende Mittel	1 (2,1)
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	11 (22,9)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	3 (6,3)
Aminoglykosid-Antibiotika	1 (2,1)
Amphenicole	1 (2,1)
Antacida	4 (8,3)
Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga	1 (2,1)
Nebenschilddrüsenhormonantagonisten	2 (4,2)
Antiepileptika	5 (10,4)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	6 (12,5)
Anxiolytika	2 (4,2)
Mittel mit Wirkung auf die arterielle Gefäßmuskulatur	2 (4,2)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	1 (2,1)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	3 (6,3)
Blut und verwandte Produkte	3 (6,3)
Calcium	2 (4,2)
Kombinationen von Antibiotika	1 (2,1)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	6 (12,5)
Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	1 (2,1)
Mittel bei funktionellen Darmstörungen	1 (2,1)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit	1 (2,1)
Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva	3 (6,3)
High-ceiling-Diuretika	7 (14,6)
Hypnotika und Sedativa	2 (4,2)
Additiva zu i.v.-Lösungen	2 (4,2)
Immunglobuline	1 (2,1)
Immunstimulanzen	1 (2,1)
Immunsuppressiva	1 (2,1)
Eisen-haltige Zubereitungen	1 (2,1)
Low-ceiling-Diuretika, Thiazide	2 (4,2)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	1 (2,1)
Opioide	1 (2,1)
Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	4 (8,3)

Tabelle 18: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) (mehrseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Asfotase alfa N = 48	
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	1 (2,1)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	1 (2,1)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	2 (4,2)
Andere Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	2 (4,2)
Andere Mineralstoffe	2 (4,2)
Andere Vitaminpräparate, rein	9 (18,8)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	1 (2,1)
Nebenschilddrüsenhormone und Analoga	2 (4,2)
Kalium	1 (2,1)
Prokinetika	2 (4,2)
Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung	2 (4,2)
Schilddrüsenpräparate unkodiert	1 (2,1) 2 (4,2)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	2 (4,2)
<p>a. WHO-DD Version März 2010</p> <p>b. Medikationen und Therapien, welche bis zu einem Alter von 5 Jahren zur Behandlung einer HPP, HPP-bedingten Anzeichen und Symptomen, oder aufgrund respiratorischer Probleme eingenommen bzw. verabreicht wurden. Mehrfachnennungen derselben Wirkstoffklasse bzw. desselben Generikums wurden pro Patientin bzw. Patient nur 1-mal innerhalb der jeweiligen Wirkstoffklasse bzw. des Generikums gezählt.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; DD: Drug Dictionary; HPP: Hypophosphatasie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Tabelle 19: Art der Atmungsunterstützung – non-RCT, Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10): Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren

Kategorie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	N = 45^a
Patientinnen und Patienten die eine Atmungsunterstützung benötigten	29 (64,4)
Art der maximalen Unterstützung, welche für die Patientin bzw. den Patienten erforderlich war:	
invasive Beatmung	19 (42,2 ^b)
zusätzlicher Sauerstoff	9 (20,0 ^b)
CPAP	1 (2,2 ^b)
BiPAP	0 (0)
a. Daten zur Art der Atmungsunterstützung standen nur für 45 der eingeschlossenen 48 Patientinnen und Patienten zur Verfügung. b. eigene Berechnung BiPAP: Biphasic Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 20: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Gesamtrate	11 (100,0)
ACE-Hemmer, rein	1 (9,1)
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung	4 (36,4)
Inhalative Sympathomimetika	8 (72,7)
Mittel gegen Leishmaniasis und Trypanosomiasis	1 (9,1)
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	2 (18,2)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	1 (9,1)
Aminoglykosid-Antibiotika	4 (36,4)
Allgemeinanästhetika	9 (81,8)
Lokalanästhetika	4 (36,4)
Antacida	1 (9,1)
Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend	2 (18,2)
Antiarrhythmika, Klasse I und III	1 (9,1)
Antibiotika zur topischen Anwendung	5 (45,5)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	7 (63,6)
Antiepileptika	2 (18,2)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	1 (9,1)
Antimykotika zur topischen Anwendung	2 (18,2)
Glaukommittel und Miotika	1 (9,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	9 (81,8)
Antiinfektiva	5 (45,5)
Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination	1 (9,1)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	8 (72,7)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	4 (36,4)
Nematodenmittel	1 (9,1)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	5 (45,5)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	1 (9,1)
Antithrombotische Mittel	8 (72,7)
Anxiolytika	5 (45,5)
Ascorbinsäure (Vitamin C), inkl. Kombinationen	1 (9,1)
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	6 (54,5)
Bakterielle Impfstoffe	9 (81,8)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	10 (90,9)
Blut und verwandte Produkte	6 (54,5)
Calcium	5 (45,5)
Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside	4 (36,4)
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	2 (18,2)

Tabelle 20: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	7 (63,6)
Corticosteroide, rein	5 (45,5)
Antitussiva und Expektoranzien, Kombinationen	1 (9,1)
Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien	2 (18,2)
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	6 (54,5)
Direkt wirkende antivirale Mittel	4 (36,4)
Mittel bei funktionellen Darmstörungen	6 (54,5)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	7 (63,6)
Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen	4 (36,4)
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa	1 (9,1)
Emollientia und Hautschutzmittel	7 (63,6)
Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva	5 (45,5)
High-ceiling-Diuretika	5 (45,5)
Hypnotika und Sedativa	9 (81,8)
Hypothalamushormone	1 (9,1)
Additiva zu i.v.-Lösungen	5 (45,5)
I.V.-Lösungen	8 (72,7)
Immunglobuline	3 (27,3)
Säuglingsnahrung	5 (45,5)
Intestinale Antiphlogistika	1 (9,1)
Eisen-haltige Zubereitungen	6 (54,5)
Spüllösungen	4 (36,4)
Laxanzien	6 (54,5)
Low-ceiling-Diuretika, Thiazide	4 (36,4)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	6 (54,5)
Multivitamine, Kombinationen	6 (54,5)
Multivitamine, rein	2 (18,2)
Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel	5 (45,5)
Mydriatika und Zykloplegika	3 (27,3)
Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung	2 (18,2)
Opioide	7 (63,6)
Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	8 (72,7)
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	2 (18,2)
Andere Analgetika und Antipyretika	11 (100,0)

Tabelle 20: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Andere Antibiotika	5 (45,5)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	10 (90,9)
Andere Zubereitungen (Kombinationen) gegen Erkältungskrankheiten	1 (9,1)
Andere Dermatika	1 (9,1)
Andere Mineralstoffe	5 (45,5)
Andere Diätetika	1 (9,1)
Andere Otologika	2 (18,2)
Andere Vitaminpräparate, rein	1 (9,1)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	7 (63,6)
Andere Vitaminpräparate, Kombinationen	1 (9,1)
Parasympathomimetika	2 (18,2)
Kalium	5 (45,5)
Kalium sparende Mittel	2 (18,2)
Prokinetika	5 (45,5)
Chinolone	2 (18,2)
Stomatologika	3 (27,3)
Sulfonamide und Trimethoprim	6 (54,5)
Chirurgische Hilfsmittel	1 (9,1)
Hals- und Rachentherapeutika unkodiert	4 (36,4)
Virale Impfstoffe	9 (81,8)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	4 (36,4)
Vitamin-B-Komplex, inkl. Kombinationen	1 (9,1)
Vitamin B12 und Folsäure	1 (9,1)
Vitamin K und andere Hämostatika	2 (18,2)
Röntgenkontrastmittel, iod-haltig	1 (9,1)
<p>a. WHO-DD Version Juni 2010</p> <p>b. Begleitmedikation war jedwede eingenommene Medikation der Patientinnen und Patienten, welche in Überschneidung mit der Verabreichung der Studienmedikation auftrat. Eine Medikation mit unvollständigen Datumsangaben (Zuordnung, ob Vor- oder Begleitmedikation nicht möglich) wurde der Begleitmedikation zugeordnet. Mehrfachnennungen derselben Wirkstoffklasse bzw. desselben Generikums wurden pro Patienten bzw. Patient einmalig innerhalb der jeweiligen Wirkstoffklasse bzw. des Generikums gezählt.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; DD: Drug Dictionary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) (mehrseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Gesamtrate	69 (100,0)
Andere Analgetika und Antipyretika	59 (85,5)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	50 (72,5)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	48 (69,6)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	40 (58,0)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	36 (52,2)
Allgemeinanästhetika	34 (49,3)
Virale Impfstoffe	34 (49,3)
Hypnotika und Sedativa	32 (46,4)
Inhalative Sympathomimetika	31 (44,9)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	28 (40,6)
Opioide	27 (39,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	26 (37,7)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	26 (37,7)
Bakterielle Impfstoffe	25 (36,2)
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	25 (36,2)
Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva	24 (34,8)
Laxanzien	24 (34,8)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	23 (33,3)
High-ceiling-Diuretika	23 (33,3)
unkodiert	23 (33,3)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	22 (31,9)
I.V.-Lösungen	22 (31,9)
Corticosteroide, rein	21 (30,4)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	21 (30,4)
Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel	21 (30,4)
Andere Antibiotika	21 (30,4)
Antibiotika zur topischen Anwendung	20 (29,0)
Antimykotika zur topischen Anwendung	20 (29,0)
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	19 (27,5)
Immunglobuline	19 (27,5)
Andere Vitaminpräparate, rein	19 (27,5)
Mikrobielle Antidiarrhoika	18 (26,1)
Additiva zu i.v.-Lösungen	18 (26,1)
Eisen-haltige Zubereitungen	18 (26,1)
Emollientia und Hautschutzmittel	17 (24,6)

Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) (mehreseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Sulfonamide und Trimethoprim	17 (24,6)
Aminoglykosid-Antibiotika	16 (23,2)
Anxiolytika	16 (23,2)
Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	16 (23,2)
Lokalanästhetika	15 (21,7)
Antiinfektiva	15 (21,7)
Multivitamine, rein	15 (21,7)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	14 (20,3)
Antiepileptika	14 (20,3)
Kalium	14 (20,3)
Kardiotimulanzen, exkl. Herzglykoside	13 (18,8)
Mydriatika und Zykloplegika	13 (18,8)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	12 (17,4)
Mittel bei funktionellen Darmstörungen	12 (17,4)
Antithrombotische Mittel	11 (15,9)
Blut und verwandte Produkte	11 (15,9)
Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien	11 (15,9)
Low-ceiling-Diuretika, Thiazide	11 (15,9)
Andere Mineralstoffe	11 (15,9)
Andere Vitaminpräparate, Kombinationen	11 (15,9)
Migränemittel	10 (14,5)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	10 (14,5)
Direkt wirkende antivirale Mittel	10 (14,5)
Andere Ophthalmika	10 (14,5)
Chinolone	10 (14,5)
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung	9 (13,0)
Calcium	9 (13,0)
Prokinetika	8 (11,6)
Antiarrhythmika, Klasse I und III	7 (10,1)
Elektrolyte mit Kohlenhydraten	7 (10,1)
Spüllösungen	7 (10,1)
Antivarikosa	6 (8,7)
Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen	6 (8,7)
Multivitamine, Kombinationen	6 (8,7)
Andere Diätetika	6 (8,7)
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	5 (7,2)

Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) (mehrseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Parasympathomimetika	5 (7,2)
Stomatologika	5 (7,2)
Vitamin K und andere Hämostatika	5 (7,2)
Röntgenkontrastmittel, iod-haltig	5 (7,2)
Mittel gegen Amöbiasis und andere Protozoen-Erkrankungen	4 (5,8)
Corticosteroide, Kombinationen mit Antibiotika	4 (5,8)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	4 (5,8)
Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung	4 (5,8)
Schilddrüsenpräparate	4 (5,8)
ACE-Hemmer, rein	3 (4,3)
Nematodenmittel	3 (4,3)
Ascorbinsäure (Vitamin C), inkl. Kombinationen	3 (4,3)
Wundbehandlungsmittel	3 (4,3)
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	3 (4,3)
Säuglingsnahrung	3 (4,3)
Andere Zubereitungen (Kombinationen) gegen Erkältungskrankheiten	3 (4,3)
Hals- und Rachentherapeutika	3 (4,3)
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	2 (2,9)
Aknemittel zur topischen Anwendung	2 (2,9)
Nebenschilddrüsenhormonantagonisten	2 (2,9)
Antifibrinolytika	2 (2,9)
Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination	2 (2,9)
Antipsychotika	2 (2,9)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	2 (2,9)
Antitussiva und Expektoranzien, Kombinationen	2 (2,9)
Digestiva, inkl. Enzyme	2 (2,9)
Diuretika und Kalium sparende Mittel in Kombination	2 (2,9)
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa	2 (2,9)
Intestinale Adsorbentien	2 (2,9)
Low-ceiling-Diuretika, exkl. Thiazide	2 (2,9)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	2 (2,9)
Andere Antianämika	2 (2,9)
Andere Dermatika	2 (2,9)
Andere Urologika inkl. Spasmolytika	2 (2,9)
Kalium sparende Mittel	2 (2,9)
Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika	2 (2,9)

Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) (mehrseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung) ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Röntgenkontrastmittel, nicht iod-haltig	2 (2,9)
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	1 (1,4)
Antacida	1 (1,4)
Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend	1 (1,4)
Glaukommittel und Miotika	1 (1,4)
Gichtmittel	1 (1,4)
Antiphlogistika	1 (1,4)
Malariamittel	1 (1,4)
Antipsoriatika zur topischen Anwendung	1 (1,4)
Gallentherapie	1 (1,4)
Kapillarstabilisierende Mittel	1 (1,4)
Herzglykoside	1 (1,4)
Chemotherapeutika zur topischen Anwendung	1 (1,4)
Kombinationen von Antibiotika	1 (1,4)
Dekongestiva und Antiallergika	1 (1,4)
Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	1 (1,4)
Estrogene	1 (1,4)
Immunstimulanzien	1 (1,4)
Intestinale Antiinfektiva	1 (1,4)
Iodtherapie	1 (1,4)
Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie	1 (1,4)
Medizinische Verbände	1 (1,4)
Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung	1 (1,4)
Andere Antidiarrhoika	1 (1,4)
Andere Antihypertensiva	1 (1,4)
Andere Herzmittel	1 (1,4)
Andere Hämatologika	1 (1,4)
Andere Otologika	1 (1,4)
Chirurgische Hilfsmittel	1 (1,4)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	1 (1,4)
Bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren	1 (1,4)
Vitamin-B-Komplex, inkl. Kombinationen	1 (1,4)
Vitamin B12 und Folsäure	1 (1,4)

Tabelle 21: Begleitmedikation und Begleittherapie (alle ATC Wirkstoffklassen) – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10) (mehrseitige Tabelle)

WHO-DD (ATC Bezeichnung)^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
<p>a. WHO-DD Version August 2010</p> <p>b. Begleitmedikation war jedwede eingenommene Medikation der Patientinnen und Patienten, die zeitgleich zur Studienmedikation gegeben wurde. Eine Medikation mit unvollständigen Datumsangaben (Zuordnung, ob Vor- oder Begleitmedikation nicht möglich) wurde der Begleitmedikation zugeordnet. Mehrfachnennungen derselben Wirkstoffklasse bzw. desselben Generikums wurden pro Patienten bzw. Patient nur 1-mal innerhalb der jeweiligen Wirkstoffklasse bzw. des Generikums gezählt.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; DD: Drug Dictionary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

A.2 – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studienebene)

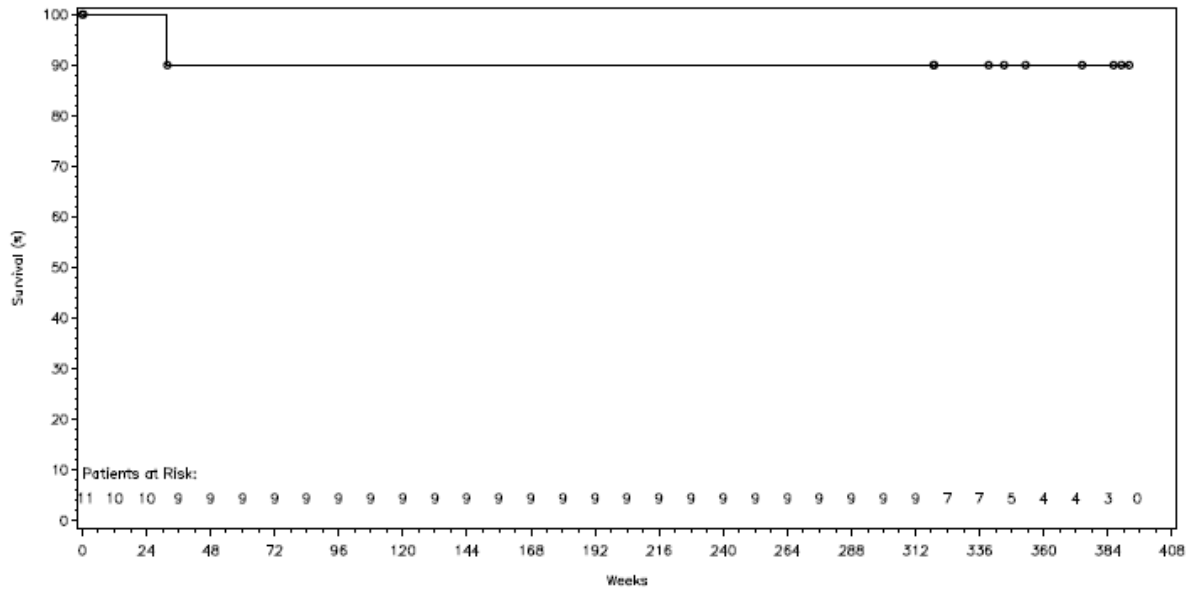


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-002-08/ENB-003-08)

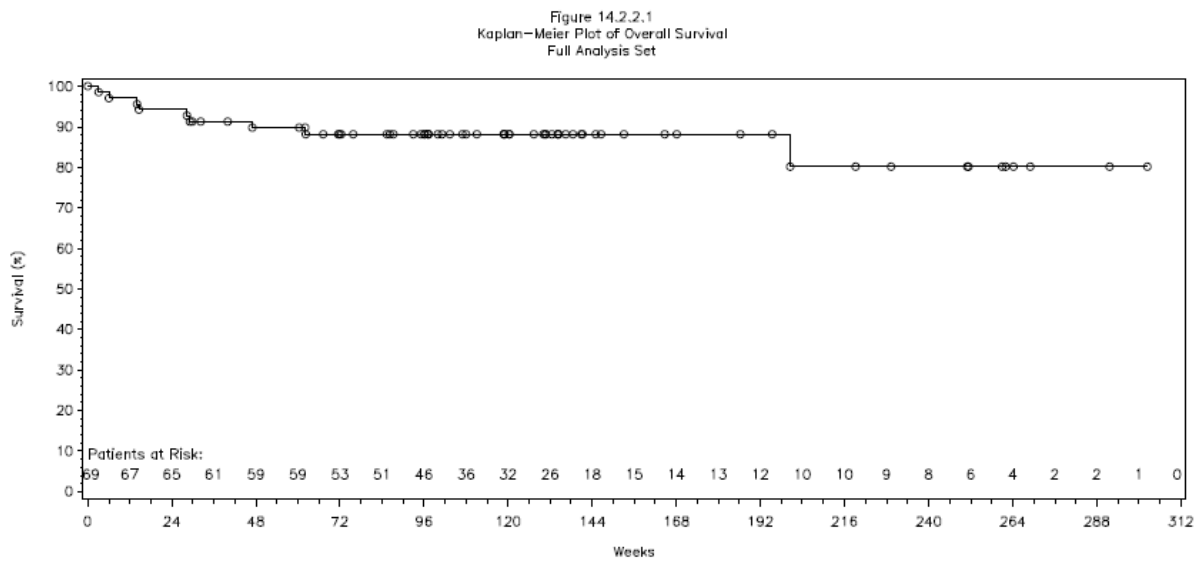


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-010-10)

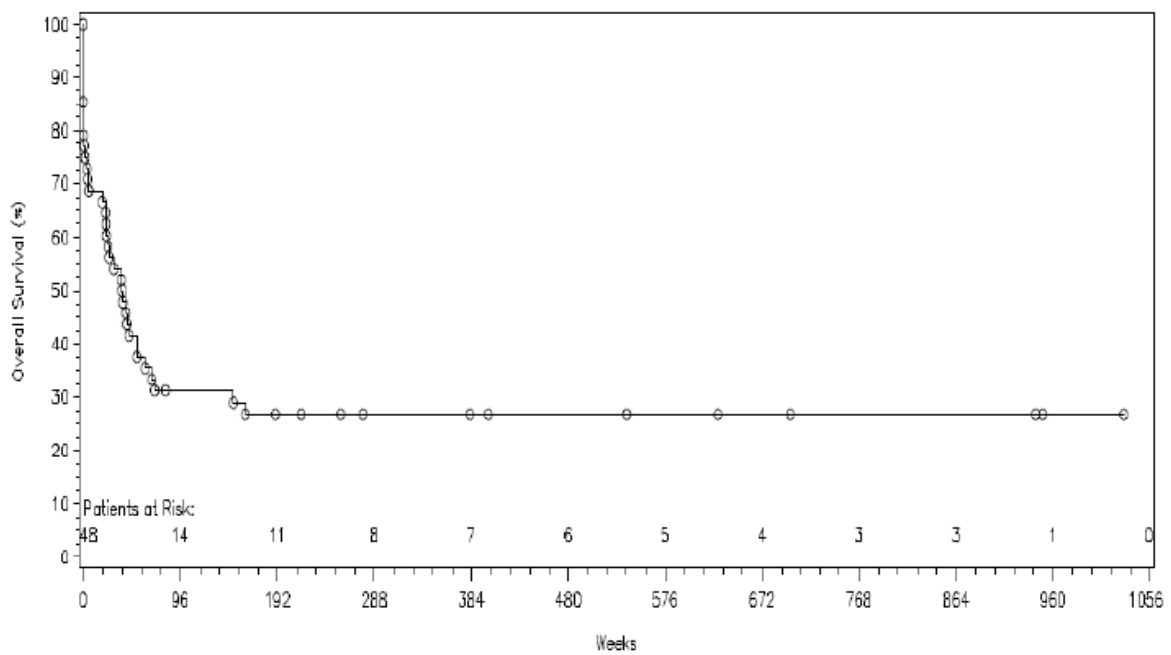


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-011-10)

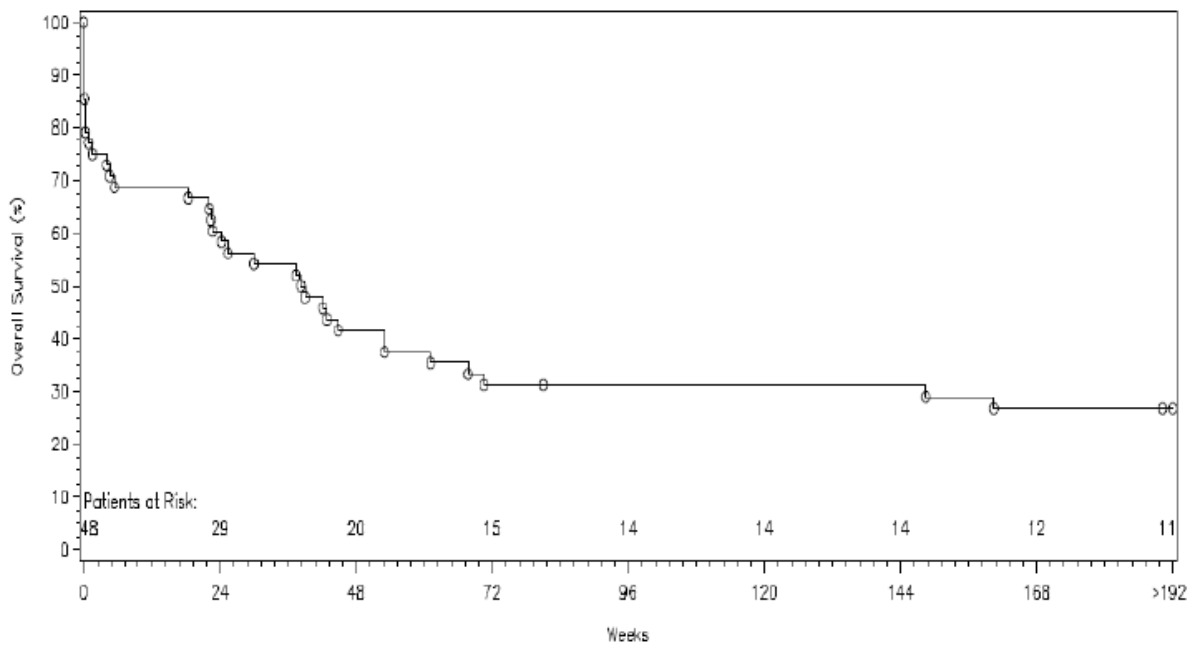


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Studie ENB-011-10),
Woche 1 bis 192

A.3 – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (vergleichende Analysen)

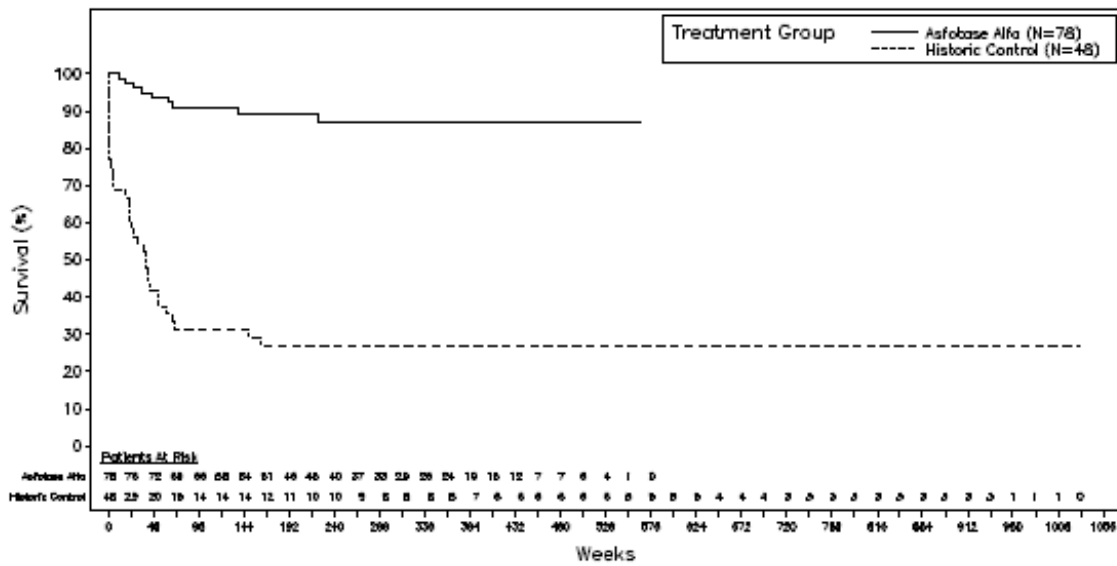


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben – vergleichende Analyse (primäre Analyse des pU)

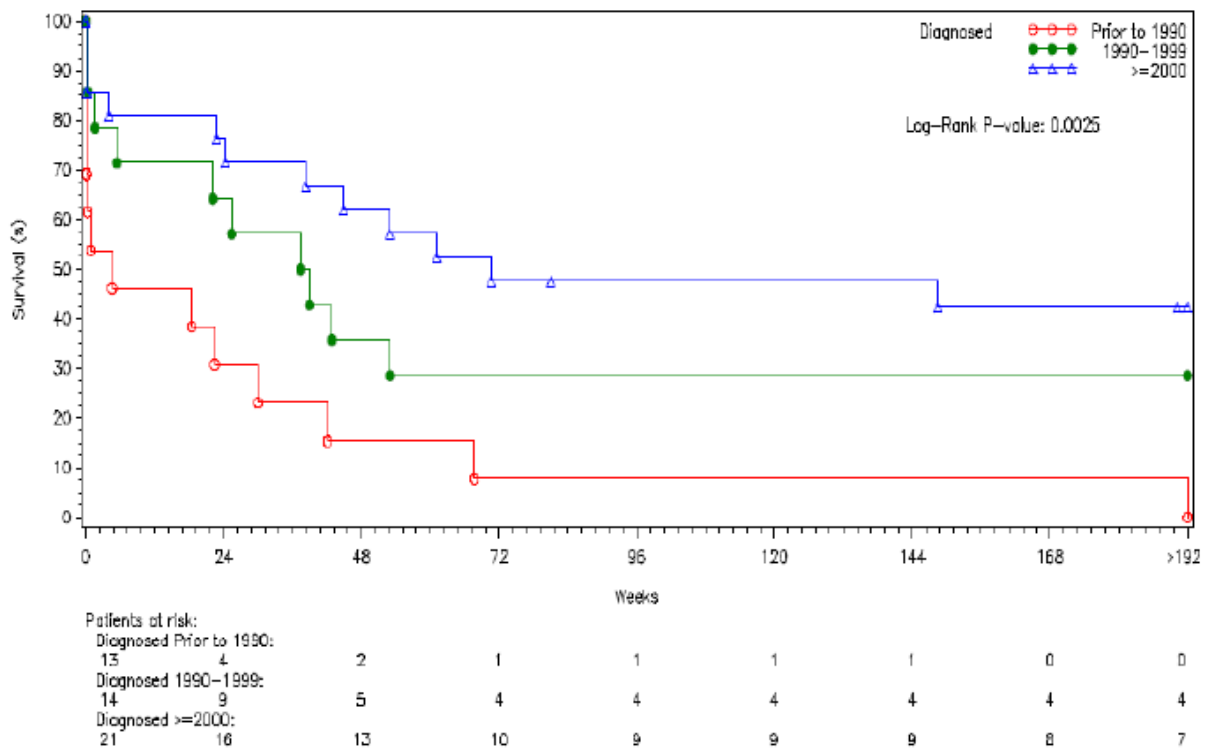


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie ENB-011-10 (Sensitivitätsanalyse 1), Patientinnen und Patienten nach Diagnosezeitraum < 1990, 1990–1990, ≥ 2000

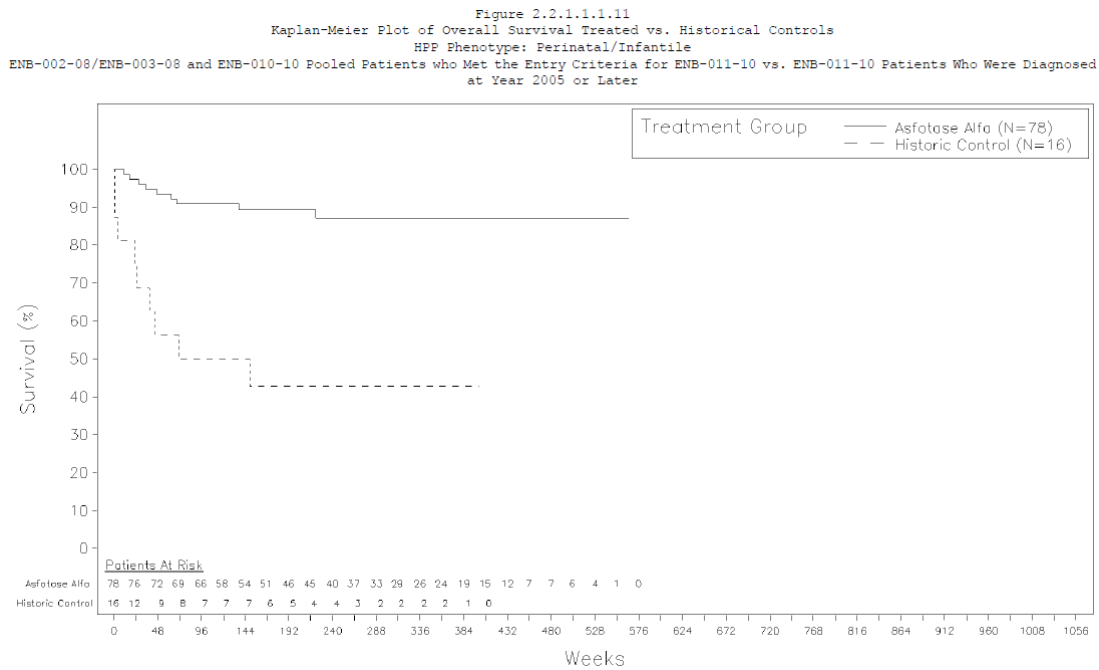


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2): für Studie ENB-011-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach 2005

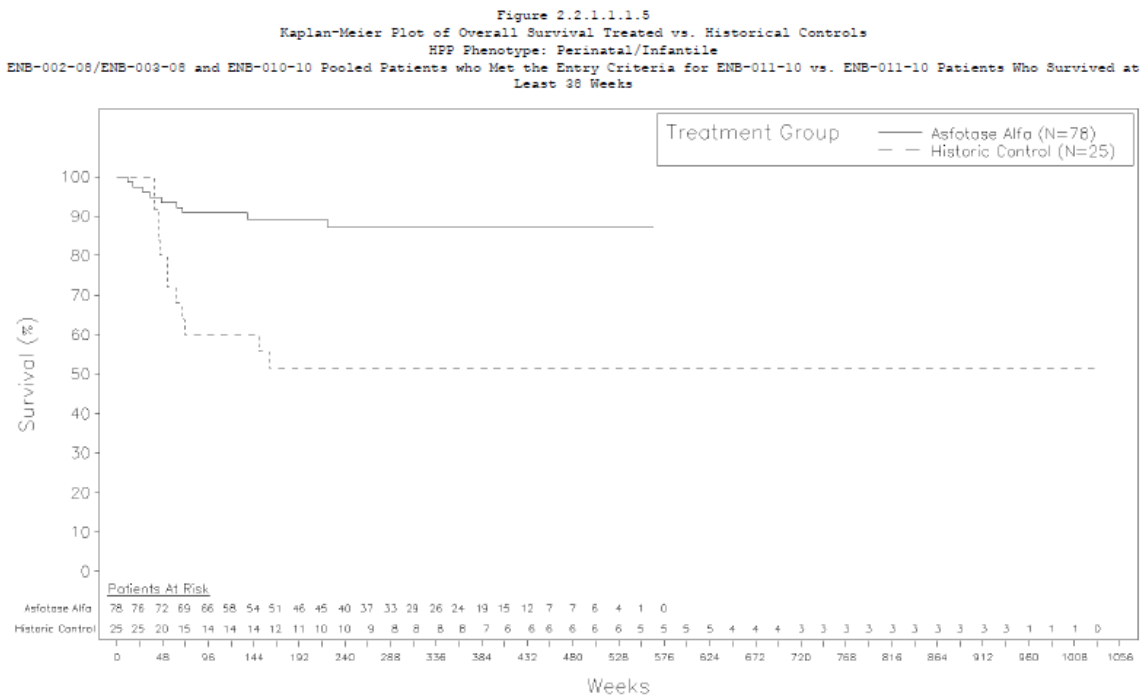


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Überleben von mindestens 38 Wochen

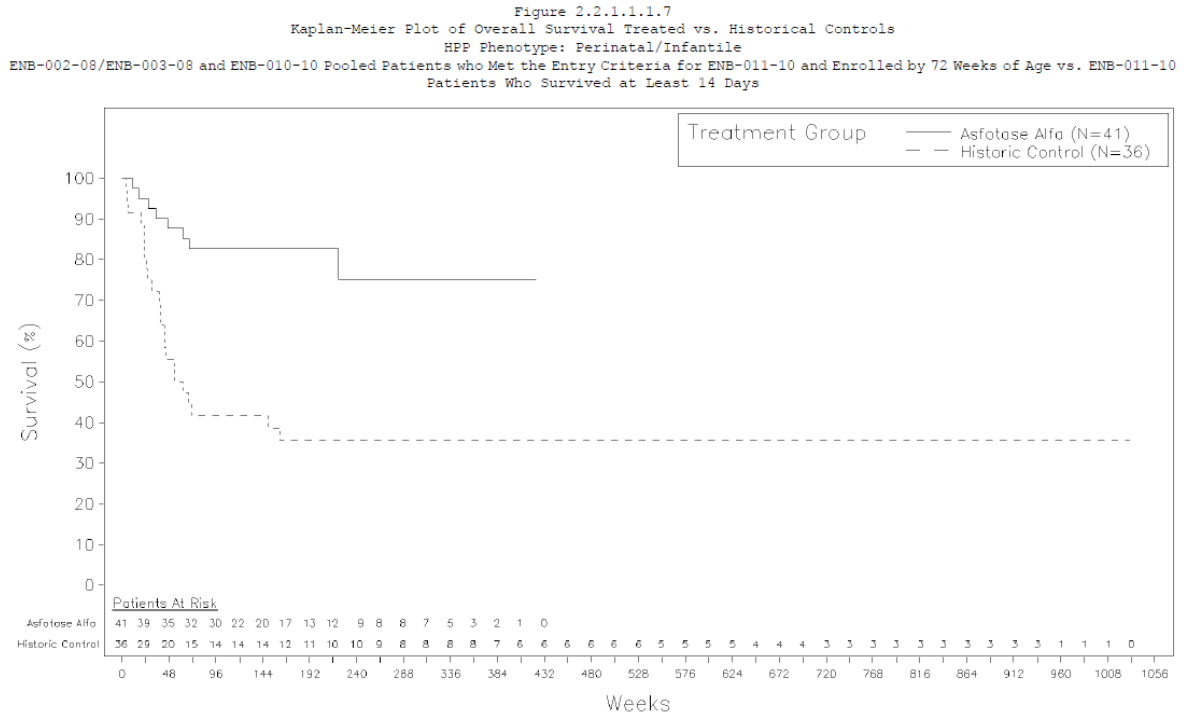


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 4): für Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von maximal 72 Wochen bei Studieneintritt; für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 14 Tagen

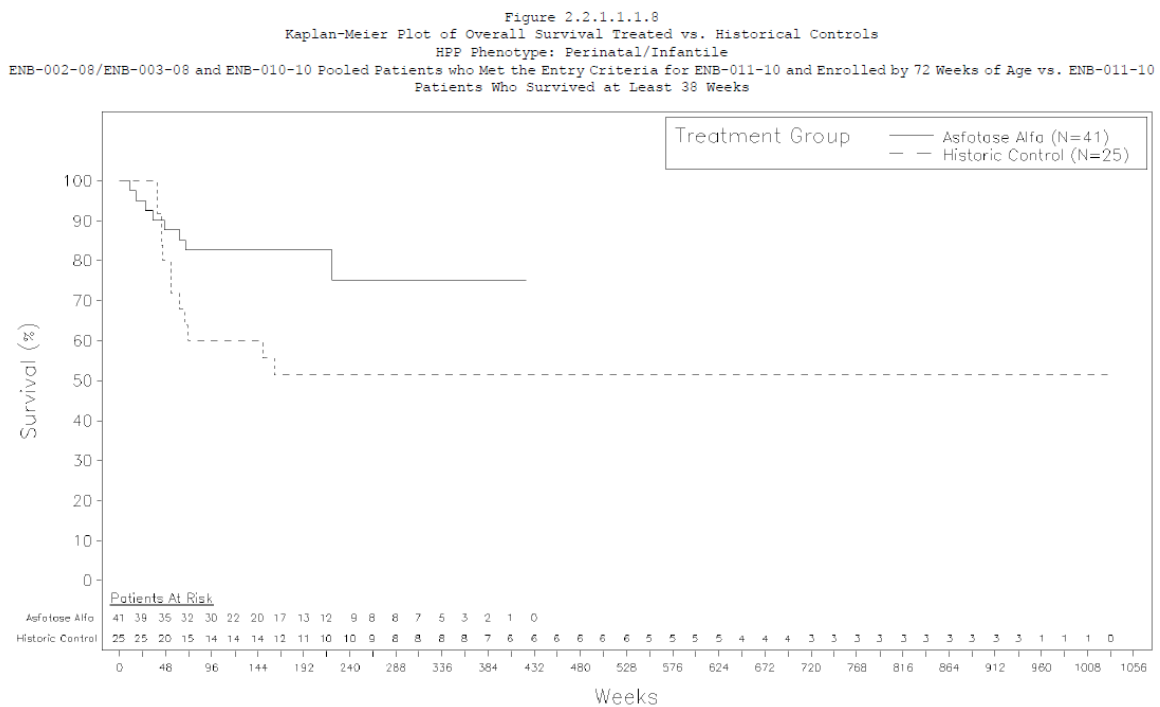


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 5): für Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von maximal 72 Wochen bei Studieneintritt; für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 38 Wochen

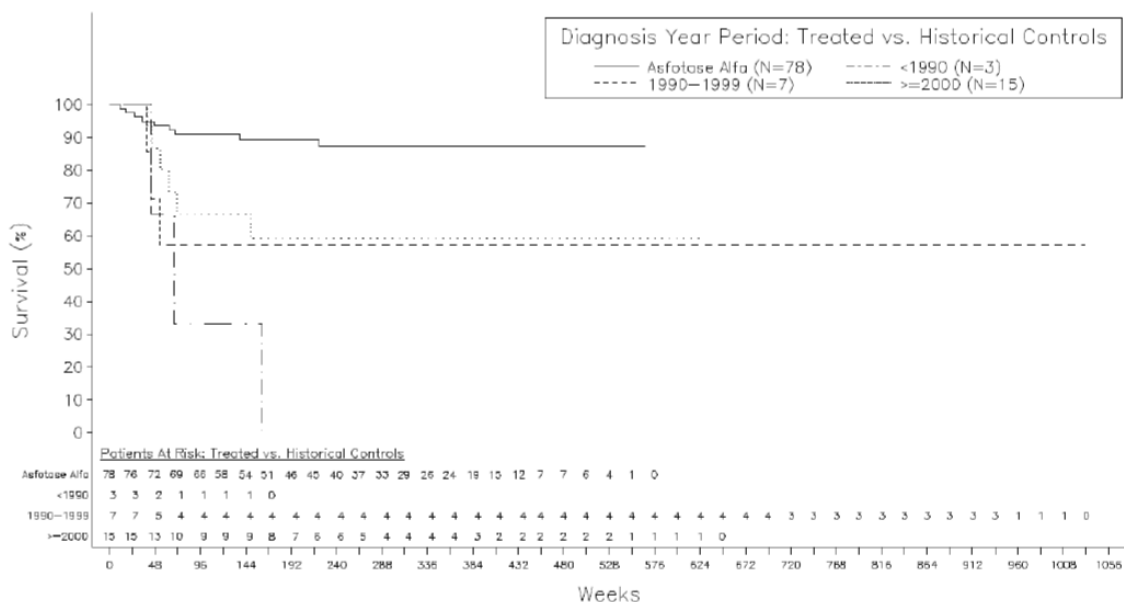


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 6): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem Überleben von mindestens 38 Wochen, jeweils nach Diagnosezeitraum < 1990, 1990–1990, ≥ 2000

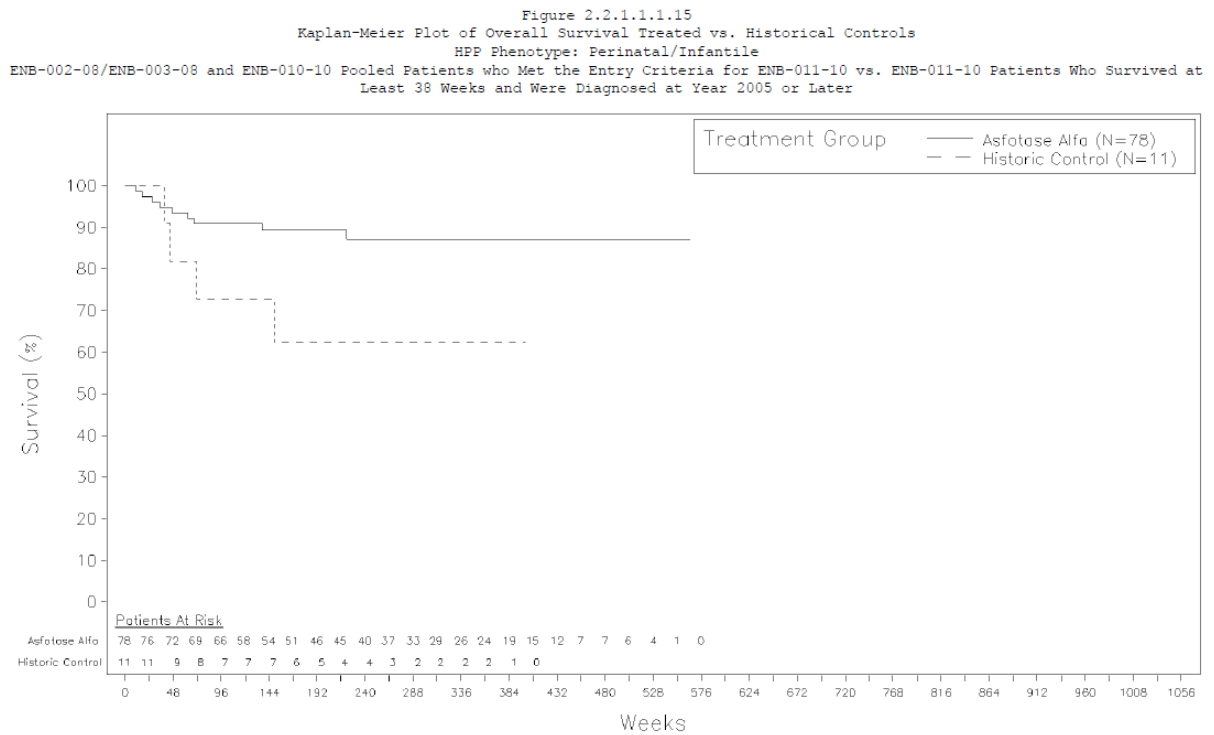


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 7): für Studie auf Basis von Krankenakten (ENB-011-10) Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach 2005 und einem Überleben von mindestens 38 Wochen

A.4 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

SOC^a PT^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Gesamtrate UEs	11 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (27,3)
Anaemie	2 (18,2)
Herzerkrankungen	4 (36,4)
Tachykardie	2 (18,2)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	7 (63,6)
kongenitale Verbiegung der langen Knochen	2 (18,2)
Kraniosynostosis	7 (63,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (54,5)
Augenerkrankungen	6 (54,5)
Konjunktivits	2 (18,2)
Papilloedem	3 (27,3)
Sehverschlechterung	2 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (81,8)
Obstipation	6 (54,5)
Karies	4 (36,4)
Diarrhoe	4 (36,4)
Flatulenz	2 (18,2)
Gingivitis	2 (18,2)
Magenentleerung gestoert	2 (18,2)
Uebelkeit	3 (27,3)
Stomatitis	2 (18,2)
Zahnverlust	4 (36,4)
Erbrechen	6 (54,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (100,0)
Ausschlag an der Katheterstelle	2 (18,2)
Erythem an der Injektionsstelle	5 (45,5)
Injektionsstelle Haematom	3 (27,3)
Hypertrophie an der Injektionsstelle	2 (18,2)
Knoetchen an der Injektionsstelle	2 (18,2)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (18,2)
Schwellung an der Injektionsstelle	2 (18,2)
Waerme an der Injektionsstelle	2 (18,2)
Reizbarkeit	4 (36,4)
Komplikation bedingt durch medizinisches Geruet	2 (18,2)
Schmerz	4 (36,4)

Tabelle 22: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Fieber	8 (72,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (18,2)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (36,4)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	2 (18,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (90,9)
akute Sinusitis	3 (27,3)
Bronchitits	2 (18,2)
Gastroenteritis	3 (27,3)
H1N1-Influenza	2 (18,2)
Grippe	3 (27,3)
Infektion der unteren Atemwege	2 (18,2)
Nasopharyngitis	4 (36,4)
Otitis externa	2 (18,2)
Otitis media	6 (54,5)
chronische Otitis media	2 (18,2)
Pharyngitis	3 (27,3)
Pneumonie	7 (63,6)
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	2 (18,2)
Rhinitis	2 (18,2)
Sinusitis	3 (27,3)
Tonsillitis	2 (18,2)
Zahnabszess	2 (18,2)
Tracheitis	3 (27,3)
Infektion der oberen Atemwege	8 (72,7)
Windpocken	2 (18,2)
Virusinfektion	4 (36,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	2 (18,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (90,9)
Kontusion	2 (18,2)
Sturz	2 (18,2)
Fraktur der Hand	2 (18,2)
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	3 (27,3)
Reaktion an der Untersuchungsstelle	2 (18,2)
Rippenfraktur	2 (18,2)
Hauteinriss	2 (18,2)
Tibiafraktur	2 (18,2)

Tabelle 22: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Asfotase alfa N = 11	
Untersuchungen	10 (90,9)
Haemoglobin erniedrigt	4 (36,4)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	3 (27,3)
Kalzium/Creatinin Quotient im Urin erhöht	3 (27,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (54,5)
Hypokalzämie	2 (18,2)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (54,5)
Schmerz in einer Extremität	4 (36,4)
Skoliose	2 (18,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (18,2)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (63,6)
Konvulsion	2 (18,2)
Kopfschmerz	5 (45,5)
intrakranieller Druck erhöht	2 (18,2)
Sprachstörung entwicklungsbedingt	2 (18,2)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (72,7)
Agitiertheit	2 (18,2)
Arzneimittelabhängigkeit	3 (27,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (36,4)
Hydronephrose	2 (18,2)
Nephrokalzinose	2 (18,2)
Nephrolithiasis	2 (18,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (81,8)
Husten	2 (18,2)
Hypoxie	2 (18,2)
Atemnot	3 (27,3)
restriktive Lungenerkrankung	2 (18,2)
allergische Rhinitis	3 (27,3)
Schlafapnoe-Syndrom	3 (27,3)
Giemen	3 (27,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (90,9)
überschießendes Granulationsgewebe	2 (18,2)
Ausschlag	4 (36,4)
Hautreizung	2 (18,2)
Urtikaria	2 (18,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4 (36,4)

Tabelle 22: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehrseitige Tabelle)

SOC^a PT^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Entfernung eines Zentralvenenkatheters	2 (18,2)
Entfernung einer Kanuele bei Tracheostomie	2 (18,2)
Gefaesserkrankungen	3 (27,3)
<p>a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 23: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Gesamtrate SUEs	10 (90,9)
Herzerkrankungen	1 (9,1)
Zyanose	1 (9,1)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	6 (54,5)
kongenitale Verbiegung der langen Knochen	1 (9,1)
Kraniosynostosis	6 (54,5)
Talipes	1 (9,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (9,1)
Schalleitungsschwerhoerigkeit	1 (9,1)
Augenerkrankungen	1 (9,1)
Papilloedem	1 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (27,3)
akute Postinjektionsreaktion	1 (9,1)
Komplikation bedingt durch medizinisches Geraet	2 (18,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)
chronische Hepatitis	1 (9,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (63,6)
bakterielle Tracheitis	1 (9,1)
Krupp infektiöes	1 (9,1)
Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (9,1)
H1N1-Influenza	1 (9,1)
Infektion der unteren Atemwege	1 (9,1)
Virusinfektion der unteren Luftwege	1 (9,1)
Pneumonie	4 (36,4)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	1 (9,1)
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	2 (18,2)
Sepsis	1 (9,1)
Septischer Schock	1 (9,1)
Tracheitis	1 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	1 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (27,3)
Lungenkollaps	1 (9,1)
Oberschenkelfraktur	1 (9,1)
Belastungsfraktur	1 (9,1)
Untersuchungen	4 (36,4)
Blutharnstoff erhoehrt	1 (9,1)

Tabelle 23: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Liquordruck	1 (9,1)
Untersuchung	1 (9,1)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (9,1)
Essstörung des Säuglingsalters oder der frühen Kindheit	1 (9,1)
Gewichtszunahme unzureichend	1 (9,1)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (9,1)
Skoliose	1 (9,1)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (27,3)
Konvulsion	2 (18,2)
intrakranieller Druck erhöht	2 (18,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (9,1)
Nephrolithiasis	1 (9,1)
Harnwegsobstruktion	1 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (63,6)
Erkrankung der Rachenmandeln	1 (9,1)
Apnoeattacke	1 (9,1)
Asthma	1 (9,1)
Hypoxie	2 (18,2)
obstruktive Atemwegserkrankung	1 (9,1)
Atemdepression	1 (9,1)
Atemnot	2 (18,2)
respiratorische Insuffizienz	1 (9,1)
restriktive Lungenerkrankung	2 (18,2)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (9,1)
Tonsillärerkrankung	1 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (9,1)
Urtikaria	1 (9,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (27,3)
Entfernung eines Zentralvenenkatheters	1 (9,1)
Entfernung einer Luftrohrenfistel	1 (9,1)
Entfernung einer Kanüle bei Tracheostomie	2 (18,2)
Gefäßerkrankungen	1 (9,1)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (9,1)

Tabelle 23: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa
(ENB-002-08/ENB-003-08) (mehrseitige Tabelle)

SOC^a PT^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 11
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	3 (27,3) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (9,1)
Schuettelfrost	1 (9,1)
Reizbarkeit	1 (9,1)
Fieber	1 (9,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (18,2)
Pneumonie	1 (9,1)
Septischer Schock	1 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (9,1)
Piloerektion	1 (9,1)
a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen	
b. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten handelte es sich ausschließlich um eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung von 4 Tagen.	
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 25: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10)
(mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Gesamtrate UEs	69 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (92,8)
Infektion der oberen Atemwege	19 (27,5)
Nasopharyngitis	18 (26,1)
Gastroenteritis	17 (24,6)
Atemwegsinfektion	16 (23,2)
Pneumonie	14 (20,3)
Ohreninfektion	13 (18,8)
Rhinitis	10 (14,5)
Bronchitis	9 (13,0)
Harnwegsinfektion	8 (11,6)
Grippe	7 (10,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (88,4)
Fieber	47 (68,1)
Erythem an der Injektionsstelle	33 (47,8)
Verfärbung an der Injektionsstelle	12 (17,4)
Verhärtung an der Injektionsstelle	11 (15,9)
Injektionsstelle Haematom	10 (14,5)
Schmerzen an der Injektionsstelle	8 (11,6)
Reaktion an der Injektionsstelle	8 (11,6)
Schwellung an der Injektionsstelle	7 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60 (87,0)
Zahnverlust	41 (59,4)
Erbrechen	31 (44,9)
Diarrhoe	20 (29,0)
Obstipation	16 (23,2)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	9 (13,0)
Abdominalschmerz	7 (10,1)
Karies	7 (10,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (68,1)
Husten	17 (24,6)
Dyspnoe	8 (11,6)
Atelektase	7 (10,1)
Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln	7 (10,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42 (60,9)
Kontusion	10 (14,5)

Tabelle 25: Häufige UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10)
(mehreseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Sturz	7 (10,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38 (55,1)
Ausschlag	11 (15,9)
Windeldermatitis	10 (14,5)
trockene Haut	8 (11,6)
Ekzem	7 (10,1)
Untersuchungen	33 (47,8)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	7 (10,1)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	32 (46,4)
Kraniosynostosis	19 (27,5)
Stoffwechsel- und Ernährungstoerungen	31 (44,9)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (44,9)
Kopfschmerz	10 (14,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	30 (43,5)
Schmerz im einer Extremitaet	11 (15,9)
Augenerkrankungen	27 (39,1)
Konjunktivits	8 (11,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (27,5)
Anaemie	9 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (21,7)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (15,9)
Herzerkrankungen	10 (14,5)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (14,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (13,0)
Gefaesserkrankungen	9 (13,0)
a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen	
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 26: Häufige SUEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10)

SOC^a PT^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Gesamtrate SUEs	50 (72,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (31,9)
Pneumonie	8 (11,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (29,0)
Atemerkrankung	4 (5,8)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	17 (24,6)
Kraniosynostosis	13 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (21,7)
Untersuchungen	10 (14,5)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	4 (5,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (11,6)
Fieber	6 (8,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (11,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (11,6)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	4 (5,8)
Herzerkrankungen	7 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (10,1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (7,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4 (5,8)
a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – non-RCT, 1-armige Studie mit Asfotase alfa (ENB-010-10)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Asfotase alfa N = 69
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	7 (10,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,3)
Pneumonie	2 (2,9)
Rhinitis	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,9)
respiratorische Insuffizienz	2 (2,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)
Anaemie	1 (1,4)
Herzkrankungen	1 (1,4)
Herz- und Atemstillstand	1 (1,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (1,4)
Hypophosphatasie	1 (1,4)
Untersuchungen	1 (1,4)
neurologischer Untersuchungsbefund anomal	1 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,4)
Hypoglykämie	1 (1,4)
metabolische Azidose	1 (1,4)
Gefäßerkrankungen	1 (1,4)
Hypotonie	1 (1,4)
a. MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen	
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Anhang B – Studien- und Interventionscharakteristika der nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen RCT

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ENB-009-10 ^b	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 13 und ≤ 65 Jahre mit dokumentierter Diagnose einer HPP ^c Alter randomisierter Patientinnen und Patienten bei Symptombeginn: ▪ infantil (< 6 Monate): N = 4 ▪ juvenil (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre): N = 14 ▪ adult (≥ 18 Jahre): N = 1	randomisierte Behandlungsphase, insgesamt N = 19: ▪ Asfotase alfa 0,3 mg/kg/Tag (N = 7) ▪ Asfotase alfa 0,5 mg/kg/Tag (N = 6) ▪ keine Asfotase alfa Behandlung (N = 6) nachfolgend für alle Patientinnen und Patienten nicht randomisierte, nicht kontrollierte Extensionsphase: ▪ Asfotase alfa 0,5 mg/kg/Tag → 1 mg/kg 6-mal/ Woche (N = 19)	▪ Screening: 7 Wochen ▪ Behandlung: ▫ randomisierte Behandlungsphase: 24 Wochen ▫ nachfolgende Extensionsphase: bis zum Ende der Studie, für bis zu 288 Wochen ^d ▪ Beobachtung: endpunktspezifisch bis zum Studienende	3 Studienzentren in Kanada, USA 06/2010–06/2016	primär: ▪ Änderung der Plasmakonzentration von anorganischem Pyrophosphat (PPI) und Pyridoxal-5'- Phosphat (PLP) zu Woche 24 sekundär: ▪ Morbidität (z. B. 6MWT) ▪ UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. Zum ursprünglichen Prüfplan wurden 7 Amendments erstellt, diese beinhalten umfangreiche Änderungen während des Studienzeitraums bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierung, Studiendauer und Studienendpunkte.</p> <p>c. HPP-Diagnose mit folgenden Merkmalen: Serum-ALP unter dem alters-angepassten Normalniveau, Plasma-PLP mindestens 2-mal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts (mindestens 1 Woche vor Bestimmung keine Verabreichung von Vitamin B6) und Evidenz von Osteopenie oder Osteomalazie auf skelettalen Röntgenbildern. Bei den Patientinnen und Patienten musste mithilfe von Knochenbiopsien eine Osteomalazie mit einem MLT-Z-Score von + 2 oder mehr nachgewiesen worden sein.</p> <p>d. Die Studiendauer wurde im Studienzeitraum mehrfach angepasst, die letzte Verlängerung erfolgte gemäß Amendment 6 (14 Oktober 2014) bis zur Zulassung und kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder auf maximal 288 Wochen (72 Monate).</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehstreckentest; ALP: Alkalische Phosphatase; BSC: Best supportive Care; DXA: Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung; HPP: Hypophosphatasie; MLT: Verzögerung der Mineralisierung; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; PPI: Anorganisches Pyrophosphat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 29: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen RCT

Studie	Intervention	Vergleich
ENB-009-10	<p>randomisierte Behandlungsphase während der ersten 24 Wochen, Asfotase alfa, s.c. Injektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,3 mg/kg KG pro Tag (2,1 mg/kg KG proWoche) oder ▪ 0,5 mg/kg KG pro Tag (3,5 mg/kg KG proWoche) <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^a</p>	keine Asfotase alfa Behandlung
	<p>danach nicht randomisierte, nicht kontrollierte Extensionsphase für alle Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Start Extensionsphase: (Woche 24 bis Woche 48): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asfotase alfa, s.c. Injektion: 0,5 mg/kg KG an 7 Tagen pro Woche (3,5 mg/kg KG pro Woche) ▪ Fortsetzung Extensionsphase ^b: ab Woche 48 für mindestens weitere 288 Wochen oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asfotase alfa, s.c. Injektion: 1 mg/kg KG an 6 Tagen pro Woche (6 mg/kg KG pro Woche) <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^a</p>	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit Bisphosphonaten (von beliebiger Dauer) im Zeitraum von 2 Jahren vor dem Studienbeitritt oder von einer mehr als 2-jährigen Dauer zu einem beliebigen Zeitpunkt^c ▪ Behandlung mit Parathormon innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Asfotase alfa Verabreichung ▪ Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studieneintritt <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche Vor- und Begleitmedikation und Therapie (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, prophylaktische Behandlung und medizinische Intervention) wurden kontinuierlich (ab 2 Wochen vor Studieneinschluss) bis zur letzten Studiensite dokumentiert. 	
<p>a. Während der Studie wurde gemäß Studienprotokoll die Dosis alle 3 Monate entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht angepasst; Die maximale Tageshöchstdosis während der Studie betrug 80 mg/Tag (sofern nicht anders festgelegt durch Prüfarzt und klinischen Monitor); Eine Dosisreduktion war aufgrund von Toxizitäten während der ersten 24 Wochen erlaubt; Eine Änderung der Dosis oder des Dosierungsschemas war während der Extensionsphase erlaubt (in Absprache mit dem Prüfarzt und klinischen Monitor)</p> <p>b. Amendment 5 (20.10.2011): Nach den ersten 6 Monaten der Extensionsphase wurde die Dosierung von Asfotase alfa auf 1 mg/kg KG an 6 Tagen pro Woche erhöht. Begründung für diese Anpassung: Die bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verabreichte Höchstdosis sei vergleichbar mit der niedrigsten verabreichten Dosis bei jugendlichen Patientinnen und Patienten gewesen, die Alltagswirksamkeit gezeigt habe. Als Folge dieser Änderung wurde die Tageshöchstdosis auf 80 mg/Tag angepasst.</p> <p>c. Bei Patientinnen und Patienten, deren frühere Behandlung mit Bisphosphonaten zulässig war, mussten die Knochenresorptionsmarker C-Telopeptid im Serum sowie-N-Telopeptid oder Dexoxypyridinolin im Urin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um der Patientin bzw. dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen.</p>		
<p>BSC: Best supportive Care; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan</p>		

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RCT zum Dosisvergleich mit Kontrollgruppe auf Basis von Krankenakten						
ENB-006-09/ENB-008-10 ^b	randomisierte Dosisfindungsstudie, offen (inkl. Kontrollgruppe mit supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten)	<p>Patientinnen und Patienten ≥ 5 und ≤ 12 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ offene Wachstumsfugen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ▪ dokumentierte Diagnose einer HPP^c ▪ Tanner-Stadium von ≤ 2 <p>Alter randomisierte Patientinnen und Patienten bei Krankheitsbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infantil (< 6 Monate): N = 5 ▪ Juvenil (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre): N = 8 <p><u>Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5 und ≤ 12 Jahren ▪ Röntgenaufnahmen mit erkennbarer HPP-assoziierter Rachitis ▪ mindestens 2 Röntgenserien^d ▪ dokumentierte verminderte Serum-ALP-, erhöhte Plasma-PLP- und normale Serum-Kalzium- und Phosphor-Werte <p>Alter Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen bei Krankheitsbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infantil (< 6 Monate): N = 7 ▪ Juvenil (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre): N = 9 	<p>insgesamt randomisiert N = 13^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ENB-006-09 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asfotase alfa 2 mg/kg KG, 3-mal/Woche (N = 6) ▫ Asfotase alfa 3 mg/kg KG, 3-mal/Woche (N = 7) ▪ ENB-008-10: nachfolgende offene Extensionsphase für alle Patientinnen und Patienten, die Studie ENB-006-09 beendet hatten (N = 12) <p><u>nicht randomisierte Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Asfotase alfa-Behandlung in der Vergangenheit (N = 16)^f 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 3 Wochen ▪ Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ ENB-006-09: randomisiert 24 Wochen ▫ ENB-008-10: offene Extension für mindestens 72 Monate^g ▪ Beobachtung: endpunktspezifisch bis zum Studienende 	<p>2 Studienzentren in Kanada, USA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ENB-006-09: 09/2009–07/2010 ▪ ENB-008-10: 04/2010–06/2016 	<p>primär: ▪ Änderung des RGI-C zu Woche 24 und Woche 48</p> <p>sekundär: ▪ Morbidität (z. B. 6MWT^h) ▪ UEs (einschließlich Todesfälle)^h</p>

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien auf Basis von Krankenakten						
ALX-HPP-502	Studie auf Basis von Krankenakten zu supportiven Maßnahmen zur Behandlung der HPP (juvener Krankheitsbeginn)	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 15 Jahren ⁱ <ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentierte juvenile HPP^{j, k}, (Krankheitsbeginn \geq 6 Monate bis $<$ 18 Jahre) ▪ Tanner Stadium \leq 2 (sofern Stadium nicht dokumentiert oberste Altersgrenze 15 Jahre) ▪ Aufnahme von verstorbenen Patientinnen und Patienten war möglich ▪ zusätzlich konnten Patientinnen und Patienten aus den Studien ENB-006-09 und ENB-009-10 eingeschlossen werden^l 	insgesamt eingeschlossen (N = 32)	nicht zutreffend	9 Studienzentren in Australien, Kanada, Niederlande, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich Datenextraktion: 06/2014–09/2014	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ radiographische Veränderungen bei den Skelettmanifestationen der HPP, gemessen anhand des RGI-C-Score sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachstum, gemessen anhand der Z-Scores für Körpergröße ▪ Mortalität ▪ Morbidität (z. B., Frakturen)

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALX- HPP-502s	Substudie der ALX- HPP-502 auf Basis von Krankenakte n zu supportiven Maßnahmen zur Behandlung der HPP (juvener Krankheits- beginn)	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 15 Jahren ^m <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilnahme an der Studie ALX-HPP-502 ▪ juvenile HPP (Krankheitsbeginn ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre) ▪ neben weiteren Patientinnen und Patienten gehen diese in die Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen der Studie ENB- 006-09 ein^f ▪ mindestens 2 Videos über die Grundmobilitätⁿ 	insgesamt eingeschlossen (N = 6)	nicht zutreffend	1 Studien- zentrum in den USA Datenextraktion: 06/2014– 09/2014	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der Gangstabilität (MPOMA-G) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität
Beobachtungsstudie (mit prospektiver und retrospektiver Datenerhebung)						
Em- PATHY	beobach- tende Längs- schnittstudie (mit retrospek- tiver und prospektiver Datenerhe- bung)	Erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Diagnose einer HPP (mit pädiatrischem Beginn)^o ▪ kommerzielle Asfotase alfa Behandlung gemäß Fachinformation bei Studieneinschluss 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teil 1: retrospektiver Auswertung, insgesamt eingeschlossen, Asfotase alfa (N = 14)^p ▪ Teil 2: prospektive Auswertung, laufend, Asfotase alfa (N = bis zu 25) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teil 1 (retrospektiv): ab dem dokumentierten Krankheits- beginn (einschließlich 1 Jahr Asfotase alfa- Behandlung) ▪ Teil 2 (prospektiv): 1 Jahr (optional bis zu 2 Jahre) 	1 Studien- zentrum in Deutschland (Würzburg) 07/2018–laufend	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität (z. B. 6MWT, HHD, SPPB, Nutzung von Bewegungs- hilfen) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezo- gene Lebens- qualität (z. B. SF-36) ▪ UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Registerstudie						
ALX- HPP-501	beobach- tendes, prospektives Langzeit- patienten- register	Patientinnen und Patienten jeglichen Alters <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Diagnose einer HPP unabhängig vom Krankheitsbeginn ▪ mit Asfotase alfa Behandlung (gemäß jeweils gültiger Zulassung) und ohne Asfotase alfa Behandlung 	insgesamt eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Global (N = 622) ▪ Europa (N = 287) ▪ Deutschland (N = 40) <p>Davon vom pU eingeschlossene Studienpopulation^q mit und ohne Asfotase alfa Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Global (N = 434): <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit Asfotase alfa: N = 157 ▫ ohne Asfotase alfa: N = 277 ▪ Europa (N = 172): <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit Asfotase alfa: N = 37 ▫ ohne Asfotase alfa: N = 135 ▪ Deutschland (N = 32): <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit/ohne Asfotase alfa: k. A. 	nicht zutreffend (fortlaufende Beobachtung)	Asien, Australien, EU, Lateinamerika, Nordamerika Aufnahme 1. Patientin bzw. Patient Register: 01/2015–laufend 1. Datenschnitt: 03.07.2017 2. Datenschnitt: 03.07.2018 3. Datenschnitt: 03.06.2019	Gesamtstudienziele <ul style="list-style-type: none"> ▪ bessere Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der HPP aller Altersgruppen unabhängig vom Krankheitsbeginn ▪ Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit, Wirksamkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Behandlung mit Asfotase alfa

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Verlängerung von Studie ENB-006-09. Patientinnen und Patienten, die aus der Hauptstudie übergetreten sind, wurden nur 1-mal gezählt.</p> <p>c. Anhand folgender Anzeichen dokumentierte HPP-Anamnese: Vorliegen einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis auf den Röntgenaufnahmen des Skeletts, Serum-ALP-Aktivität unter dem altersadjustierten Normalbereich, Plasma-PLP-Spiegel mindestens doppelt so hoch wie die Obergrenze des Normalbereichs</p> <p>d. bilaterale posteroantere Ansichten der Hände/Handgelenke und bilaterale anteroposteriore Ansichten der Knie, diese mussten mindestens in einem Abstand von 6 Monaten und maximal 26 Monate erstellt worden sein.</p> <p>e. Eine Patientin bzw. ein Patient brach die Behandlung nach einem Monat aufgrund einer vorab geplanten wahlweisen Skolioseoperation ab.</p> <p>f. Die 6 in die Studie ALX-HPP-502s eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gingen in die Kontrollgruppe der Studie ENB-006-09 ein. Zusätzlich wurden in der Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten 10 weitere Patientinnen und Patienten mit HPP aus einer Datenbank des Shriner's Kinderkrankenhauses in St. Louis, Missouri, berücksichtigt. Die Kontrollgruppe wurde für die Beurteilung von skelettalen Manifestationen anhand von Röntgenaufnahmen eingesetzt (betrifft die Endpunkte RGI C sowie RSS).</p> <p>g. Gemäß Amendment 5 (30 July 2014) wurde die Studiendauer bis zur Zulassung und kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder auf mindestens 72 Monate verlängert.</p> <p>h. Für diesen Endpunkt war keine vergleichende Analyse gegenüber der Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten geplant.</p> <p>i. Die Altersspanne der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 7,7 bis 31,6 Jahren. Ausgewertet wurden medizinische Aufzeichnungen für die Zeitspannen, in denen die Patientinnen und Patienten zwischen 5 bis 15 Jahre alt waren.</p> <p>j. dokumentierte HPP-bezogene Skelettanomalien in der Anamnese, und mindestens eines der folgenden Kriterien: dokumentierte TNSALP-Genmutation(en) oder dokumentierte Anamnese alkalischer Phosphatase-Serumspiegel, die gemäß dem lokalen Labor unter dem altersbereinigten Normalbereich lagen</p> <p>k. Die Krankenakte der Patientin bzw. des Patienten enthielt die folgenden in der Kindheit oder im frühen Jugendalter erhobenen Daten, die der Extraktion und / oder Einreichung beim Anbieter für die zentrale Überprüfung von bildgebenden Daten dienen: mindestens 1 Satz gepaarter Röntgenaufnahmen der Knie bzw. Hände / Handgelenke, die mindestens in einem zeitlichen Abstand von 6 Monaten (höchstens aber 5 Jahren) aufgenommen wurden und mindestens 2 dokumentierte Körpergrößenmessungen (im Abstand von mindestens 3 Jahren)</p> <p>l. Zusätzlich war die Aufnahme von Verlaufskontrollpatienten aus ENB-006-09, die nicht mit Asfotase alfa behandelt wurden, in die Studie möglich. Auch Patientinnen und Patienten, die zuvor in ENB-009-10 mit Asfotase alfa behandelt wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden; hierbei wurden jedoch aus den Krankenakten nur Daten für die Beurteilung der Eignung für die Studie und die Datenextraktion verwendet, die vor der Behandlung mit Asfotase alfa dokumentiert wurden.</p> <p>m. Die Altersspanne der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 19,2 bis 28,7 Jahren. Ausgewertet wurden medizinische Aufzeichnungen für die Zeitspannen, in denen die Patientinnen und Patienten zwischen 5 bis 15 Jahre alt waren.</p> <p>n. Patientinnen und Patienten hatte mindestens 2 Videos über die Grundmobilität, die bei 2 verschiedenen Klinikbesuchen aufgezeichnet wurden, als die Patientin oder der Patient zwischen 5 und einschließlich 15 Jahren alt war.</p> <p>o. basierend auf einem niedrigen ALP-Spiegel (angepasst an Alter und Geschlecht) und/oder genetischer Bestätigung von Mutation(en) der gewebe-unspezifischen ALP und klinischen Symptomen im Zusammenhang mit HPP</p>						

Tabelle 30: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>p. Für die Dossierbewertung liegen ausschließlich die retrospektiven Auswertungen vor. Für alle Studienteilnehmer erfolgt die retrospektive Datensammlung vom Datum des Studieneinschlusses rückwirkend ab dem Eintreten der ersten Anzeichen und Symptome der HPP oder der frühesten Dokumentation der HPP in der Krankenakte. Da die überwiegende Mehrheit der geeigneten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns 1 Jahr lang eine Behandlung mit Asfotase alfa erhalten hatte, war die Erhebung dieser Daten Teil der retrospektiven Phase.</p> <p>q. Aus der Studienpopulation wurden Patientinnen und Patienten bei Vorliegen einer der folgenden Gründe ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ungültiges Einschlussdatum, ▫ fehlende Angaben zum Geburtsdatum bzw. Alter bei Studieneinschluss, ▫ fehlende Angabe zum Geschlecht, ▫ unbekannter Behandlungsstatus oder fehlende Angabe zum Datum des Beginns der Asfotase alfa -Behandlung bei mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten, ▫ weniger als 6 Monate Asfotase alfa -Behandlung oder unbekannte Behandlungsdauer bei mit Asfotase alfa behandelten Patientinnen und Patienten, ▫ Patientinnen und Patienten mit HPP mit Beginn im Erwachsenenalter. <p>6MWT: 6-Minuten-Gehstreckentest; ALP: Alkalische Phosphatase; BSC; Best supportive Care; DXA: Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung; HHD: Handdynamometrie; HPP: Hypophosphatasie; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; max.: maximal; n: relevante Teilpopulation des pU; MPOMA-G: modified Performance-Oriented Mobility Assessment-Gait; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; POMA-G: Performance-Oriented Mobility Assessment Teilgruppe Gang; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGI-C: Radiography Global Impression of Change; RSS: Rickets Severity Score; SF-36: Short Form 36; SPPB: Short Physical Performance Battery; TNSALP: gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 31: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vergleich
RCT zum Dosisvergleich mit Kontrollgruppe auf Basis von Krankenakten^a		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Extension)	<p>Asfotase alfa, s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ENB-006-09 (24 Wochen, randomisiert) <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 mg/kg KG, 3-mal pro Woche (Gesamtdosis 6 mg/kg KG pro Woche) oder ▫ 3 mg/kg KG, 3-mal pro Woche (Gesamtdosis 9 mg/kg KG pro Woche) ▪ ENB-008-10 (danach offene Extensionsphase bis mindestens 72 Monate für alle Patientinnen und Patienten) <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 mg/kg KG pro Woche ▫ gemäß Protokoll Amendment^b 6 mg/kg KG pro Woche <p>(wobei je nach Ermessen des Prüfarztes 3-mal/Woche 2 mg/kg KG oder 6-mal/Woche 1 mg/kg KG verabreicht wurden)</p> <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^c</p>	Kontrollgruppe zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten
Studien auf Basis von Krankenakten^a		
ALX-HPP-502	supportive Maßnahmen	nicht zutreffend
ALX-HPP-502s	supportive Maßnahmen	nicht zutreffend
Beobachtungsstudie (mit prospektiver und retrospektiver Datenerhebung)^a		
EmPATHY	<p>Asfotase alfa s. c. (6 mg/kg KG pro Woche gemäß gültiger Zulassung, für alle Patientinnen und Patienten)^d</p> <p>Dosisanpassungen waren erlaubt^e</p>	nicht zutreffend
Registerstudie^a		
ALX-HPP-501	Behandlung mit oder ohne Asfotase alfa	nicht zutreffend
<p>a. Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung werden nicht dargestellt</p> <p>b. Gemäß Protokoll Amendment 4 (01 Februar 2011) wurde aufgrund von Ergebnissen der Interimsanalyse der Studie ENB-006-09 die Dosis von 3 auf 6 mg/kg KG pro Woche erhöht.</p> <p>c. Die Dosis wurde entsprechend des jeweiligen Körpergewichts alle 6 Wochen angepasst (in Absprache mit dem Sponsor). Weitere Dosisanpassungen (einschließlich Erhöhung der Frequenz der Dosierung oder Dosisreduktion) waren bei Auftreten von Toxizitäten erlaubt (in Absprache mit dem Sponsor). In der Extensionsphase erfolgte eine Anpassung entsprechend des jeweiligen Körpergewichts alle 3 Monate innerhalb der ersten 48 Wochen und nachfolgend alle 6 Monate. Zusätzliche Anpassungen konnten aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Toxizitäten erfolgen (in Absprache mit dem Sponsor)</p> <p>d. Im Studienprotokoll wird an anderer Stelle beschrieben, dass die Behandlung mit Asfotase alfa gemäß klinischer Praxis erfolgte.</p> <p>e. Die Dosis wurde entsprechend des jeweiligen Körpergewichts der Patientinnen und Patienten angepasst. Zudem waren Dosisanpassungen gemäß klinischer Praxis erlaubt.</p> <p>KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan</p>		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?