



IQWiG-Berichte – Nr. 898

**Asfotase alfa
(Hypophosphatasie) –**

Addendum zum Auftrag A19-89

Addendum

Auftrag: A20-19
Version: 1.0
Stand: 20.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Asfotase alfa (Hypophosphatasie) – Addendum zum Auftrag A19-89

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-19

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Katharina Biester
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Thomas Kaiser

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 | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Studienbeschreibung..... | 2 |
| 2.2 Patientencharakteristika | 2 |
| 2.3 Ergebnisse | 4 |
| 2.3.1 In der vorliegenden Bewertung dargestellte Endpunkte | 4 |
| 2.3.2 Ergebnisse..... | 5 |
| 2.4 Zusammenfassung..... | 7 |
| 3 Literatur | 8 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa | 3 |
| Tabelle 2: Ergebnisse zu Endpunkten mit normierter Auswertung (6-Minuten-Gehstrecke, BOT-2) – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa..... | 5 |
| Tabelle 3: Ergebnisse zu anthropometrischen Daten mit normierter Auswertung (altersabhängige Z-Werte ^a) – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa | 6 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| BMI | Body-Mass-Index |
| BOT-2 | Bruininks-Oseretsky-Test |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MW | Mittelwert |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RGI-C | Radiographic Global Impression of Change (radiografischer globaler Eindruck der Veränderung) |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-89 (Asfotase alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] für Kinder (ab 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, unter anderem die Ergebnisse der Studie ENB-006-09 (einschließlich der Extensionsstudie ENB-008-10 [nachfolgend bezeichnet als ENB-006-09/ENB-008-10]) vorgelegt. Diese Daten waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keine vergleichenden Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best supportive Care) für patientenrelevante Endpunkte enthielten.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Dossier durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt:

- Von der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 sollen die patientenrelevanten Endpunkte (z. B. Bruininks-Oseretsky-Test [BOT-2], 6-Minuten-Gehstrecke) sowie anthropometrische Daten (z. B. Body-Mass-Index [BMI], Körpergröße und Gewicht) nachbewertet werden. Dabei ist zu prüfen, ob für die genannten Endpunkte Normwerte aus der gesunden Bevölkerung der entsprechenden Altersgruppe identifiziert werden können, die einen Vergleich zur gesunden Bevölkerung möglich machen. Sofern möglich, sind die Werte zu Studienbeginn sowie am Ende der Beobachtungszeit – jeweils im Vergleich zur gesunden Bevölkerung – darzustellen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-89 begründet, wurde die vom pU für Kinder und Jugendliche vorgelegte Studie ENB-006-09/ENB-008-10 nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil keine vergleichenden Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best supportive Care) für patientenrelevante Endpunkte vorlagen.

Die Ergebnisdarstellung gemäß Auftrag des G-BA erfolgt auf Basis der mit dem Dossier des pU vorgelegten Daten. Es wurden keine weiteren Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht, die für das vorliegende Addendum zusätzlich relevant waren.

2.1 Studienbeschreibung

Die tabellarischen Angaben zu den Studien- und Interventionscharakteristika der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 finden sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-89 (siehe dort Tabelle 30 und Tabelle 31).

Bei der Studie ENB-006-09 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Vergleich verschiedener Asfotase-Dosierungen) von 24 Wochen, die Patientinnen und Patienten mit Hypophosphatasie im Alter ab 5 bis einschließlich 12 Jahren einschließt. In der Studie wird Asfotase alfa in den folgenden Dosierungen miteinander verglichen: 2 mg/kg Körpergewicht (3-mal/Woche) und 3 mg/kg Körpergewicht (3-mal/Woche). Auf die beiden Studienarme wurden jeweils 6 und 7 Patientinnen und Patienten randomisiert (insgesamt N = 13). Der Einsatz von Asfotase alfa im Studienarm mit insgesamt 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung [3].

Der Studie ENB-006-09 schloss sich die Extensionsstudie ENB-008-10 an, an der Patientinnen und Patienten teilnahmen, die die Studie ENB-006-09 abgeschlossen haben (n = 12). Die Asfotase alfa-Gabe sollte für mindestens 72 Monate fortgesetzt werden. Nach Eintritt in die Extensionsstudie erhielten alle Patientinnen und Patienten Asfotase alfa zunächst nur noch in der Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht pro Woche. Aufgrund einer Interimsanalyse wurde die Dosierung (mit entsprechender Protokolländerung) dann auf 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche erhöht.

Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten nicht durchweg mit der zugelassenen Dosierung von Asfotase alfa behandelt.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Radiographic Global Impression of Change (radiografischer globaler Eindruck der Veränderung, RGI-C). Außerdem wurden Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

2.2 Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika sowie die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristika Kategorie | Asfotase alfa N^a = 13 |
|---|---|
| ENB-006-09/ENB-008-10 (Extension) | |
| Alter zu Studienbeginn [Jahre], MW (SD) | 8,8 (2,2) |
| Altersgruppe zu Studienbeginn, n (%) | |
| 6 bis 11 Jahre | 11 (85) |
| 12 bis 17 Jahre | 2 (15) |
| Geschlecht [w / m], % | 15 / 85 |
| Abstammung, n (%) | |
| kaukasisch | 12 (92) |
| andere | 1 (8) |
| HPP-Phänotyp, n (%) | |
| infantil (Krankheitsbeginn < 6 Monate) | 5 (38) |
| juvenil (Krankheitsbeginn ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre) | 8 (62) |
| Alter beim Auftreten der ersten HPP-Symptome [Monate], MW (SD) | 10,5 (7,0) |
| RSS-Wert zu Studienbeginn ^b , MW (SD) | 2,8 (1,3) |
| PPi [µm] zu Studienbeginn ^c , MW (SD) | 5,0 (1,0) |
| PLP [ng/ml] zu Studienbeginn ^d , MW (SD) | 214,4 (126,6) |
| Alkaline Phosphatase [U/l] zu Studienbeginn ^e , MW (SD) | 46,2 (13,4) |
| zurückgelegte Gehdistanz zu Studienbeginn [Meter], MW (SD) | 345,0 (90,5) |
| zurückgelegte Gehdistanz zu Studienbeginn [Prozent der für die gesunde Bevölkerung vorhergesagten Strecke] ^f , n (%) | |
| ≥ 25 % bis ≤ 75 % | 11 (84,6) |
| > 75 % | 2 (15,4) |
| Behandlungsdauer [Tage] | |
| Median [Min; Max] | 2334 [31; 2406] |
| Mittelwert (SD) | 2172 (644) |
| Behandlungsdauer, n (%) | |
| < 3 Monate | 1 ^g (8) |
| 3 bis < 72 Monate | 0 (0) |
| 72 bis < 84 Monate | 7 (54) |
| ≥ 84 Monate | 5 (38) |
| Studienabbruch, n (%) | 1 (8) |

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristika Kategorie | Asfotase alfa N ^a = 13 |
|--|--------------------------------------|
| a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Die RSS-Skala dient zur Einschätzung der Rachitisschwere an Handgelenken und Knien der Patienten. Die Skala geht von 0 bis 10 [4]. Ein Gesamtwert von 10 entspricht einer schweren Rachitis, ein Wert von 0 keiner Rachitis. c. Referenzbereich: < 0,75–5,71 µm d. Referenzbereich: 5,74–61,15 ng/ml e. Referenzbereich: 51–385 U/l f. geschlechts-, alters- und größenabhängige vorhergesagte Gehstrecke nach Geiger 2007 [5] g: 1 Patient brach die Behandlung nach 1 Monat aufgrund einer vorab geplanten Skolioseoperation ab. HPP: Hypophosphatasie; KG: Körpergewicht; m: männlich; Max: Maximum; µm: Mikrometer; Min: Minimum, MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; ng: Nanogramm; N: Anzahl eingeschlossene Patientinnen und Patienten; PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat; PPi: Anorganisches Pyrophosphat; RSS: Rickets Severity Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; U/l: Units pro Liter; w: weiblich | |

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren überwiegend männlich und kaukasischer Abstammung. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten fast 9 Jahre alt. 5 Kinder und Jugendliche hatten einen infantilen und 8 einen juvenilen Krankheitsbeginn. 2 der 13 Kinder und Jugendlichen (ca. 15 %) waren bei Studieneinschluss in der Lage, > 75 % der für die entsprechende gesunde Bevölkerung vorhergesagten Gehstrecke zu gehen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2334 Tage (ca. 334 Wochen).

2.3 Ergebnisse

2.3.1 In der vorliegenden Bewertung dargestellte Endpunkte

Für folgende, in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 eingesetzte Instrumente, mit denen patientenrelevante Konstrukte erfasst werden, liegen im Dossier Auswertungen mit Referenzwerten zur gesunden Bevölkerung vor: 6-Minuten-Gehstrecke und BOT-2. Für anthropometrische Daten liegen Z-Werte für Körpergröße, Körpergewicht und BMI vor.

Der pU beschreibt, dass die 6-Minuten-Gehstrecke gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Thorax Gesellschaft (American Thorax Society) durchgeführt wurde [6]. Die Berechnung des prozentualen Anteils der vorhergesagten Gehstrecke bezogen auf gesunde Kinder und Jugendliche erfolgte auf der Basis von Geschlecht, Alter (in Jahren) und Körpergröße (in cm). Die Berechnung der vorhergesagten Gehstrecke erfolgte nach Geiger 2007 [5] und war a priori geplant.

Der BOT-2 ist ein Instrument, das die motorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren erfasst [7]. Der BOT-2 betrachtet 4 Motorikbereiche

(feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination sowie Kraft / Geschicklichkeit), die jeweils 2 Subskalen umfassen. Zur alleinigen Verwendung der Subskalen verweisen die Autoren auf eine schwache Reliabilität. Skalierte Werte für die Subskalen sowie standardisierte Werte für die übergeordneten Motorikbereiche des BOT-2 geben einen Vergleich zur Leistung einer gesunden, gleichaltrigen Person an. Die skalierten Werte haben in der gesunden Bevölkerung einen Mittelwert (MW) von 15 Punkten mit einer Standardabweichung (SD) von 5. Die standardisierten Werte für die Motorikbereiche haben entsprechend einen Mittelwert von 50 Punkten mit einer SD von 10. Für die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war a priori die Erhebung des grobmotorischen Gesamtwerts (Kraft / Geschicklichkeit) mit den beiden Subskalen Schnelligkeit / Geschicklichkeit und Kraft geplant.

2.3.2 Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zur 6-Minuten-Gehstrecke und zum BOT-2 aus der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zur Behandlung mit Asfotase alfa im Vergleich zur gesunden Bevölkerung bei Kindern und Jugendlichen mit Hypophosphatasie zusammen. Tabelle 3 enthält die entsprechenden Ergebnisse für die Z-Werte zur Körpergröße, Körpergewicht und BMI.

Tabelle 2: Ergebnisse zu Endpunkten mit normierter Auswertung (6-Minuten-Gehstrecke, BOT-2) – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Asfotase alfa | | | | Gesunde Bevölkerung |
|--|----------------|-------------------------------------|----------------|--|----------------------------|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | N ^b | Werte Ende der Beobachtungszeit ^c MW (SD) | Referenzwert MW (SD) |
| ENB-006-09/ENB-008-10 (Extensionsstudie) | | | | | |
| 6-Minuten-Gehstrecke (% der für die gesunde Bevölkerung vorher- gesagten Gehstrecke) ^d | 13 | 59,06 (14,96) | 11 | 87,95 (9,74) | 100 (ca. 10 ^e) |
| BOT-2 | | | | | |
| grobmotorischer Gesamtwert (Kraft / Geschicklichkeit) | 13 | 27,38 (5,50) | 11 | 49,18 (8,62) | 50 (10) ^f |
| Subskala Schnelligkeit / Geschicklichkeit | 13 | 3,69 (2,21) | 11 | 14,18 (3,87) | 15 (5) ^f |
| Subskala Kraft | 13 | 5,23 (3,68) | 11 | 15,09 (4,23) | 15 (5) ^f |
| a. Anzahl der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn | | | | | |
| b. Anzahl Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Messung nach Beginn der Studie ENB-006-09 | | | | | |
| c. letzter Erhebungszeitpunkt; ca. 336 Wochen (84 Monate) nach Beginn der Studie ENB-006-09 | | | | | |
| d. geschlechts-, alters- und größenabhängige vorhergesagte Gehstrecke nach Geiger 2007 [5] | | | | | |
| e. abgeleitet aus der vom pU vorgelegten Publikation von Geiger 2007 [5] | | | | | |
| f. gemäß vom pU vorgelegter Publikation Deitz 2007 [7] | | | | | |
| BOT-2: Bruininks-Oseretsky-Test; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse zu anthropometrischen Daten mit normierter Auswertung (altersabhängige Z-Werte^a) – Studie ENB-006-09/ENB-008-10: Asfotase alfa

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Asfotase alfa | | | | Gesunde Bevölkerung |
|--|----------------|--------------------------------|----------------|--|-------------------------|
| | N ^b | Werte Studienbeginn MW (SD) | N ^c | Werte Ende der Beobachtungszeit ^d MW (SD) | Referenzwert MW (SD) |
| ENB-006-09/ENB-008-10 (Extensionsstudie) | | | | | |
| Körpergröße | 13 | -1,94 (1,82) | 12 | -0,98 (1,57) | 0 (1) |
| Körpergewicht | 13 | -1,64 (2,37) | 12 | -0,29 (1,96) | 0 (1) |
| BMI | 13 | -0,27 (1,12) | 12 | 0,30 (1,21) | 0 (1) |
| a. Die Z-Scores für Körpergröße, Körpergewicht und BMI basieren auf den CDC-Wachstumstabellen [8]. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn c. Anzahl Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten Messung nach Beginn der Studie ENB-006-09 d. letzter Erhebungszeitpunkt; ca. 336 Wochen (84 Monate) nach Beginn der Studie ENB-006-09 BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung | | | | | |

6-Minuten-Gehstrecke

Für die 6-Minuten-Gehstrecke zeigte sich zu Beginn der Studie ENB-006-09/ENB-008-10, dass die Patientinnen und Patienten im Mittel einen Anteil deutlich unterhalb der vorhergesagten Gehstrecke für entsprechend gesunde Personen erreichten (ein Wert nahe 100 bedeutet, dass eine Patientin oder ein Patient die für entsprechend gesunde Personen vorhergesagte Gehstrecke erreicht hat). Zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 84 Monate) liegt der Anteil der vorhergesagten Gehstrecke von der gesunden Bevölkerung bei den Patientinnen und Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Mittel annähernd im Normbereich.

BOT-2

Für den BOT-2 (jeweils für den grobmotorischen Gesamtwert und die 2 Subskalen) zeigten sich zu Beginn der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 mittlere Werte der Patientinnen und Patienten, die deutlich unterhalb des mittleren Referenzwerts der entsprechend gesunden Bevölkerung lagen (Werte unterhalb dieses Referenzwerts bedeuten eine Einschränkung gegenüber einer entsprechenden gesunden Bevölkerung). Zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 84 Monate) liegen die mittleren Werte der Patientinnen und Patienten sowohl für den grobmotorischen Gesamtwert als auch für die Subskalen Schnelligkeit / Geschicklichkeit sowie Kraft im Bereich einer entsprechenden gesunden Bevölkerung.

Körpergröße (Z-Wert)

Die Körpergröße zu Beginn der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag im Mittel fast 2 SDs unterhalb des Mittelwerts der gesunden Bevölkerung. Zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 84 Monate) hat sich die mittlere Körpergröße der Patientinnen und Patienten zwar an die mittlere Körpergröße einer entsprechenden gesunden Bevölkerung angenähert, liegt aber immer noch fast 1 SD darunter.

Körpergewicht (Z-Wert)

Das Körpergewicht zu Beginn der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag im Mittel ca. 1,5 SDs unterhalb des durchschnittlichen Körpergewichts von entsprechenden gesunden Personen. Zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 84 Monate) liegt das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten etwa im Normbereich (im Mittel 0,29 SDs unterhalb des durchschnittlichen Körpergewichts entsprechender gesunder Personen).

BMI (Z-Wert)

Der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten lag zu Beginn der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Normbereich (ca. 0,27 SDs unterhalb des durchschnittlichen BMIs von entsprechenden gesunden Personen). Zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 84 Monate) liegt der BMI der Patientinnen und Patienten im Mittel 0,30 SDs oberhalb des durchschnittlichen BMIs entsprechender gesunder Personen.

2.4 Zusammenfassung

Für alle betrachteten Endpunkte und anthropometrischen Daten zeigte sich im Mittel eine deutliche Verbesserung im Studienverlauf. Zu Studienende lagen für die meisten betrachteten Endpunkte und anthropometrischen Daten die Mittelwerte nahezu im Bereich derjenigen einer gesunden Bevölkerung. Insgesamt liefert die Betrachtung der Ergebnisse zum Ende der Beobachtungszeit (Auswertungszeitpunkt 336 Wochen) keine neuen Erkenntnisse gegenüber den Daten, die bereits zum ersten Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2015 (Auswertungszeitpunkt 240 Wochen) vorlagen [9,10].

Bei Patientinnen und Patienten, die die ersten Krankheitsjahre überleben, kann es bei Eintritt in das Jugendalter häufig zu einer spontanen Verbesserung bezogen auf Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung kommen [10]. Ein Vorher-nachher-Vergleich ist in der vorliegenden Situation somit nicht aussagekräftig. Daten, die in dieser Altersgruppe erhoben wurden, lassen ohne eine adäquate Vergleichsgruppe keine Abgrenzung der potenziellen Therapieeffekte von einem natürlichen Verlauf (bzw. einem Verlauf unter einer Behandlung mit Best supportive Care) zu. Solche Daten hat der pU im Dossier nicht vorgelegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Asfotase alfa (Hypophosphatasie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A19-89 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 865). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-89_Asfotase-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Alexion Pharma Germany. Asfotase alfa (Strensiq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.10.2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/505/>.
3. Alexion. Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung; 100 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. 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.
5. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150(4): 395-9, 399 e1-2.
6. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
7. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* 2007; 27(4): 87-102.
8. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R et al. CDC growth charts: United States. 2000.
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa [online]. [Zugriff: 22.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf.