


Zusammenfassende Dokumentation
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

Vom 17. März 2016

Inhalt

| | |
|--|------------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 1 |
| B. Bewertungsverfahren | 2 |
| 1. Bewertungsgrundlagen | 2 |
| 2. Bewertungsentscheidung..... | 2 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 4 |
| 3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 5 |
| 4. Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 8 |
| 5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 9 |
| 6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung | 9 |
| 6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 9 |
| 7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 11 |
| 7.1 Stellungnahme Alexion Europe SAS | 11 |
| 7.2 Stellungnahme Dr. Hofmann..... | 102 |
| 7.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V..... | 108 |
| 7.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und - diabetologie | 113 |
| 7.5 Stellungnahme Prof. Dr. Rohrer..... | 125 |
| 7.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 133 |
| D. Anlagen | 141 |
| 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 141 |

A. Tragende Gründe und Beschluss
wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Asfotase alfa ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Asfotase alfa als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-09) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Asfotase alfa nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa - Gemeinsamer Bundesaus... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Asfotase alfa](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Asfotase alfa
- **Handelsname:** Strensiq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypophosphatasie (Stoffwechselerkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Europe SAS
- **Orphan Drug:** Ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-188)

- **Modul 1 (715.6 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1188/2015-09-29_Modul1_Asfotase%20alfa.pdf)
- **Modul 2 (374.6 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1189/2015_09_29_Modul2_Asfotase%20alfa.pdf)
- **Modul 3 (1.1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1190/20150929_Modul3A_Asfotase%20alfa.pdf)
- **Modul 4 (7.6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1191/2015-09-29_Modul4A_Asfotase%20alfa.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/>

04.01.2016

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1193/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(127.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1193/2015-12-15_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Asfotase%20alfa.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 09.02.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Asfotase alfa - 2015-10-01-D-188*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-99-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 25.01.2016 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Asfotase alfa - 2015-10-01-D-188*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/>

04.01.2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/>

04.01.2016

4. Ablauf der mündlichen Anhörung



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.02.2016 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Asfotase alfa**

Stand: 01.02.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Alexion Europe SAS | 25.01.2016 |
| Priv. Doz. Dr. Hofmann, University Childrens Hospital Pediatric Rheumatology and Osteology | 22.01.2016 |
| Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) | 25.01.2016 |
| Dr. Dirk Schnabel, Geschäftsführendes Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie | 25.01.2016 |
| Prof. T. Rohrer | 25.01.2016 |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) | 25.01.2016 |

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation | Name |
|---|--|
| Alexion Europe SAS | Jiresch, Hr. Dr. Schmidt, Hr. Dr. Lewke, Fr. Dr. Schönermark, Hr. Prof. |
| Priv. Doz. Dr. Hofmann, University Childrens Hospital Pediatric Rheumatology and Osteology | Jakob, Hr. Prof. Dr. Girschick, Hr. Prof. Dr. med.(abgesagt) |
| Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) | Pitluck, Fr. Wilken, Hr. Dr. |
| Dr. Dirk Schnabel, Geschäftsführendes Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie | Schnabel, Hr. Dr. |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) | Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr. |

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Alexion Europe SAS | | | | | | |
| Jiresch, Hr. Dr | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Schmidt, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Lewke, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| | | | | | | |
| Schönermark, Hr. Prof. | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Priv. Doz. Dr. Hofmann, University Childrens Hospital Pediatric Rheumatology and Osteology | | | | | | |
| Jakob, Hr. Prof. Dr. | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein |
| Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) | | | | | | |
| Pitluck, Fr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Wilken, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Dr. Dirk Schnabel, Geschäftsführendes Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie | | | | | | |
| Schnabel, Hr. Dr. | Ja | Ja | | Nein | Ja | Nein |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Werner, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

7.1 Stellungnahme Alexion Europe SAS

| | |
|-------------------|---------------------------|
| Datum | 25. Januar 2016 |
| Stellungnahme zu | Asfotase alfa / Strensiq® |
| Stellungnahme von | <i>Alexion Europe SAS</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Asfotase Alfa (AA; Strensiq[®]) erhielt am 03.12.2008 (EU/3/08/594) die Orphan-Arzneimittel-Bezeichnung als Medikament zur Behandlung seltener Leiden in der Europäischen Union. Es handelt sich bei Asfotase alfa um eine langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Hypophosphatasie (HPP), die sich im Kindes- und Jugendalter manifestiert hat. Die HPP ist eine besonders seltene Krankheit mit einer geschätzten Inzidenz von 0,8/1.000.000 Kindern im Alter von 1-17 Jahren bzw. von 2,8/1.000.000 Kindern im Alter von unter einem Jahr. (1) Aufgrund des hohen, bislang nicht gedeckten, Behandlungsbedarfs und der Seltenheit der Krankheit (2) wurde ein beschleunigtes Verfahren der Marktzulassung gewährt, während die Studien noch liefen. Die Zulassung in der Europäischen Union wurde am 28. August 2015 erteilt.</p> <p>Zum 1. Oktober 2015 reichte die Alexion Europe SAS (Alexion) ein Dossier für die frühe Nutzenbewertung von Strensiq[®] gemäß § 35a SGB V ein. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 4. Januar 2016 veröffentlicht.</p> <p>Alexion möchte insbesondere zu fünf allgemeinen Aspekten und mit einer abschließenden Bemerkung zum Zusatznutzen Stellung nehmen.</p> <p>1) Operationalisierung und Patientenrelevanz des Überlebens ohne invasive Beatmung (IVFS); Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 2) Berücksichtigung der RGI-C- und RSS-Scores als patientenrelevante Endpunkte und deren Validierung; Alexion legt hierzu weitere Daten vor 3) Ergebnissicherheit der Mortalitätsdaten; Alexion legt hierzu weitere Daten vor 4) Zulassungskonformität der Dosierung der Studienmedikation 5) Kohärente zusammenfassende Bewertung der Endpunkte in der Nutzenbewertung 6) Abschließende Bemerkung zum Zusatznutzen | |
| <p>1. Operationalisierung und Patientenrelevanz des Endpunkts Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS); Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> <p>IVFS unterscheidet sich vom Gesamtüberleben und ist definiert als Zeitspanne bis eine mechanische Beatmung über Intubation oder Tracheotomie notwendig wird. Ein Todesfall vor dem Beginn invasiver Beatmung gilt auch als Ereignis (ENB 011-10 CSR Abschnitt 5). Obwohl in Modul 4 keine explizite Definition des IVFS-Endpunktes vorliegt, ist die Beschreibung in Modul 4 konsistent mit dem Inhalt des klinischen Studienberichts.</p> <p>Alexion erklärt in Ergänzung der Aussagen im Dossier: Todesfälle vor dem Beginn der invasiven Beatmung wurden bei den IVFS-Analysen</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sowohl in den einzelnen Studien als auch in der vergleichenden Analyse mit der historischen Kontrolle gewertet.</p> <p>Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei HPP-Patienten; Tod ist somit ein konkurrierendes Ereignis für den Endpunkt IVFS. Es ist daher sinnvoll, dass der Tod vor der invasiven Beatmung in der IVFS-Analyse als Ereignis gezählt wird.</p> <p>Die Mehrheit der Ereignisse in der IVFS-Analyse war jedoch nicht durch Todesfälle begründet.</p> <p>Die IVFS-Ereignisse setzen sich wie folgt zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historische Kontrolle (N=48): 36 IVFS-Ereignisse [Todesfälle vor mechanischer Beatmung: 17; tatsächliche mechanische Beatmungsergebnisse: 19]; • Mit AA behandelte Studienteilnehmer (N=25): 4 IVFS-Ereignisse [Todesfälle vor mechanischer Beatmung: 1; tatsächliche mechanische Beatmungsergebnisse: 3]; <p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts IVFS wurde vom G-BA bereits im Beratungsgespräch akzeptiert und in der Nutzenbewertung erneut bestätigt. Da die Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts mit der Stellungnahme adressiert werden, bittet Alexion darum, den Endpunkt IVFS im weiteren Verfahren zu berücksichtigen.</p> | |
| <p>2. Berücksichtigung der RGI-C- und RSS-Scores als patientenrelevante Endpunkte und deren Validierung; Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>RGI-C:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den pivotalen Interventionsstudien wurde durch Beurteilung der radiologischen Untersuchungen der einzelnen Patienten durch die klinischen Experten erhoben. Anhand der Ratingskala RGI-C (Radiographic Global Impression of Change) wurden die Röntgenbilder der Patienten während der Behandlung mit AA mit Ausgangsbildern zur Baseline verglichen.(3) Der RGI-C wurde entwickelt, um eine ganzheitliche Bewertung der Veränderungen (entweder Verbesserung oder Verschlechterung) der häufigsten skelettalen Merkmale von HPP zu ermöglichen. Jeder Radiologe wurde angewiesen, die Veränderungen einer nachgewiesenen Rachitis im Vergleich zur Baseline zu bewerten, indem eine 7-Punkte-Ordinalskala eingesetzt wurde. Diese Skala misst quantitativ, welche radiologischen Veränderungen zur Baseline sich in den häufigsten HPP-Skelettcharakteristika ergeben haben. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">• sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge,• metaphysäre Auftreibung,• Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,• Osteopenie,• Strahlendurchlässigkeit und eine ungleichmäßige Osteosklerose,• physäre Aufweitung,• Radioluzenzen,• verändertes Verhältnis der diaphysären Cortex-Knochen-Dicke,• grazile Knochen,• das Fehlen aller oder einiger Knochen und | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Frakturen. <p>Ein Expertengremium identifizierte die obigen Merkmale als die wichtigsten radiografischen Merkmale zur Beurteilung der skelettalen Manifestationen von HPP und vereinbarte einvernehmlich die RGI-C Punkteskala.</p> <p>Alexion erklärt in Ergänzung der Aussagen im Dossier: Die Validierung des RGI-C bei HPP wurde kürzlich von Whyte et al. (2015) bei der American Society of Bone and Mineralization Research in Seattle, WA (USA) vorgestellt.(3) Auch die EMA hat die RGI-C als patientenrelevanten Endpunkt in der HPP-Population akzeptiert und sie in ihrer Einschätzung bezüglich der klinischen Wirksamkeit von AA berücksichtigt.(4) Bei Patienten, die jünger oder älter als 5 Jahre sind, lag der Koeffizient der Intra-Klassen-Korrelation bei jeweils 0,65 ($p < 0,0001$) und 0,57 ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse zeigten eine mittlere bis gute Interrater-Reliabilität.(3) Außerdem war die Intrarater-Reliabilität zwischen den Beurteilern erheblich ($n=4$, $KC > 0,6$) bis nahezu perfekt ($n=4$, $KC > 0,8$) ($n=1$, moderate Übereinstimmung, $KC > 0,5$). (3) In den von Alexion durchgeführten nicht veröffentlichten Analysen konnte außerdem eine signifikante Korrelation der RGI-C-Scores mit anderen Studienendpunkten nachgewiesen werden. Hierzu zählen vor allem die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionalität, was wiederum die Patientenrelevanz des RGI-C-Scores bekräftigt. Der Pearson-Koeffizient zwischen RGI-C und RSS, PODCI (globale Funktionsskala), CHAQ (Index für die Behinderung), 6MWT (% vorausgesagt), BOT-2 (Shuttle Run), Größe (Z-Wert) und Gewicht (Z-Wert) lag jeweils bei -</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>0,664 (p<0,0001; RSS), 0,595 (p<0,0001; PODCI), -0,589 (p<0,0001; CHAQ), 0,284 (p=0,0043; 6MWT), -0,441 (p<0,0001; BOT-2), 0,261 (p=0,0065; Größe) und 0,418 (p<0,0001; Gewicht).(3)</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbesserungen in der RGI-C stark mit dem Wachstum, dem Gang, der Funktion und der Behinderung korrelieren. Hieraus wird ersichtlich, dass Verbesserungen der Knochengesundheit, gemessen mittels RGI-C, deutlich mit Verbesserungen des Wachstums, des Gangs, der Funktion und der Behinderung einhergehen und insofern als validiertes, patientenrelevantes Surrogat anzusehen sind.</p> <p><u>RSS:</u></p> <p>Zusätzlich zum RGI-C wurde die Rickets-Severity-Scale (RSS) zur Bewertung der Rachitisschwere und der Veränderungen der skelettalen Manifestationen der HPP im Laufe des klinischen Entwicklungsprogramms für Asfotase alfa verwendet. Die RSS-Skala wurde ursprünglich zur Bewertung der ernährungsbedingten Rachitis an Knien und Handgelenken von Thatcher (Thatcher 2000) entwickelt und validiert. (5) Sie berücksichtigt den Grad des metaphysären Ausfransens und der sog. Becherung an Knien und Handgelenken (ein wichtiger Aspekt sowohl in der ernährungsbedingten als auch HPP-assoziierten Rachitis) sowie den Anteil der betroffenen Wachstumsplatte.</p> <p>Die Korrelation der Veränderungen der RSS mit anderen Endpunkten (6MWT und BOT-2) unterstützt die mit der RGI-C gemachten Beobach-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>tungen als stark mit patientenrelevanten funktionellen Endpunkten assoziiert. Deshalb ergänzt die RSS die RGI-C-Skala.</p> <p>Alexion schlägt vor, dass aufgrund der neu vorgelegten Validierungsdaten der RGI-C und ergänzend die RSS als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt werden und die Studiendaten für diese beiden Parameter in die Nutzenbewertung von Asfotase alfa einbezogen werden.</p> | |
| <p>3. Ergebnissicherheit der Mortalitätsdaten; Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> <p>Um die Robustheit des Zusammenhangs zwischen AA-Behandlung und Überlebensvorteil zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Hauptursachen für eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse waren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnosezeitpunkt (Diagnosejahr) und• Alter bei Studieneinschluss <p>Um diese möglichen Verzerrungsursachen zu adressieren und die Robustheit des Effekts zu untersuchen, hat Alexion mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Alexion erklärt in Ergänzung der Aussagen im Dossier:</p> <p>Um einen weiteren Kontext und ein umfassenderes Verständnis bezüglich des Überlebensvorteils von AA zu schaffen, führte Alexion während der Interaktion mit den Zulassungsbehörden weitere Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Untergruppen der Population durch. Es wurde ein Analyseset durchgeführt, das auf die Patientenpopulation be-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>schränkt war, die im Jahr 2000 oder später diagnostiziert wurde (AA N=37; Historische Kontrolle N=21). Die Ergebnisse (Tabelle 2) zeigen, dass mit AA behandelte Patienten eine fünfmal höhere Überlebenschance hatten als Patienten in der historischen Kontrollgruppe, die nach dem Jahr 2000 geboren wurden (HR (95 % CI) 5,1 (1,361-19,324)).</p> <p>Um den zweiten potenziellen Einflussfaktor zu kontrollieren (Alter bei Studieneinschluss), wurden Analysen durchgeführt, die ausschließlich Kontrollpatienten umfassten, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten. Dies entspricht dem Medianalter der mit AA behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Einschreibung in die klinischen Studien. AA-behandelte Patienten hatten eine fünfmal so hohe Überlebenschance wie die unbehandelten Patienten der Kontrollgruppe, die bei Studieneinschluss mindestens 38 Wochen überlebt hatten (HR (95 % CI) 4,9 (1.592-15.354)).</p> <p>Eine statistische Signifikanz wurde nur dann nicht erreicht, wenn beide Variablen in einer Analyse kombiniert wurden und die Stichprobengröße der Historischen Kontrollgruppe auf N=15 reduziert wurde. Dies könnte den Verlust der Aussagekraft für diese Beobachtung erklären. Die HR betrug 2,3 (95 % CI 0,451, 11,724). Wichtig ist allerdings, dass bei der Interpretation die Punktschätzung der HR berücksichtigt wird. HRs > 2 werden allgemein als epidemiologisch relevant interpretiert. Unter Berücksichtigung der anderen HRs, die alle >2 waren und konsistent für eine AA-Behandlung sprachen, kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Effekt von AA auf das Überleben durch diese sehr strengen Bedingungen der Sensitivitätsanalyse abgeschwächt wird.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Sämtliche Schätzungen des Risikoquotienten sprachen immer noch für einen wesentlichen Vorteil (mindestens 2-Mal höhere Überlebenschance) durch die Behandlung mit AA.</p> <p>Zusätzliche Analysen wurden bei Populationen mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko durchgeführt. Dazu gehören unter anderem Kleinkinder und Kinder mit HPP, die eine Unterstützung der Atmung benötigen (dies umfasst sowohl eine invasive als auch nicht invasive mechanische Beatmung) sowie Kleinkinder und Kinder mit Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen. Bei diesen besonders gefährdeten Patienten wurde eine beträchtliche Verbesserung des Überlebens unter der AA-Behandlung festgestellt. Dieser Überlebensvorteil konnte unter Berücksichtigung des Diagnosejahrs und des Überlebens bis zum Alter von 38 Wochen auch bei Patienten aufrechterhalten werden, die eine Beatmung benötigten.</p> <p>Alexion schlägt vor, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten zur Mortalität, die alle für einen Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Asfotase alfa sprechen, im ausgeführten Kontext berücksichtigt werden.</p> | |
| <p>4. Zulassungskonformität der Dosierung der Studienmedikation</p> <p>Alexion bestätigt, dass verschiedene Dosierungsschemata in den klinischen Studien zu Asfotase alfa (AA) angewendet wurden. Diese Unterschiede sind auf eine Weiterentwicklung des Verständnisses der Erkrankung der HPP zurückzuführen, das durch den kontinuierlichen Beitrag von klinisch-wissenschaftlichen Experten und Zulassungsbehörden weltweit, zusammen mit den besonderen Herausforderungen und Be-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>schränkungen bei der Entwicklung von Behandlungen für sehr seltene Erkrankungen stetig gewachsen ist.</p> <p>Die am häufigsten verwendete Dosierung von AA war 6 mg/kg/Woche, die subkutan (s.c.) in Einzeldosierungen verabreicht wurde. Die in den klinischen Studien verwendeten Dosen wurden basierend auf 2- bis 6-wöchigen pharmakodynamischen (PD), nicht-klinischen Studien an Mäusen mit der Akp2^{-/-}-Mutation, toxikologischen Studien an Ratten und Schimpansen und einer Studie zur klinischen Sicherheit und Verträglichkeit bei Erwachsenen mit HPP (ENB-001-08 CSR) ermittelt. Es wurde eine gepoolte pharmakokinetische (PK) Dosis-Wirkungs-Modellanalyse (PK-PD), bei der mehrere Parameter untersucht werden, durchgeführt, um die geeignete Dosierung für Patienten mit pädiatrischer HPP zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Modellanalyse unterstützen die empfohlene Verabreichung von 6 mg/kg/Woche von Asfotase alfa für die Behandlung von HPP als niedrigste Dosierung, die bei den meisten Patienten eine nahezu maximale Wirkung erreicht.(6)</p> <p>Schließlich ist aus der Fachinformation (2015) ersichtlich, dass die zugelassene Dosis von 6 mg/kg/Woche eine empfohlene Dosis ist, so dass Anpassungen erlaubt sind, wenn die behandelnden Ärzte dies für notwendig erachten. Dies ergibt sich auch daraus, dass in Abschnitt 4.2 der Fachinformation davon die Rede ist, dass „das Spritzenvolumen klein genug sein soll, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann“. Es wird also zwischen „empfohlener“ und „exakt verordneter“ Dosis unterschieden, was unterstreicht, dass die empfohlene Dosierung nach Fachinformation nicht abschließend definiert wird.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Zusammenfassend liegt das Dosierungsschema, das in den Alexion Studien verwendet wurde, im Rahmen der Zulassung gemäß der Fachinformation (2015). Deshalb schlägt Alexion vor, dass sämtliche in den Studien verwendete Dosierungen als zulassungskonform betrachtet und die Aussagen hinsichtlich des Dosierungsschemas in den Studien angepasst werden.</p> | |
| <p>5. Kohärente zusammenfassende Bewertung der Endpunkte in der Nutzenbewertung</p> <p>Aus Sicht von Alexion erscheinen bei der zusammenfassenden Bewertung der Endpunkte in der initialen Nutzenbewertung Unstimmigkeiten, die wie folgt adressiert werden sollten:</p> <p>In seinen Aussagen zur Wirksamkeit legt der G-BA in der Nutzenbewertung in Kapitel 2.6 für die einzelnen Endpunkte und zusammenfassend in Kapitel 3.3 dar, dass die Patienten in der Altersklasse 0-≤ 5 Jahre Verbesserungen im Wachstum (basierend auf den Z-Scores für Körpergröße und Gewicht) und der motorischen Funktion (basierend auf BSID-III, PDMS-2 und BOT-2) im Vergleich zum Ausgangswert zeigen, während zugleich aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Fallzahlen auf die begrenzte Aussagekraft der Ergebnisse hingewiesen wird.</p> <p>Gleiches gilt für die Morbiditätspunkte in der Altersgruppe 5-12 Jahre, wobei der G-BA erwähnt, dass bei der Behandlung eine signifikante Verbesserung im Wachstum, gemessen an den Z-Scores für Gewicht und Größe, erreicht werde, während in der historischen Kontrolle die Patienten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit aufwiesen.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Für die zur Erhebung der Verbesserung der motorischen Funktion eingesetzten 6MWT und BOT-2-Untertests sowie die Daten des POSNA PODCI, die eine signifikante Reduktion von Schmerzen und Behinderung und eine signifikante Verbesserung der Funktion zeigen, führt der GB-A die präzisen Messwerte und die statistisch berechneten Korrelationen und p-Werte aus. Auch hier wird dann aber vom G-BA auf die aufgrund der fehlenden Kontrollen und der geringen Studiengröße limitierte Aussagekraft der Ergebnisse hingewiesen.</p> <p>Alexion bestätigt, dass das Verzerrungspotential der Studien aufgrund der methodischen Limitationen bei kleinen Studienpopulationen als hoch einzuschätzen ist. Gleichwohl kann Alexion nicht nachvollziehen, dass einerseits präzise gemessene bzw. berechnete Daten zur Beurteilung des Effekts herangezogen werden (Mortalitätsdaten in Tabelle 49 und Morbiditätsdaten in Tab. 51), andererseits diese Daten aber als „nicht beurteilbar“ eingeschätzt werden und deshalb keine Berücksichtigung finden (Morbiditätsdaten in Tab. 49 und 50). Dies erscheint Alexion unstimmig, denn wenn es möglich ist, keinen Effekt bzw. keinen Unterschied zwischen den Populationen nachzuweisen und zu beurteilen, muss es auch möglich sein, signifikant nachgewiesene Unterschiede trotz des hohen Verzerrungspotentials zu beurteilen.</p> <p>Alexion schlägt vor, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa zusätzlich die Daten und Effekte zum Überleben ohne Beatmung und die Morbiditätsparameter, die allesamt eine signifikante Veränderung unter der Therapie zeigen, einschließt. Die nachgewiesenen statistisch signifikanten positiven Effekte bei hohem oder unklarem Verzer-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| rungspotential sollten berücksichtigt werden. | |
| <p>6. Abschließende Bemerkung zum Zusatznutzen</p> <p>In den allgemeinen und spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme geht Alexion auf die vom G-BA formulierten kritischen Aspekte der Nutzenbewertung ein.</p> <p>Dem G-BA wurden aktuelle Informationen über die Validierung der klinischen Parameter der Knochenmineralisation sowie weiterführende Erläuterungen zu den übrigen Endpunkten, insbesondere den Daten zum Überleben ohne invasive Beatmung vorgelegt. Diese Daten und die damit einhergehenden Erläuterungen weisen darauf hin, dass neben dem Mortalitätseffekt in der jüngeren Altersgruppe auch signifikante und hochrelevante Morbiditätseffekte in den älteren Altersgruppen nachweisbar sind. Daher ist, wie im Dossier bereits ausgeführt, festzuhalten, dass Strensiq® (Asfotase alfa) angesichts des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs, der Gesamtheit der aussagekräftigen klinischen Evidenz und dessen Eignung zur Behandlung der der Erkrankung zugrunde liegenden Ursache als langfristige Enzymersatztherapie einen bedeutsamen Nutzen für alle Patienten mit Hypophosphatasie bietet.</p> <p>Der deutliche Effekt von Asfotase alfa, nachgewiesen in einem für sehr seltene Erkrankungen vergleichsweise umfangreichen Studienprogramm, begründet aus Sicht von Alexion zweifelsfrei und überzeugend den hohen Zusatznutzen der Strensiq®-Therapie für Patienten, die an dieser schwerwiegenden Krankheit leiden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Übersicht</p> <p>Im Folgenden möchte Alexion die Gelegenheit nutzen, die folgenden spezifischen Aspekte der G-BA Nutzenbewertung zu kommentieren und ggf. Änderungsvorschläge zu unterbreiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogenität der Krankheitsmanifestation und die daraus resultierende erschwerte Diagnosestellung • Verwendetes Dosierungsschema im Kontext der Zulassung • Relevanz und Validität der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte <ol style="list-style-type: none"> a. Mortalität b. Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) c. Die durch RGI-C und RSS bewertete Knochenmineralisierung d. Die mithilfe von 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT- | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>2 bewertete mechanische Funktion, Gehfähigkeit und Mobilität</p> <p>e. Die mithilfe von POSNA PODCI, LEFS und BPI-SF bewerteten Schmerzen und Behinderungen</p> <p>f. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamteinschätzung | |
| Seite 11, Zeile 12 ff. | <p>1. Heterogenität der Krankheitsmanifestation und die daraus resultierende erschwerte Diagnosestellung</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Durch die Seltenheit der Erkrankung und die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, die denen anderer Erkrankungen ähneln können, ist die Diagnosestellung schwierig und oft verspätet.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Hypophosphatasie (HPP) ist eine sehr seltene genetische Erkrankung, die durch eine große Vielzahl an klinischen Erscheinungsbildern und Symptomen gekennzeichnet ist. Diese reichen von einem frühen Verlust der Zähne bei älteren Patienten ohne Knochensymptome bis hin zu Totgeburten bei Patienten ohne mineralisierte Kno-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>chen, die bereits <i>in utero</i> diagnostiziert werden. (7–13)</p> <p>Trotz der großen Bandbreite an klinischen Symptomen und der Seltenheit der Erkrankung, kann die HPP-Diagnose relativ einfach durch das Feststellen der alters- und geschlechtsspezifischen alkalischen Phosphatase im Serum erfolgen.(8,10,14)</p> <p>Ungeachtet ihrer Form oder ihres Genotyps umfasst die klinische Präsentation der HPP eine Kombination aus mehreren muskuloskelettalen, Atemwegs- und anderen Organmanifestationen.(7–10,14–22) Beim Vorliegen dieser Symptome kann durch den Nachweis von alters- und geschlechtsspezifischen niedrigen ALP-Serumständen die Diagnose relativ einfach und sicher bestätigt werden.(8–10,14)</p> <p>Durch Testen der biochemischen Substrate von ALP, die bei HPP-Patienten erhöht sind, kann die Diagnose zusätzlich überprüft werden.(8,10,14) Ein erhöhtes Plasma Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) ist ein sensitiver und spezifischer Marker für eine HPP-Diagnose.(8,10,14,23)</p> <p>Genetische Tests sind nicht erforderlich; allerdings kann die Identifikation einer Mutation des TNSALP-Gens in einigen schwierigen Fällen hilfreich sein, um eine HPP-Diagnose zu bestätigen.(10,14)</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------|--|---|
| | <p>Die Awareness für HPP in der allgemeinen medizinischen Fachwelt ist derzeit gering. Alexion adressiert gezielt Fachärzte (u.a. Osteologen, pädiatrische Spezialisten, Laborärzte), um die Awareness für HPP und ihre Diagnose zu steigern. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten in Deutschland in wenigen spezialisierten Zentren behandelt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wenn die spezifischen HPP-Symptome vorliegen, sollte ein erhöhter klinischer Verdacht für eine HPP-Erkrankung vorliegen. Die abschließende Diagnosestellung kann durch den Nachweis von alters- und geschlechtsspezifischen niedrigen ALP-Serumständen erfolgen.</p> | |
| Seite 19, Zeile 1 | <p>2. Verwendetes Dosierungsschema im Kontext der Zulassung</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die zugelassene Dosierung von Asfotase alfa ist 6 mg/kg/Woche. Vor diesem Hintergrund ist in den ersten 24 Wochen (Primary Treatment Period – PTP) nur eine der zwei Interventionen als zulassungskonform einzuschätzen.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Teilnehmer der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden während des primären Behandlungszeitraums (PTP; 24 Wochen) in 2 verschiedene Gruppen randomisiert: eine Gruppe erhielt eine Dosierung von 6 mg/kg/Woche, die andere Gruppe erhielt eine Dosierung von 9 mg/kg/Woche.</p> <p>Trotz der unterschiedlichen Dosierung zeigten Patienten in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägte Verbesserungen im RGI-C Score (primärer Endpunkt). Ursprünglich wurde allen Patienten, die an der Verlängerungsstudie ENB-008-10 teilnahmen, eine Dosierung von 3 mg/kg/Woche verabreicht. Allerdings wurde die Dosis im Studienverlauf auf 6 mg/kg/Woche erhöht, weil die Verbesserungen, die in der Studie ENB-006-10 bei Gabe der geringeren Dosierung von 3 mg/kg/Woche in ENB-008-10 festgestellt wurden, rückläufig waren.</p> <p>Die Erhöhung der Dosierung für alle Patienten über ein Protokoll-Amendement war konsistent mit dem ursprünglichen Protokollziel, die langfristige Wirksamkeit bei der Behandlung der HPP-assoziierten Rachitis bei Kindern zu bewerten, wonach Dosisanpassungen wegen fehlender Wirksamkeit erlaubt waren.</p> <p>Ungeachtet der Dosierungsvariationen während der ersten Studienphase erhielten alle Patienten für den Großteil der Studiendauer</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>eine Dosierung von 6 mg/kg/Woche.</p> <p>Schließlich ist aus dem Label der Fachinformation (2015) ersichtlich, dass die zugelassene Dosis von 6 mg/kg/Woche eine empfohlene Dosis ist, so dass Anpassungen erlaubt sind, wenn die behandelnden Ärzte dies für notwendig erachten. Dies ergibt sich auch daraus, dass in Abschnitt 4.2 der Fachinformation davon die Rede ist, dass „das Spritzenvolumen klein genug sein soll, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann“. Es wird also zwischen „empfohlener“ und „exakt verordneter“ Dosis unterschieden, was unterstreicht, dass die empfohlene Dosierung nach Fachinformation nicht abschließend definiert wird.(24)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der in der Fachinformation angegebenen Dosierung von 6 mg/kg/Woche handelt es sich um eine Empfehlung. Daher sind Dosisanpassungen zulässig. Aus diesem Grund sollten alle Dosierungen in den Studien als zulassungskonform bewertet werden.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------|--|---|
| Seite 83, Zeile 6 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), die ebenfalls im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“ behandelt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber entsprechend der Zulassung.</p> | |
| Seite 86, Zeile 1 & Zeile 16 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber entsprechend der Zulassung.</p> | |
| Seite 87, Zeile 6 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: $0,5 \leq 36$ Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber entsprechend der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------|--|---|
| Seite 89, Zeile 1 & Zeile 19 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber entsprechend der Zulassung.</p> | |
| Seite 90, Zeile 4 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber entsprechend der Zulassung.</p> | |
| Seite 92, Zeile 9 ff. | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Soweit nicht anders angegeben beziehen sich die Ergebnisse auf das Full Analysis Set. Die Darstellung der Ergebnisse beginnt mit der Studie, die entsprechend der Fachinformation als zulassungskonform zu bewerten ist.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Alle Dosierungen in den Studien entsprechen der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierungen entsprechen in ihrer Gesamtheit der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|---|
| Seite 93, Zeile 3 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre; Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht in ihrer Gesamtheit der Zulassung.</p> | |
| Seite 93, Zeile 8 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-009 entspricht der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------|--|---|
| Seite 96, Zeile 2 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht gesamthaft der Zulassung.</p> | |
| Seite 96, Zeile 12 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-009 entspricht der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------|--|---|
| Seite 99, Zeile 4 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht gesamthaft der Zulassung.</p> | |
| Seite 99, Zeile 13 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)“</i></p> <p>Aussage von Alexion: Die Dosierung entspricht der genehmigten Fachinformation-Kennzeichnung (2015), die ebenfalls im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Gesichtspunkten“ behandelt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-009 entspricht der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------|--|---|
| Seite 102, Zeile 2 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht gesamthaft der Zulassung.</p> | |
| Seite 102, Zeile 13 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-009 entspricht der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------|---|---|
| Seite 105, Zeile 2 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht gesamthaft der Zulassung.</p> | |
| Seite 108, Zeile 28 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Die Darstellung der Ergebnisse zu den UEs und SUEs beginnt mit der Studie, die entsprechend der Fachinformation als zulassungskonform zu bewerten ist.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Alle Dosierungen in den Studien entsprechen der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|---|
| | Alle Dosierungen entsprechen der Zulassung. | |
| Seite 110, Zeile 1 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)“</p> <p>Aussage von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Dosierung während der Studie ENB-002 angepasst wurde. Jedoch entspricht die Dosierung der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-002 war variabel, aber zulassungskonform.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------|--|---|
| Seite 113, Zeile 1 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB 006 (Alter: 5-12 Jahre, Dosierung = nur teilweise zulassungskonform)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-006 entspricht gesamthaft der Zulassung</p> | |
| Seite 114, Zeile 1 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: „ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)“</p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in ENB-009 entspricht der Zulassung.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------|--|---|
| Seite 120, Zeile 27 f. | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Zu beachten ist, dass die Studie ENB-010 die einzige Studie ist, in der über den gesamten Studienzeitraum die zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die Dosierung in sämtlichen Studien entspricht der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dosierung in allen Studien entspricht der Zulassung.</p> | |
| Seite 121, Zeile 31 ff. | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <u><i>„Diskussion der Validität der Studienergebnisse</i></u> <i>Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass in drei der vier Interventionsstudien nicht oder nur zum Teil die zulassungskonforme Dosierung von 6 mg/kg/Woche eingesetzt wurde und im Laufe der Studien verschiedene Veränderungen in der Dosierung vorgenommen wurden.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| | <p>Alexion stimmt zu, dass im Laufe der Studien Veränderungen in der Dosierung vorgenommen wurden. Dennoch entsprechen sämtliche Dosierungen der Fachinformation (2015), wie ebenfalls im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In allen Studien wurden zulassungskonforme Dosierungen eingesetzt.</p> | |
| <p>Seite 82, Zeile 16 ff. & Seite 124, Zeile 19 ff.</p> | <p>3. Relevanz und Validität von Mortalität, Morbidität und sicherheitsendpunkten</p> <p>3a. Mortalität</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose als auch des Alters bei Studieneintritt sowie des Diagnosejahres in einem Cox-Regressionsmodell war der Unterschied im Überleben zwischen der historischen Kontrolle und der AA-Gruppe nicht mehr signifikant (HR 2,49 [95 % CI 0,48; 12,83]; p=0,2765).“</i></p> <p>und</p> <p><i>„Allerdings konnte mit der konservativsten Sensitivitätsanalyse, bei</i></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>der Kontrollpatienten, die eine Mindestüberlebenszeit von 38 Wochen erreichten (N=25), mit AA-behandelten Patienten, die höchstens 72 Wochen bei Studienbeginn alt waren (N=21), verglichen wurden, kein signifikanter Vorteil hinsichtlich Überleben gezeigt werden (Todesfälle: 4/21 vs 12/25; p=0,1049). Nachdem sowohl das Alter bei Diagnose als auch das Alter bei Studieneintritt kontrolliert und das Diagnosejahr im Cox-Regressionsmodell berücksichtigt wurde, war kein signifikanter Vorteil für AA sichtbar (HR 2,49 [95 % CI 0,48; 12,83], p=0,2765).“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Um die Robustheit des Zusammenhangs zwischen AA-Behandlung und Überlebensvorteil zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Hauptursachen für eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosezeitpunkt (Diagnosejahr) und • Alter bei Studieneinschluss. <p>Um diese möglichen Verzerrungsursachen zu adressieren und die Robustheit des Effekts zu untersuchen, hat Alexion für das Dossier mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>In der oben referenzierten Sensitivitätsanalyse konnte, nachdem sowohl das Alter bei Diagnose als auch das Alter bei Studieneintritt kontrolliert und das Diagnosejahr im Cox-Regressionsmodell berücksichtigt wurden, kein signifikanter Vorteil für AA mehr gezeigt werden (HR 2,49 [95% CI 0,48; 12,83], p=0,2765). In dieser konservativsten Analyse wurde nur die Subgruppe der Patienten berücksichtigt, die im Jahr 2005 oder später diagnostiziert worden waren. Es wurden also AA behandelte Patienten (N=37) mit Patienten der historischen Kontrollgruppe verglichen, die nach 2005 geboren wurden (N=16). In der AA-Behandlungsgruppe sind 10,8% Patienten gegenüber 56,3% Patienten in der Kontrollgruppe gestorben (p=0,0002).</p> <p>Unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnosestellung als auch des Alters bei Studieneintritt UND des Diagnosejahres wiesen die behandelten Patienten verglichen mit den Patienten der historischen Kontrollgruppe mit einer Hazard Ratio von 5,17 (95% CI: 1,31; 20,33; p=0,0188) zur gleichen Zeit also eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf.</p> <p>Alexion hat noch eine weitere konservative Subgruppe mit Patienten generiert, die im Jahr 2005 und später diagnostiziert wurden und mindestens bis zu einem Alter von 38 Wochen überlebt hatten (N=37 AA behandelte Patienten und N=11 Patienten der histori-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>schen Kontrollgruppe). Auch in dieser Subgruppe war der Anteil der Todesfälle in der mit AA behandelten Gruppe von Patienten noch immer geringer (10,8% im Vergleich zu 36,4%). Der Unterschied der Überlebenszeit war nur annähernd statistisch signifikant ($p=0,0691$), was höchstwahrscheinlich eine Folge des zunehmenden Verlusts der statistischen Aussagekraft aufgrund der Eingrenzung der Subgruppen und der damit einhergehenden weiteren Reduzierung des Stichprobenumfangs war.</p> <p>In der konservativsten Sensitivitätsanalyse wurden sowohl das Alter bei Diagnose, das Alter bei Studieneinschluss als auch das Diagnosejahr berücksichtigt. Das Ergebnis lag bei einem HR von 2,49 (95 % CI 0,48, 12,83; $p=0,2765$). Aufgrund der geringen Stichprobengröße und dem damit einhergehenden Verlust der statistischen Aussagekraft, ist es nicht verwunderlich, dass keine statistische Signifikanz erzielt wurde. Wichtig ist allerdings, dass bei der Interpretation die Punktschätzung der HR berücksichtigt wird. HRs > 2 werden allgemein als epidemiologisch relevant interpretiert. Unter Berücksichtigung der anderen HRs, die alle >2 waren und konsistent für eine AA-Behandlung sprachen, kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Effekt von AA auf das Überleben durch diese sehr strengen Bedingungen der Sensitivitätsanalyse abgeschwächt wird. Sämtliche Analysen, die auf Patienten beschränkt</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>waren, die bis zur 38. Lebenswoche überlebt hatten, waren zu Ungunsten eines Behandlungseffektes verzerrt. Die Hälfte der mit AA behandelten Kohorte war bei Studieneinschluss jünger als 38 Wochen und daher immer noch dem Risiko ausgesetzt, vor der 38. Lebenswoche zu versterben. Hingegen wurden alle Todesfälle vor der 38. Lebenswoche in der historischen Kontrollgruppe von diesen Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Um einen weiteren Kontext und ein umfassenderes Verständnis bezüglich des Überlebensvorteils von AA zu schaffen, führte Alexion während der Interaktion mit den Zulassungsbehörden weitere Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Untergruppen der Population durch. Es wurde ein Analyseset durchgeführt, das auf die Patientenpopulation beschränkt war, die im Jahr 2000 oder später diagnostiziert wurde (AA N=37; Historische Kontrolle N=21). Die Ergebnisse (Tabelle 2) zeigen, dass mit AA behandelte Patienten eine fünfmal höhere Überlebenschance hatten als Patienten in der historischen Kontrollgruppe, die nach dem Jahr 2000 geboren wurden (HR (95 % CI) 5,1 (1,361-19,324)).</p> <p>Um den zweiten potenziellen Einflussfaktor zu kontrollieren (Alter bei Studieneinschluss), wurden Analysen durchgeführt, die ausschließlich Kontrollpatienten umfassten, die mindestens 38 Wochen</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>überlebt hatten. Dies entspricht dem Medianalter der mit AA behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Einschreibung in die klinischen Studien. AA-behandelte Patienten hatten eine fünfmal so hohe Überlebenschance wie die unbehandelten Patienten der Kontrollgruppe, die bei Studieneinschluss mindestens 38 Wochen überlebt hatten (HR (95 % CI) 4,9 (1.592-15.354)).</p> <p>Wie bereits erwähnt, wurde eine statistische Signifikanz nur dann nicht erreicht, wenn beide Variablen in einer Analyse kombiniert wurden und die Stichprobengröße der Historischen Kontrollgruppe auf N=15 reduziert wurde. Dies könnte den Verlust der Aussagekraft für diese Beobachtung erklären. Die HR betrug 2,3 (95 % CI 0,451, 11,724).</p> <p>Sämtliche Schätzungen des Risikoquotienten sprachen immer noch für einen wesentlichen Vorteil (mindestens 2-Mal höhere Überlebenschance) durch die Behandlung mit AA.</p> <p>Zusätzliche Analysen wurden bei Populationen mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko durchgeführt. Dazu gehören unter anderem Kleinkinder und Kinder mit HPP, die eine Unterstützung der Atmung benötigen (dies umfasst sowohl eine invasive als auch nicht invasive mechanische Beatmung) sowie Kleinkinder und Kinder mit Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen. Bei diesen besonders gefährdeten</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | <p>Patienten wurde eine beträchtliche Verbesserung des Überlebens unter der AA-Behandlung festgestellt. Dieser Überlebensvorteil konnte unter Berücksichtigung des Diagnosejahrs und des Überlebens bis zum Alter von 38 Wochen auch bei Patienten aufrechterhalten werden, die eine Beatmung benötigten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alexion schlägt vor, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten zur Mortalität, die alle für einen Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Asfotase alfa sprechen, im ausgeführten Kontext berücksichtigt werden.</p> | |
| Seite 57, Zeile 16 ff. & Seite 124, Zeile 34 ff. | <p>3b. Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><u>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p><i>Es besteht eine Inkonsistenz zwischen Studienbericht und Modul 4 des Dossiers hinsichtlich Operationalisierung. Wurden für die Analyse der Einzelstudien als auch für die mit der historischen Kontrollgruppe vergleichende Analyse Todesfälle als Ereignisse für IVFS gezählt?“</i></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>und</p> <p><i>„Eine abschließende Bewertung dieses Morbiditätsendpunktes ist aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht möglich. So bleibt offen, inwieweit Todesfälle als Ereignis für diese Analysen berücksichtigt wurden und inwieweit sich dieser Endpunkt vom Endpunkt Gesamtüberleben abgrenzt.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>IVFS unterscheidet sich vom Gesamtüberleben und ist definiert als Zeitspanne bis eine mechanische Beatmung über Intubation oder Tracheotomie notwendig wird; Tod vor der invasiven Beatmung wurde ebenfalls als Ereignis gewertet (ENB 011-10 CSR Abschnitt 5). Obwohl in Modul 4 keine explizite Definition des IVFS-Endpunktes vorliegt, ist die Beschreibung in Modul 4 konsistent mit dem Inhalt des klinischen Studienberichts. Todesfälle vor dem Beginn der künstlichen Beatmung wurden für die IVFS-Analysen sowohl in den einzelnen Studien als auch in der vergleichenden Analyse mit der historischen Kontrolle gewertet.</p> <p>Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei HPP-Patienten; Tod ist somit ein konkurrierendes Ereignis für den Endpunkt IVFS. Es ist daher sinnvoll, dass der Tod vor der invasiven Beatmung in</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------|---|---|
| | <p>der IVFS-Analyse als Ereignis gezählt wird.</p> <p>Die Mehrheit der Ereignisse in der IVFS-Analyse waren jedoch keine Todesfälle.</p> <p>Die Aufschlüsselung der IVFS-Ereignisse lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historische Kontrolle (N=48): 36 IVFS-Ereignisse [Todesfälle vor mechanischer Beatmung: 17; tatsächliche mechanische Beatmungsergebnisse: 19]; • Mit AA behandelte Studienteilnehmer (N=25): 4 IVFS-Ereignisse [Todesfälle vor mechanischer Beatmung: 1; tatsächliche mechanische Beatmungsergebnisse: 3]; <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>IVFS wird als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (siehe hierzu auch das Protokoll des G-BA Beratungsgesprächs) und die Ergebnisse im weiteren Bewertungsverfahren berücksichtigt.</p> | |
| Seite 50, Zeile 1 & | <p>3c. Knochenmineralisierung gemessen mit der Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) und Rickets Severity Scale (RSS)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Nicht berücksichtigte Instrumente des Endpunktes Knochenmine-</i></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| Seite 89, Zeile 6 ff. & Seite 105, Zeile 3 ff. | <p><u>ralisierung</u> Abweichend von der Einschätzung des pUs werden die aus folgenden Verfahren abgeleiteten Parameter, mit denen die Verbesserung der Knochenmineralisierung operationalisiert wurden, als nicht patientenrelevante Endpunkte angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beckenkammbiopsie • DEXA • Röntgenbildauswertungen mit RGI-C- und RSS-Scores <p>[...] Als weitere Endpunkte der Knochenmineralisierung führt der pU Röntgenbildauswertungen anhand von RGI-C- und RSS-Scores auf, die ebenfalls als Surrogat für die Morbidität betrachtet werden.“ und</p> <p>„RGI-C & RSS (primäre Endpunkte) Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunktes Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) der Studie ENB-010 (Datenschnitt: 12. November 2014) und der Studie ENB-002 (Datenschnitt: 29. Oktober 2014) dargestellt, da es sich hierbei um einen primären Endpunkt handelt. Die dargestellten Ergebnisse der primären Endpunkte sind dabei ausschließlich als Ergänzung zu den in der Nutzenbewertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten zu verstehen.“</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>und</p> <p><i>„Zusätzlich werden die Ergebnisse des Endpunktes Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) in der Studie ENB-006 dargestellt, da es sich hierbei um einen primären Endpunkt handelt.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Bei Kleinkindern und Kindern mit HPP manifestiert sich eine mangelhafte Mineralisierung der Knochenmatrix als Rachitis, einschließlich Genua valga oder vara; Vergrößerung der Handgelenke, Knie und Knöchel aufgrund aufgetriebener Metaphysen sowie Schwellungen der costochondralen Verbindungen.(8,22)</p> <p>Die schlechte Knochenmineralisierung und die damit verbundene Entstehung von Rachitis bei pädiatrischen HPP-Patienten ist ausschlaggebend für die Gesundheit und physische Funktionsfähigkeit des Patienten, da sie zu Atemnot, einer körperlichen Behinderung, Schmerzen und einer Verschlechterung der Lebensqualität führen kann.(7,8,25–29)</p> <p>Um die Auswirkung von Asfotase alfa auf diese HPP-Manifestationen der Skelettstruktur zu messen, wurden bei allen</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>pädiatrischen Patienten <18 Jahren mit offenen Wachstumsfugen Röntgenaufnahmen des Skeletts vor Beginn der AA-Behandlung mit denen nach Baseline verglichen. RGI-C und RSS wurden ausgewählt, um die skelettalen Manifestationen von HPP in den Studien zu bewerten. Die Entstehung einer Rachitis aufgrund der Skelett-Hypomineralisierung ist eines der häufigsten klinischen Merkmale bei pädiatrischen HPP-Patienten.(7,8,10,22) Die HPP-assoziierte Rachitis führt zu ernsthaften klinischen Manifestationen, die von der Fehlbildung des Skeletts und der körperlichen Behinderung, bis hin zu Atembeschwerden und Tod reichen.(7,19,27–29)</p> <p>Die Bedeutung und Validität der RGI-C (3) und RSS bei der Bewertung der HPP-assoziierten Rachitis wurde bereits im Abschnitt „Allgemeine Anmerkungen“ ausgeführt. Verbesserungen der RGI-C und RSS korrelierten stark mit dem Wachstum, der Gehfähigkeit, der körperlicher Funktionsfähigkeit und der Behinderung. Daraus ergibt sich, dass Verbesserungen der Knochengesundheit prädiktiv für die Verbesserung des Wachstums, der Gehfähigkeit sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit und Behinderung sind.</p> <p>Schließlich sei noch angemerkt, dass die Knochenmineralisierung, die in den Studien ENB-006 und ENB-009 mittels einer Knochenbiopsie (Beckenkammbiopsie) gemessen wurde, als patientenrele-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>vanter Endpunkt von der EMA anerkannt wurde. (4)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>RGI-C und RSS werden als patientenrelevante Endpunkte angesehen. Bei der RGI-C handelt es sich um ein für HPP validiertes Erhebungsinstrument. Sowohl RGI-C als auch RSS weisen starke Korrelationen mit anderen Endpunkten auf, die zeigen, dass die durch die AA-Therapie bedingten Verbesserungen der Skelettstruktur zu einer Verbesserung des Wachstums sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit und Behinderung führen. Demzufolge sollten die beiden Endpunkte RGI-C und RSS berücksichtigt werden.</p> | |
| Seite 59, Zeile 40 ff. | <p>3c. Knochenmineralisierung</p> <p>– Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><u>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p><i>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Unklarheiten bestehen hinsichtlich der Bestimmung des RGI-C anhand der Bewertung der Veränderung spezifischer Manifestationszeichen in 4 Kategorien (siehe oben):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wie erfolgte die Übertragung der Bewertungsergebnisse der</i> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><i>einzelnen Manifestationszeichen auf den 7-Punkte-Score?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wie wurde minimale, mittelstarke und maximale Verschlechterung/Verbesserung (anhand der Manifestationszeichen) definiert?“</i> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Es wurde keine Formel verwendet, um die individuellen Manifestationsbewertungen in den RGI-C 7-Punkte-Score zu übertragen. Die Beurteiler haben zunächst im eCRF alle definierten Merkmale in den Röntgenbildern (sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge usw.) in je eine der 4 Kategorien („zu Baseline nicht vorhanden“, „verringert“, „unverändert“, „erhöht“) bewertet. Im Anschluss mussten sie die Veränderung der HPP-bedingten Rachitis per 7-Punkte RGI-C Score angeben. Die RGI-C-Punktezahl entsprach dem „Eindruck“ des Radiologen von der Veränderung der HPP-assoziierten Rachitis. Hierzu wurden Pre- und Post-Baseline Röntgenaufnahmen der Brust, beider Handgelenke und Knie ausgewertet (quasi eine „radiologisch ganzheitliche“ Skelettbewertung).</p> <p>Die Radiologen wurden für die Durchführung dieser Bewertungen geschult. Ihnen wurde zudem ein unabhängiges Bewertungshandbuch zur Verfügung gestellt (30,31), in dem die Verfahren beschrie-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>ben und die zur Überprüfung verwendeten Materialien und Ausrüstung dargestellt wurden.</p> <p>Jeder Radiologe wurde angewiesen, die Veränderungen einer nachgewiesenen Rachitis im Vergleich zur Baseline zu bewerten, indem eine 7-Punkte-Ordinalskala eingesetzt wurde. Diese Skala misst quantitativ, welche radiologischen Veränderungen zur Baseline sich in den häufigsten HPP-Skelettcharakteristika ergeben haben. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">• sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge,• metaphysäre Auftreibung,• Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,• Osteopenie,• Strahlendurchlässigkeit und eine ungleichmäßige Osteosklerose,• physäre Aufweitung,• Radioluzenzen,• verändertes Verhältnis der diaphysären Cortex-Knochen-Dicke, | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • grazile Knochen, • das Fehlen aller oder einiger Knochen und • Frakturen. <p>Dieses Prozedere wurden zu jedem Zeitpunkt für jeden Patienten wiederholt. Der Score der RGI-C reicht von -3 bis +3.</p> <p>Bedeutung der 7-Punkt-Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -3: starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis (sehr viel schlechter) • -2: mittelstarke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis (moderat schlechter), • -1: minimale Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis (minimal schlechter), • 0: keine Veränderung (gleich bleibend), • +1: minimale Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis (minimal besser), • +2: deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis (viel besser), | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis (sehr viel besser) <p>Der RGI-C-Score für jeden Patienten zu den Post-Baseline-Zeitpunkten entsprach dem Mittelwert aus den drei Scores der bewertenden Radiologen (die Begutachtungen der Röntgenbilder erfolgte verblindet mit Ausnahme der Begutachtung zu Studienbeginn).</p> <p>Die minimale, durchschnittliche und maximale Verschlechterung/Verbesserung wurden mithilfe des Durchschnitts der Punktzahl der 3 unabhängigen Bewerter ermittelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da die Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes RGI-C mit der Stellungnahme ausgeräumt sein sollten, schlägt Alexion vor, diesen im weiteren Verfahren zu berücksichtigen.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|---|---|
| Seite 61, Zeile 36 ff. | <p>3c. Knochenmineralisierung – Rickets-Severity-Scale (RSS)</p> <p>Aussage in der G-B-Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Allerdings bestehen Unklarheiten bezüglich der Stärke der Korrelation. An einer Stelle im Modul 4 (S. 67) beschreibt der pU, dass der „Pearson Korrelationskoeffizient für den 6MWT mit der RSS [...] bei -0,794, -0,596 und -0,728 für infantile und juvenile HPP bzw. für alle Patienten [lag] ($p < 0,0001$ für alle 3 Gruppen)“. An anderer Stelle (Dossier, Modul 4, S. 445) wird die Korrelation mit $r = -0,661$ ($p < 0,0001$) angegeben.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Die Unterschiede für die Korrelationskoeffizienten für den 6MWT und die RSS ergeben sich wie folgt:</p> <p><u>Die Korrelationen von: -0,794, -0,596 und -0,728 aus dem 2.7.3 BLA (gesamt N=66)</u></p> <p>Verwendung aller Baseline- und Post-Baseline-Daten von den statistischen Analysezeitpunkten der gepoolten BLA-Analyse des bereinigten Datenschnitts vom 5. November 2013.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>Die Korrelationen von: -0,661 aus dem FDA Briefing Book (gesamt N=109)</u></p> <p>Die Berechnung erfolgte unter Verwendung aller Baseline- und Post-Baseline-Daten klinischer Visiten zum Zeitpunkt einer adhoc durchgeführten Momentaufnahme unbereinigter Studiendaten. Dieser Datenschnitt (Zeitpunkt: 144 Wochen Behandlung) wurde vor dem Datenschnitt des CSR durchgeführt.</p> <p>Die Inkonsistenzen in den Korrelationskoeffizienten beruhen also auf den verschiedenen zugrunde liegenden Datenschnitten, die von den unterschiedlichen bewertenden Institutionen angefragt wurden.</p> <p>Nichtsdestotrotz zeigen beide Ergebnisse eine starke Beziehung zwischen den Veränderungen der Skelettstruktur (RSS) und der Gehfähigkeit (6MWT).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>RSS und 6MWT weisen eine starke Korrelation auf, was auf einen engen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Skelettstruktur und der Gehfähigkeit schließen lässt.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|--|---|
| Seite 63, Zeile 42 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 – 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><u>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p><i>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Unklarheiten beziehen sich auf die Verwendung von Gehhilfen (Rollator, Unterarmgehstützen etc.). War deren Einsatz erlaubt oder wurden Patienten mit Gehhilfen vom Test ausgeschlossen? Falls die Verwendung erlaubt war, wurden Gehhilfen variabel eingesetzt?“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Alexion kann bestätigen, dass während der Durchführung des 6MWT die Patienten ihre Orthesen und Gehhilfen, die sie zur Fortbewegung üblicher Weise benötigten, verwenden durften. Dies entspricht den ATS 2002 Richtlinien, in denen festgelegt ist, dass Patienten während des Tests ihre üblichen Gehhilfen verwenden sollten (Gehstock, Rollator usw.).(32) Alle Gehhilfen wurden wie gewohnt von den Studienteilnehmern verwendet, es wurden keine Modifikationen für die Studie vorgenommen.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| | | |
|--------------------------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Vorgeschlagene Änderung: Keine | |
| Seite 64, Zeile 8 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2</p> <p>– 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Laut Protokoll richtete sich der pU bei Durchführung des 6MWT nach den Kriterien der ATS Guidelines. Dazu ist anzumerken, dass sich die Empfehlungen der ATS Guidelines auf erwachsene Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen beziehen. Die besonderen Erfordernisse, die für die Durchführung des Testes bei Kindern notwendig sind, werden in diesen Empfehlungen nicht berücksichtigt. Beispielsweise könnte ein Mangel an Motivation oder Verständnis der Testanweisungen die Durchführung und dadurch Validität des Testes bei Kindern beeinflussen.</i></p> <p><i>Der pU verweist auf Studien von McDonald et al., die die Validität</i></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>des 6MWT bei Jungen mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ab einem Alter von 4 Jahren untersuchte [26-28]. Allerdings wurde in den Studien ein modifizierter 6MWT eingesetzt. Während beispielsweise in den ATS Guidelines bezüglich der Durchführung des Standard-6MWT für Erwachsene empfohlen wird, nach jeweils 1 Minute den Patienten verbal zu ermutigen, werden in dem modifizierten Test für Kinder verbale Ermutigungen im 15-Sekunden-Intervall eingesetzt.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Alexion verwendete keinen modifizierte 6MWT, wie dies im MacDonald et al.-Paper (2010) der Fall war. Obwohl der von MacDonald angewandte Ansatz gerechtfertigt ist, entschied sich Alexion dazu, einen solchen Ansatz nicht zu übernehmen, um jegliche Bedenken darüber auszuräumen, dass die beobachteten Ergebnisse durch unnötige externe Einflüsse verstärkt wurden. Dies war insbesondere ein Bedenken aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe.</p> <p>Alexion verwendete ein kleines Belohnungssystem, um die Kinder zu ermutigen, ihr Bestes zu geben. Sie durften jedes Mal einen Plastikring oder ein kleines Stofftier in eine Schachtel legen, sobald sie einen Rundkurs um die Kegel absolviert hatten. Auf diese Weise sollten die Kinder während dieser Wiederholungsaufgabe fokussiert</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>und motiviert bleiben.</p> <p>Dieser Ansatz war konsistent von der Baseline bis zur letzten Auswertung. Zudem war der Einfluss dieser Veränderung stets konstant, was nicht unbedingt gewährleistet werden kann, wenn eine Person hinter den Kindern hergeht und sie verbal ermuntert, wie es in dem MacDonald et al.-Paper geschildert wird. Unterschiede bzw. Schwankungen in Ton und Lautstärke der verbalen Hinweise können zu nicht abschätzbaren Abweichungen bei der Durchführung des Tests führen und die Testergebnisse verzerren.</p> <p>Der von Alexion verfolgte Ansatz war sowohl von der Baseline- bis zur finalen Bewertung als auch zwischen den Studienzentren konsistent.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| Seite 64, Zeile 33 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 – 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</p> <p>Aussage in der G-BA-Nutzenbewertung: <i>„Zur Validität und zum minimalen klinisch relevanten Unterschied in</i></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>der HPP-Population (unter Berücksichtigung der verschiedenen Altersklassen) liegen keine Informationen vor. Somit ist die Relevanz der dargestellten Veränderungen im 6MWT unklar.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Die Untersuchungen zum minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (MCID) bei HPP wurden erst kürzlich abgeschlossen, eine erste Darstellung der Ergebnisse lässt sich der Tabelle 1 entnehmen.</p> <p>Der MCID der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) in Meter wurde für HPP-Patienten mithilfe derselben Methode berechnet (ein Drittel der SD) wie bei DMD-Patienten in McDonald et al. 2013.(33) Die SD wurde auf Basis der Baseline-6MWD-Werte von HPP-Patienten abgeleitet, die in den entsprechenden Studien erfasst wurden.</p> <p>Die HPP-Forschung hat gezeigt, dass eine Entfernung von 30,2 Metern den MCID-Grenzwert basierend auf der Ein-Drittel-SD-Methode darstellt. Dies entspricht 8,8 % der zurückgelegten durchschnittlichen Baseline-Entfernung. Der MCID-Grenzwert für DMD lag bei 31,7 Metern, also 8,9 % der zurückgelegten durchschnittlichen Baseline-Entfernung. Der Wert ist somit ähnlich wie bei HPP.(33)</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der 6MWT wurde für HPP validiert und es wurde eine MCID für die HPP-Population berechnet. Es wurden Verbesserungen im 6MWT bei Patienten mit pädiatrischer HPP berichtet, welche die HPP-spezifische 6MWT MCID übertrafen. Dies spricht für eine signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit unter einer nachhaltigen Langzeittherapie mit AA, die über den Verlauf der Studie aufrechterhalten wurde.</p> | |
| Seite 65, Zeile 44 ff. & Seite 66, Zeile 2 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III) <p>Aussage in der G-BA-Nutzenbewertung:</p> <p><u>„Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p><i>Die Daten des BSID-III werden vom pU nicht im Dossier als patientenrelevant eingestuft.“</i></p> <p><i>und</i></p> <p><u>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>Die Operationalisierung der Verbesserung grob- und feinmotorischer Fähigkeiten und Einschätzung der kognitiven Leistungen mit den BSID-III für die Altersklasse 0– 42 Monate ist nachvollziehbar. Unklar ist, warum nicht in allen Studien die gleichen Untertests eingesetzt wurden.“</i></p> <p>Aussage von Alexion:</p> <p>Alexion bestätigt, dass der BSID-III patientenrelevant ist.</p> <p>Verschiedene Untertests des BSID-III wurden aufgrund des zuvor definierten Studiendesigns nicht angewendet. Jeder Patient musste kognitive, sprachliche, feinmotorische und grobmotorische Teiltests absolvieren. Allerdings wurde in nicht englischsprachigen Ländern der Sprachtest nicht angewendet, da eine Validierung der verschiedenen Versionen gegenüber der Englisch Amerikanischen Version sehr kompliziert gewesen wäre. Dies gilt insbesondere dann, wenn geringfügig abweichende normative Daten abgefragt werden.</p> <p>Der Sprach-Untertest wurde in den Studien nicht eingesetzt, da er nicht in allen Studienzentren verfügbar war. Sofern ein Land zusätzliche Validierungsstudien für ein Instrument durchführt, werden im Zusammenhang mit der jeweiligen Population auch neue normative Daten erhoben. In diesem Fall wird ein Vergleich zwischen den</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>voneinander abweichenden Standard-Scores sehr kompliziert. Nach einer intensiven Teamdiskussion und einer Sichtung der Psychometrie hat Alexion sich dazu entschlossen, das es das Beste wäre, für alle Patienten die gleichen normativen Daten zu verwenden, da andernfalls die Validität bei einer internationalen Studie mit sprachlichen und kulturellen Unterschieden fraglich gewesen wäre.</p> <p>Ursprünglich wurden der Fragebogen zur sozial-emotionalen Entwicklung und die Skala zu den Alltagsfertigkeiten in den Studien eingesetzt. Allerdings konnten einige der Items aus den Fragebögen sorgfältiger durch direkte Beobachtung in den anderen Subtests gemessen werden. Zudem machte die fehlende linguistische Validierung die Interpretation der Ergebnisse zu einer Herausforderung. Diese Skalen adressieren insbesondere Bereiche wie die altersentsprechende emotionale Regulation, das Kommunikationsbedürfnis, das Interesse an Dingen und Geschehnissen und Teilnahme an der Gesellschaft, Gesundheit und Sicherheit. Sie sind sehr hilfreich, um Eltern eine Orientierung und individuelle Empfehlungen zum Umgang mit ihren Kindern zu geben, lassen sich aber im Kontext einer Forschungsstudie nur schwer interpretieren.</p> <p>Die kognitiven, feinmotorischen und grobmotorischen Subtests lie-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>ferten hingegen sehr wertvolle Daten, die Einblicke zu dem direkten Einfluss der primären, mit HPP-assoziierten Einschränkungen auf Mobilität und feinmotorische Funktion lieferten. Zudem zeigte sich ein eher indirekter Einfluss der motorischen Entwicklungsverzögerung auf die kognitive Funktion.</p> <p>Zusammenfassend lieferten die BSID-III Untertests zur kognitiven sowie fein und grobmotorischen Funktion ein sehr umfassendes Bild der Gesamtentwicklung in allen Ländern. Diese Werte wurden in die Datenanalyse für den CSR einbezogen. Sprache, adaptives Verhalten und sozial-emotionale Aspekte wurden nicht berücksichtigt, weil die entsprechenden Fragebögen nicht in allen Studienzentren verfügbar waren und – wie oben bereits ausgeführt – die Validität in einer internationalen Studie mit sprachlichen und kulturellen Unterschieden fraglich gewesen wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------|---|---|
| Seite 67, Zeile 6 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peabody Development Motor Scales-2 (PDMS-2) <p>Aussage in der G-BA-Nutzenbewertung:</p> <p><u>„Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p><i>Die Daten des PDSM-2 werden vom pU nicht im Dossier als patientenrelevant eingestuft.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Alexion bestätigt, dass die Daten des PDMS-2 patientenrelevant sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p> | |
| Seite 68, Zeile 36 ff. | <p>3d. Mechanische Funktion, Gehvermögen und Mobilität bewertet mit dem 6MWT, BSID-III, PDMS-2 und BOT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, zweite Ausgabe (BOT-2) <p>Aussage in der G-BA-Nutzenbewertung:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p><i>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Unklar bleibt allerdings, warum nur 3 bzw. 2 der 8 Untertests eingesetzt wurden und warum zwischen den Studien diesbezüglich variiert wurde.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren auf vier Subskalen mit jeweils 2 Untertests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feinmotorische Steuerung <ul style="list-style-type: none"> ○ Feinmotorische Genauigkeit ○ Feinmotorische Integration • Handkoordination <ul style="list-style-type: none"> ○ Handgeschicklichkeit ○ Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten) • Körperkoordination | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Beidseitige Koordination ○ Gleichgewicht ● Kraft und Gewandtheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Schnelligkeit und Geschicklichkeit ○ Kraft <p>In der Studie ENB-006 wurden ausschließlich die Untertests für Kraft und Gewandtheit eingesetzt, in den Studien ENB-002, ENB-010 und ENB-009 wurde zusätzlich der Untertest zum Gleichgewicht durchgeführt. Auslöser für diese Entscheidung waren Annahmen zu dem Einfluss von HPP in den verschiedenen Altersgruppen. Die Untertests, die für die spezifische HPP-Körperstruktur der Patienten, wie bspw. Muskelschwäche in den unteren Extremitäten und anormale Knochenausrichtung/ -stabilität, am relevantesten waren, wurden daher für die verschiedenen Studien ausgewählt. Die Durchführung der kompletten Tests war für die Patienten sehr belastend und aufwendig.</p> <p>Es war folglich eine Entscheidung aufgrund des Studiendesigns, sich auf eine bestimmte Anzahl an BOT-2-Untertests und die gesamthafte Patientenbewertung zu konzentrieren, um die Ermüdung</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>und damit die Patientenbelastung zu minimieren.</p> <p>Die Studie ENB-006 schloss Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren ein. Es wurde davon ausgegangen, dass in dieser Population die größeren HPP-bedingten Einschränkungen der Funktion / Mobilität auf die im Vergleich zu den oberen Extremitäten noch stärker eingeschränkten unteren Extremitäten zurückzuführen sind.</p> <p>Spezifische Items, wie die Fortbewegung mit zunehmender und abnehmender Geschwindigkeit aus dem Schnelligkeits- und Geschicklichkeits-Untertest sowie der Vorwärtssprung aus dem Kraft-Untertest erfassten die vorhandenen funktionalen Limitationen aufgrund dieser körperlichen Einschränkungen sehr gut.</p> <p>Der Einsatz dieser Subtest ergänzte die anderen Auswertungen zur Kraft in den oberen Extremitäten, wie bspw. HHD, wodurch eine belastbarere Interpretation der Ergebnisse ermöglicht wird. Der Fokus der anderen Untertests lag in erster Linie auf der feinmotorischen Steuerung sowie der Körperkoordination. Es wurde angenommen, dass diese Aspekte in der ENB-006-Population weniger relevant sein würden.</p> <p>Die Studien ENB-002, ENB-010 und ENB-009 umfassten den Untertest zum Gleichgewicht. Der Leitgedanke war, dass dieser Teil-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--|---|
| | <p>test bei jüngeren Kindern mit umfassenderen Beeinträchtigungen und schweren Entwicklungsverzögerungen sowie bei Erwachsenen mit zahlreichen körperlichen Defiziten aufgrund von Arthropathien, Frakturen und Muskelschwäche geeigneter wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| Seite 70, Zeile 6 ff. | <p>3e. Schmerzen/Behinderung gemessen mit POSNA PODCI, LEFS und BPI-SF</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI) <p>Aussage in der G-BA-Nutzenbewertung: <i>„Definition und Erhebung des Endpunkts:</i> <i>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklarheiten bestehen hinsichtlich der Datenerhebung: Füllten Kinder, die erst im Laufe der Studie 11 Jahre alt wurden, ab 11 Jahren den Kinderfragebogen aus oder füllten die Eltern den Elternfragebogen weiterhin aus?“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|--|---|
| | <p>Für Kinder, die während der Studie das 11. Lebensjahr erreicht haben, füllten sowohl die Eltern den Elternfragebogen aus als auch der Patient selbst den Kinderfragebogen. Aus Gründen der Konsistenz wurde für die Ergebnisauswertung nur die Elternversion verwendet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| Seite 71, Zeile 41 ff. | <p>3e. Schmerzen/Behinderung gemessen mit POSNA PODCI, LEFS und BPI-SF</p> <p>– Lower Extremity Functional Scale (LEFS)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Es liegen keine Informationen zur Validität und klinischen Relevanz für die HPP-Population vor. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie ist unklar.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Erwachsene mit HPP berichten oft von Frakturen und Behinderungen der unteren Extremitäten.(8,34,35) Der LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|---|
| | <p>unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten im Alltag. Obwohl für die HPP keine spezifische Validierung vorliegt, wurde der LEFS für zahlreiche medizinische und orthopädische Erkrankungen validiert. Und erst kürzlich wurde ein MCID von ≥ 9 definiert.(36) In der Studie ENB-009-10 zeigten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 8 der 18 Patienten (44,4 %) im Vergleich mit dem Ausgangswert eine erhebliche klinische Verbesserung (≥ 9 Punkte).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| Seite 72, Zeile 28 f. | <p>3e. Schmerzen/Behinderung gemessen mit POSNA PODCI, LEFS und BPI-SF – Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Keine Informationen liegen zum klinisch relevanten Unterschied (MID) in der HPP-Population vor, so dass die Relevanz von Veränderungen im BPI-SF offen bleibt.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der innerhalb der letzten 24 Stunden wahrgenommenen Schmerzen. Er lie-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|---|
| | <p>fert Informationen zur Schmerzintensität und zum Maß, mit dem der Schmerz die Funktion beeinträchtigt. Auf einer numerischen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen verbunden mit einer erheblichen Beeinträchtigung verursacht durch Schmerzen) wird die Schmerzintensität beschrieben. Ein niedriger Wert zeigt bessere Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität.(37) Obwohl der BPI-SF nicht für die HPP validiert wurde, ist ein chronischer und lähmender Schmerz, der die Funktionsfähigkeit einschränkt, ein charakteristisches klinisches Merkmal von Patienten mit HPP.(7,25)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| Seite 73, Zeile 27 f. | <p>3f. Sicherheit</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Die Sicherheitsendpunkte wurden vom pU nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion bestätigt, dass die Sicherheitsendpunkte patientenrelevant sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von AA wurde von mehreren Regulie-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>rungsbehörden weltweit positiv bewertet. Derzeit ist AA in der EU, den USA, Kanada und Japan zugelassen. Das Sicherheitsprofil von AA wurde als Teil des Zulassungsverfahrens bei der European Medicines Agency (EMA) überprüft.</p> <p>Während bei allen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten ist, ist nur bei einer Minderheit ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aufgetreten. Zu einem Studienabbruch aufgrund eines UE oder SUE ist es nur bei einer geringeren Minderheit gekommen.</p> <p><u>Sicherheit bei Patienten in der Altersgruppe: 0 bis ≤5 Jahre:</u></p> <p><u>Studie ENB-010:</u> Bei allen 59 Patienten ist mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die in der Studie ENB-10 aufgetreten sind, waren nur bei 6 (10,2 %) Patienten therapie-assoziiert. Nur 3 der 59 Patienten (5,1 %) sind aufgrund eines UE vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Infolge eines SUE ist dies nur bei 2 (18,2 %) Patienten der Fall gewesen.</p> <p><u>Studie ENB-002:</u> Bei allen 11 Patienten ist mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten, welches unmittelbar mit der Therapie assoziiert werden kann. Dies gilt nur für 2 (18,2%) der</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aufgetreten ist. Nur 3 Patienten (27,3 %) sind aufgrund eines UE und 2 Patienten (18,2 %) aufgrund eines SUE vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.</p> <p><u>Sicherheit bei Patienten in der Altersgruppe: 5 bis ≤66 Jahre</u></p> <p><u>Studie ENB-006:</u> In der Studie ENB-006-9/ENB-008-10 ist bei allen 13 mit AA behandelten Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten, wovon 12 als therapie-assoziiert bezeichnet werden können. Dagegen ist bei keinem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aufgetreten. Vorzeitig aus der Studie ausgeschieden aufgrund eines UE oder SUE ist ebenso kein Patient der Studie ENB-006-9/ENB-008-10.</p> <p><u>Studie ENB-009:</u> In der Studie ENB-009-10 ist bei allen 13 mit AA behandelten Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten. Kein Patient der Studie ENB-009-10 ist aufgrund eines UE oder SUE vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.</p> <p>Über alle klinischen Studien hinweg gab es für die EMA 4 Ereignisse, die von besonderem Interesse waren. Zwei davon (nachstehende Nummern 3 und 4) können mit dem natürlichen Verlauf der HPP assoziiert werden:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------|---|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) 2. Lipohypertrophie, 3. Kraniosynostose, 4. ektope Kalzifizierung. <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p> | |
| Seite 122, Zeile 12 ff. | <p>4. Gesamteinschätzung</p> <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Obwohl es sehr begrüßt wird, dass der pU für die Bewertung des Medikamentes diese patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt hat, ist zu beachten, dass für die eingesetzten Instrumente zu Schmerzen/ Behinderung und motorischer Funktion in der HPP-Population keine Validierungsstudien vorliegen und die klinische Relevanz von Veränderungen in dieser Population nicht klar ist.“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion:</p> <p>Obwohl keine Berechnungen zum minimalen klinisch relevanten Unterschied (MID) für die Endpunkte Verbesserung von mechanischer Funktion und Schmerzen/Behinderung in der HPP Population durchgeführt wurden, erreichten die mit Asfotase alfa behandelten</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>HPP Patienten in diesen Endpunktkategorien in der Langzeitbehandlung ebenso gute Werte wie gesunde Patienten.</p> <p>Die erreichten Werte des Composite-Scores der Subskala „Kraft und Gewandtheit“ des Bruininks-Oseretsky Tests der Motorischen Fähigkeiten – 2. Edition (BOT-2) waren ebenso in einem normalen Bereich wie die Werte des CHAQ (Schmerz/Behinderung), des BSID-III und des PODCI (Werte der globalen Funktionsskala und die PODCI-Skalen der Domänen Schmerz/Wohlbefinden und Transfer- und Mobilitätsaufgaben). Zusätzlich korrelieren die skelettalen Verbesserungen, wie sie durch den RGI-C gemessen worden sind, mit den Werten von BOT-2, PODCI und CHAQ. Dies zeigt, dass Veränderungen des Skeletts unmittelbar die Ergebnisse der Endpunkte Verbesserung von mechanischer Funktion und Schmerzen/Behinderung beeinflussen und somit von unmittelbarer Patientenrelevanz bei einer Erkrankung wie HPP sind.(3) Darüber hinaus wurde eine Steigerung um einen Punkt auf der Grobmotorik-Skala des BSID-III als eine bedeutsame klinische Verbesserung für die mit Asfotase alfa behandelten HPP-Patienten angenommen. Basierend auf dieser Einschätzung zeigen Patienten <5 Jahre bedeutsame Verbesserungen im BSID-III.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------|--|---|
| | <p>Trotz der fehlenden Validierung dieser Endpunkte zeigt eine genaue Betrachtung der Daten deren Notwendigkeit für die Beurteilung des Zustands der HPP-Patienten und die signifikanten Verbesserungen in der mit Asfotase alfa behandelten Population. Aus diesem Grund ist Alexion der Auffassung, dass die eingesetzten Instrumente zu Schmerzen/ Behinderung und motorischer Funktion in der HPP-Population Berücksichtigung finden sollten.</p> | |
| Seite 123, Zeile 33 ff. | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>„Darüber hinaus wurden weniger „harte“ Endpunkte zur Abschätzung der AA-Wirkung in der Altersklasse 5–12 Jahre verwendet, sondern vielmehr Instrumente, die nur deskriptiv im Vergleich zur historischen Kontrolle ausgewertet werden konnten (Wachstums-Z-Scores).“</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Die für die Beurteilung des Effekts der AA-Behandlung in der Altersklasse 5 bis 12 Jahre verwendeten Endpunkte (RGI-C, 6MWT und MPOMA-G) wurden speziell für die Erkrankung der HPP validiert.</p> <p>Die Wirksamkeit von Asfotase alfa wurde in der Altersgruppe 5-12 Jahre in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 demonstriert. Die Pa-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>tienten (N=13) dieser Studie wiesen eine im Kindes- und Jugendalter manifestierte HPP Erkrankung auf. Die behandelten Patienten zeigten während der Behandlung fortlaufend signifikante Verbesserungen der RGI-C- und RSS-Daten. Diese Verbesserungen wurden mit denen von 16 Patienten einer historischen Kontrollgruppe, welche aus einer Datenbank mit HPP-Patienten mit einem natürlichen Krankheitsverlauf ausgewählt wurden, verglichen und bewertet. Innerhalb der kombinierten AA-Behandlungsgruppe erreichte die Mehrheit der Patienten (9/13 [69 %]) in Woche 24 einen RGI-C-Score von +2 oder mehr. Dies war konsistent mit der "substanziellen Heilung" der Rachitis (primärer Endpunkt). Statistisch signifikante Verbesserungen der Rachitis-Schwere zu Baseline wurden bei mit AA behandelten Patienten schon in Woche 6 ($p < 0,0001$) beobachtet. Diese wurden über die Zeit aufrechterhalten. Im Gegensatz dazu wies die historische Kontrollgruppe in der 24. Woche einen RGI-C-Score von 0 auf, was keine Heilung der Rachitis bedeutet. Die in Woche 24 erreichte Verbesserung in der Gruppe der mit AA behandelten Patienten wurde verglichen mit den historischen Kontrollen in den Wochen 48 und 96 aufrechterhalten. Die medianen RGI-C-Scores der AA-Behandlungsgruppe wiesen in den Wochen 48 und 96 Werte von 1,67 bzw. 2,0 auf, was einer "substanziellen Heilung der Rachitis" gleichkommt. Die Mehrheit der Patienten</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>erreichte RGI-C-Scores von 1 oder größer. Es ist hervorzuheben, dass die medianen RGI-C-Scores der historischen Kontrollgruppe 0 betragen in den Wochen 24 und 96. In Übereinstimmung mit den oben beschriebenen primären Ergebnissen zur Wirksamkeit wurden 9 von 13 (69,2 %) der mit Asfotase alfa behandelten Patienten in der 24. Woche als Responder betrachtet. Bei den Patienten der historischen Kontrollen war dies 1 von 16 (6,3 %) ($p=0,0010$).</p> <p>Verglichen mit der historischen Kontrolle wiesen Patienten, bei denen sich die HPP im juvenilen Alter manifestiert hat und die in der Studie mit AA behandelt wurden, in der primären Analyse darüber hinaus eine statistisch signifikante Verbesserung der jährlichen Änderungsraten der MPOMA-G-Scores im Zeitraum Baseline bis zur letzten Beurteilung auf. Der MPOMA-G wurde speziell für die HPP angepasst.(38) Die mediane (Spanne) Änderungsrate pro Jahr der mit AA behandelten Patienten betrug 2,51 (0,0; 4,6) im Vergleich zu 0,33 (0,0; 0,9) der historischen Kontrollen ($p=0,0303$; Wilcoxon-Rangsummentests (exakte Methode)).(39) Für die Patienten in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10, für welche ein Video zum Zeitpunkt vor Beginn der Behandlung verfügbar war (N=5), wurde die jährliche Änderungsrate des MPOMA-G-Scores für die Zeitpunkte vor und nach Erhalt der Enzymersatztherapie mit AA bestimmt. Die Verschlechterung des Gangs wurde über den natürlichen Verlauf</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>der Erkrankung ohne Behandlung mit AA hinweg untersucht. Die mediane Änderungsrate pro Jahr betrug -0,72 [-1,0; 0,0]. Im Vergleich dazu betrug die durchschnittliche Änderungsrate pro Jahr während der AA-Behandlung 3,01 (0,0; 3,6).(39) Diese Ergebnisse waren konsistent mit den Ergebnissen des Vergleichs mit den historischen Kontrollen der Studie ALX-HPP-502. Die behandelte Gruppe wies signifikante Verbesserungen des Gangs verglichen mit den historischen Kontrollen bzw. Kontrollen vor der Behandlung auf. Die absolute Veränderung der MPOMA-G-Scores war ähnlich der Änderungsrate; die mit AA behandelten Patienten zeigten im Vergleich zu den historischen Kontrollpatienten eine größere mediane Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der letzten Bewertung (mediane Änderung von 3,0 im Gegensatz zu 1,5).(39) Während beide Gruppen den voridentifizierten MCID von 0,6 übertrafen, wiesen mit AA behandelte Patienten eine mediane Verbesserung des Ergebnisses auf, die doppelt so groß wie bei den historischen Kontrollpatienten war. Während die mediane Veränderung des MPOMA-G-Scores vor Beginn der Behandlung mit AA bei -2,0 (-2; 0) lag, betrug die mediane Verbesserung nach Beginn der Behandlung zum Zeitpunkt der der letzten Bewertung 5,0 (0; 7). Sowohl die mediane Verschlechterung des Gangs vor der Behandlung als auch die mediane Verbesserung des Gangs während der Behandlung übertra-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>fen den voridentifizierten MCID von 0,6. Die Verbesserungen der Skelettstruktur und des Gangs in der Altersklasse 5-12 Jahre wurden mithilfe der drei für die HPP validierten Instrumente RGI-C, 6MWT und MPOMA-G erhoben. Die Korrelationen von RGI-C und RSS, BOT-2, 6MWT, CHAQ, Wachstum und PODCI bekräftigen diese Aussage noch einmal.(3) Die bei diesen Endpunkten beobachteten Verbesserungen infolge der AA-Behandlung sind eine direkte Reaktion auf die Verbesserungen des RGI-C-Scores, der Skelettstruktur. Die Ergebnisse zeigen dementsprechend die Relevanz der RGI-C-Scores für die HPP. Schließlich haben die Ergebnisse der Verbesserung des 6MWT in der Altersklasse 5-12 Jahre den spezifisch für die HPP berechneten MID weit übertroffen.</p> <p>Es wurde eine Vielzahl von Endpunkten verwendet, um die Verbesserungen bei mit AA behandelten Patienten beurteilen zu können, Dies ermöglicht eine umfassende Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten.</p> <p>Die Endpunkte, die in der Altersklasse 5-12 Jahre verwendet wurden, ermöglichen die Beurteilung der Struktur des Skeletts, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Behinderung mit der Maßgabe ein umfassendes Verständnis der Wirkung von Asfotase alfa zu erlangen.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung: Alexion schlägt vor, alle patientenrelevanten Endpunkte zu berücksichtigen.</p> | |
| Seite 128- 131 | <p>Kohärente zusammenfassende Bewertung der Endpunkte in der Nutzenbewertung</p> <p>Anmerkung von Alexion: Aus Sicht von Alexion erscheinen bei der zusammenfassenden Bewertung der Endpunkte in der initialen Nutzenbewertung Unstimmigkeiten, die wie folgt adressiert werden sollten:</p> <p>In seinen Aussagen zur Wirksamkeit legt der G-BA in der Nutzenbewertung in Kapitel 3.3 dar, dass die Patienten in der Altersklasse 0-≤ 5 Jahre Verbesserungen im Wachstum (basierend auf Z-Scores für Körpergröße und Gewicht) und der motorischen Funktion (basierend auf BSID-III, PDMS-2 und BOT-2) im Vergleich zu Baseline zeigen, während zugleich aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Fallzahlen auf die begrenzte Aussagekraft der Ergebnisse hingewiesen wird.</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Dasselbe gilt für die Morbiditätsendpunkte in der Altersgruppe 5-12 Jahre, wobei der G-BA erwähnt, dass bei der Behandlung eine signifikante Verbesserung im Wachstum, gemessen an den Z-Scores für Gewicht und Größe, erreicht werde, während in der historischen Kontrolle die Patienten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit aufwiesen. Gleiches gilt für die zur Erhebung der Verbesserung der motorischen Funktion eingesetzten 6MWT und BOT-2-Untertests sowie den Daten des POSNA PODCI, die eine deutliche Reduktion von Schmerzen zeigen. Auch hier wird vom G-BA auf die aufgrund der fehlenden Kontrollen und der geringen Studiengröße limitierte Aussagekraft der Ergebnisse hingewiesen.</p> <p>Der Effekt dieser Endpunkte wird in den Tabellen 49 und 50 in Kapitel 5 jedoch als „nicht beurteilbar“ dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alexion schlägt vor, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa zusätzlich die Daten und Effekte zum Überleben ohne Beatmung und die Morbiditätsparameter, die allesamt eine signifikante Veränderung unter der Therapie zeigen, einschließt. Die nachgewiesenen statistisch signifikanten positiven Effekte bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential sollten berücksichtigt</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|---|---|
| | werden. | |
| Seite 128, Tab. 49 | <p>Aussage in der G-BA Nutzenbewertung: <i>In Tabelle 49 wird der Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) vom G-BA nicht berücksichtigt.</i></p> <p>Anmerkung von Alexion: Alexion ist der Auffassung, dass in der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 0-≤ 5 Jahre mit perinataler/infantiler HPP in Tabelle 49 der Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) in der Kategorie Morbidität aufgeführt werden sollte, da dieser unmittelbar patientenrelevant ist. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde vom G-BA bereits im Beratungsgespräch akzeptiert als auch jüngst in der Nutzenbewertung bestätigt. Alexion vermutet, dass die Unklarheit bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts, insbesondere der Frage der Einbeziehung der Todesfälle, dazu geführt hat, dass der Endpunkt Über-</p> | |

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>leben ohne invasive Beatmung (IVFS) in der Tabelle 49 nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da die Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts mit der Stellungnahme ausgeräumt sein sollten, schlägt Alexion vor, dass dieser im weiteren Verfahren zu berücksichtigt wird.</p> | |

Tabelle 1: Schätzungen des Minimalen Klinisch Relevanten Unterschieds (MCID) bei der zurückgelegten Gehdistanz (m) des 6MWT

| Analysetyp | MCID-Methode | Gesamt | | | Perinatales/infantiles Auftreten | | | Auftreten im jugendlichen Alter | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|----------------------------------|-------------------|------|---------------------------------|-------------------|------|
| | | N1 ^(a) | N2 ^(b) | MCID | N1 ^(a) | N2 ^(b) | MCID | N1 ^(a) | N2 ^(b) | MCID |
| Hauptanalyse ^(c) | Standardfehler ^(f) | 12 | 13 | 20,2 | 4 | 5 | 31,7 | 8 | 8 | 9,1 |
| | Standardabweichung ^(g) | 12 | 13 | 30,2 | 4 | 5 | 33,5 | 8 | 8 | 30,3 |
| | Methodenmittel ^(h) | 12 | 13 | 25,2 | 4 | 5 | 32,6 | 8 | 8 | 19,7 |
| Sensitivitätsanalyse 1 ^(d) | Standardfehler ^(f) | 11 | 12 | 20,6 | 3 | 4 | 33,9 | 8 | 8 | 9,1 |
| | Standardabweichung ^(g) | 11 | 12 | 30,8 | 3 | 4 | 35,7 | 8 | 8 | 30,3 |
| | Methodenmittel ^(h) | 11 | 12 | 25,7 | 3 | 4 | 34,8 | 8 | 8 | 19,7 |
| Sensitivitätsanalyse 2 ^(e) | Standardfehler ^(f) | 10 | 11 | 21,4 | 3 | 4 | 33,9 | 7 | 7 | 7,2 |
| | Standardabweichung ^(g) | 10 | 11 | 27,0 | 3 | 4 | 35,7 | 7 | 7 | 24,0 |
| | Methodenmittel ^(h) | 10 | 11 | 24,2 | 3 | 4 | 34,8 | 7 | 7 | 15,6 |

- (a) Anzahl der Patienten, die zur Schätzung der statistischen Verteilung verwendet werden. Hierzu werden Patienten benötigt, bei denen beide Werte, d. h. die Untersuchungs- und Ausgangswerte, nicht fehlen dürfen.
- (b) Anzahl der Patienten, die zur Schätzung des geringsten klinisch relevanten Unterschieds mithilfe der statistischen Verteilungen verwendet werden
- (c) Hauptanalyse: Alle Werte von allen Patienten
- (d) Sensitivitätsanalyse 1: Ohne Patienten, bei denen die Untersuchungs- oder Ausgangswerte (6MWT) fehlten
- (e) Sensitivitätsanalyse 2: Ohne Patienten, bei denen die Untersuchungs-, Ausgangs- oder Nachbehandlungswerte (6MWT) fehlten
- (f) $MCID = \text{Composite-Baseline SD} \times \sqrt{1-r}$, wobei die Composite-Baseline Untersuchungswerte verwendet, wenn die Ausgangswerte fehlen, und r der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen den Untersuchungs- und Ausgangsergebnissen ist.
- (g) $MCID = \text{Composite Baseline SD} \times 1/3$, wobei die Composite-Baseline Untersuchungswerte verwendet, wenn die Ausgangswerte fehlen.
- (h) Arithmetisches Mittel der MCIDs, die mithilfe der Standardfehler- und Standardabweichungsmethoden ermittelt wurden.

Tabelle 2: Zusammenfassung der gesamten Überlebenssensitivitätsanalysen

| Asfotase alfa Population | Historische Kontrollpopulation | Hazard-Ratio (95 % CI) | p-Wert |
|--|--|-------------------------------|---------------|
| Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | | |
| Alle Patienten | Alle historische Kontrollpatienten (HC) | 10.9 (3.859,30.812) | <0,0001 |
| 4/37 (10,8) | 35/48 (72,9) | | |
| Alle Patienten | HC-Patienten, die 2000 oder später diagnostiziert wurden | 5.1 (1.361,19.324) | 0,0157 |
| 4/37 (10,8) | 12/21 (57,1) | | |
| Alle Patienten | HC-Patienten, die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 4.9 (1.592,15.354) | 0,0057 |
| 4/37 (10,8) | 12/25 (48) | | |
| Alle Patienten | HC-Patienten, die 2000 oder später diagnostiziert wurden und die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 2.3 (0.451,11.724) | 0,3165 |
| 4/37 (10,8) | 6/15 (40,0) | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | 9.4 (3.156,27.930) | <0,0001 |
| 4/21 (19,0) | 19/20 (95,0) | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die 2000 oder später diagnostiziert wurden und eine Beatmungsunterstützung benötigen | 8.2 (2.351,28.805) | 0,0010 |
| 4/21 (19,0) | 7/7 (100,0) | | |

| Asfotase alfa Population | Historische Kontrollpopulation | Hazard-Ratio (95 % CI) | p-Wert |
|--|---|-------------------------------|---------------|
| Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen, die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 4.2 (1.132,15.785) | 0,0320 |
| 4/21 (19,0) | 5/6 (83,3) | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die 2000 oder später diagnostiziert wurden und eine Beatmungsunterstützung benötigen, die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 6.7 (1.669,26.966) | 0,0073 |
| 4/21 (19,0) | 4/4 (100,0) | | |
| Patienten mit Vitamin B6 abhängigen Krampfanfällen | HC-Patienten, die auf Vitamin B6 ansprechende Anfälle erlebt haben | 14.9 (3.101,71.751) | 0,0007 |
| 2/13 (15,4) | 10/10 (100,0) | | |

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, u. a. Hypophosphatasie. *Klin Pädiatrie*. 2009;221(04):219–26.
2. Scott LJ. Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia. *Drugs*. Springer International Publishing; 2016;Online Pub.
3. Whyte M, Fujita K, Moseley S, Thompson D, McAlister W. Validation of a novel scoring system, the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scale, for assessing skeletal manifestations of hypophosphatasia in infants and children. Presented at the ASBMR 2015 Annual Meeting; 9-12 Oct 2015 Seattle, WA, USA.
4. European Medicines Agency. CHMP. Assessment Report: Strensiq. International non-proprietary name: asfotase alfa. 25 June 2015. EMA/CHMP/383178/2015.
5. Thacher T, Fischer P, Pettifor J, Lawson J, Manaster B, Reading J. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132–9.
6. Pradhan R, Gastonguay M, Gao X, Monteleone J, Fisher J, Godfrey C, u. a. Exposure-Response Modeling and Simulation to Support Evaluation of Efficacious and Safe Exposure and Dose Range for Asfotase Alfa in Patients With Hypophosphatasia. Poster presented at 2015 ASBMR Annual Meeting; 9-12 Oct 2015; Seattle, WA, USA.
7. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. Januar 1991;28(3):175–232.
8. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker R, Whyte M, Eisman J, Igarashi T, Herausgeber. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2013. S. 337–60.
9. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. Juni 2013;10(Suppl 2):380–8.
10. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clin Endocrinol News*. 2013;1–8.
11. Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, u. a. Calcific peri-arthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res*. April 2014;29(4):929–34.
12. Weinstein RS, Whyte MP. Heterogeneity of adult hypophosphatasia. Report of severe and mild cases. *Arch Intern Med*. Mai 1981;141(6):727–31.
13. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child*. März 2014;99(3):211–5.
14. Mornet E, Nunes M. Hypophosphatasia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al. E, Herausgeber. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2011.
15. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, u. a. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. Januar 2009;4:6.
16. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. Februar 2009;25(2):217–23.
17. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, Busse B, Koehne T, Seitz S, u. a. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia--a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int*. Oktober 2011;22(10):2667–75.

18. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am*. September 1986;68(7):981–90.
19. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, u. a. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904–13.
20. Mornet E, Beck C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet*. März 2011;19(3):1–5.
21. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, u. a. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. JERSEY CITY;
22. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *open bone journal*. März 2009;1:8–15.
23. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux F, Pettifor J, Juppner H, Herausgeber. *Pediatric Bone*. 2. Aufl. Elsevier; 2012. S. 771–94.
24. Asfotase Alfa Fachinformation. June 27. 2015.
25. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijin T, Kishnani PS. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome Surveys. *Endocr Rev*. 2015;36(2 Supplement).
26. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlijin T, Kishnani PS. Fracture and Surgical Burden in Pediatric and Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-reported Outcome Surveys [poster]. Presented at the 2015 WCO-IOF-ESCEO Annual Meeting; Milan, Italy; March 26-28, 2015.
27. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, u. a. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 3. November 2015;
28. Rockman-greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallée M, Bedrosian CL, Liese J. Asfotase Alfa Improves Skeletal Mineralization and Respiratory Function in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: Results from up to 12 Months' Treatment. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(S1):70.
29. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallée M, u. a. Gait Assessment in Children with Childhood Hypophosphatasia: Impairments in Muscle Strength and Physical Function. *Endocr Rev*. 2015;36(2 Supplement).
30. RGI-C Independent Review Manual. Diagnostic Service: Imaging. Studies ENB-002-008/ENB-003-08 & ENB-010-10. Prepared by: Ashley Petti, Medical Writer I; Biomedical Systems.
31. RGI-C Independent Review Manual. Diagnostic Service: Imaging. Studies ENB-006-09/ENB-008-10. Prepared by: Ashley Petti, Medical Writer; Biomedical Systems.
32. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, u. a. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
33. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. September 2013;48(3):357–68.

34. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers R a. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. Elsevier Inc.; Mai 2013;54(1):21–7.
35. Champigneulle A, Whyte M, Rockman-greenberg C, Kishnani P, Case L, Mayhew J, u. a. Fracture burden in children and adults with hypophosphatasia. Poster presented at the Osteologie 2014 Congress; March 13-15, 2014; Munich, Germany.
36. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The lower extremity functional scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *Phys Ther*. April 1999;79(4):371–83.
37. Cleeland C, Ryan K. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129–38.
38. Phillips D, Griffin D, Przybylski T, Morrison E, Reeves AL, Vallee M, u. a. A Modified Performance-oriented Mobility Assessment (MPOMA-G) Tool for Assessing Clinically Relevant Gait Impairments and Change in Children with Hypophosphatasia: Development and Validation. In: Poster presented at the 7th International Conference on Children's Bone Health in Salzburg, Austria; 27-30 June 2015.
39. Madson KL, Phillips D, Rockman-greenberg C, Reeves A, Fujita KP, Moseley S, u. a. Improved Functional Mobility With Asfotase Alfa Treatment in Childhood Hypophosphatasia. Poster presented at the 2015 ASBMR Annual Meeting; 9-12 Oct 2015; Seattle, WA, USA.

Persönlich/Vertraulich

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Postfach 120606
D-10596 Berlin

München, 15. Februar 2016

Vorgangsnummer 2015-10-01-D-188: Frühe Nutzenbewertung zu Asfotase alfa - Strensiq®

Weiterführende Informationen im Anschluss an die mündliche Anhörung vom 9. Februar 2016

Sehr geehrte Damen und Herren,

in der Anhörung vor dem G-BA am 9. Februar 2016 zu o.g. Wirkstoff sind einige Fragen der Vertreter der Fachberatung Medizin beim G-BA aufgeworfen worden, zu denen wir die spezifischen Antworten wie vereinbart nachliefern möchten. Wir bitten, die Beantwortung der diskutierten Fragen bei der Beratung und Beschlussfassung zum Wirkstoff Asfotase alfa zu berücksichtigen.

1. Welche Kriterien lagen der Entscheidung zur Dosisanpassung in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 zugrunde?

Die Kriterien für eine Dosiserhöhung sind im Studienbericht unter 9.4.5 beschrieben. In der Studie ENB-002-08 haben die Patienten mit einer Dosierung von 1 mg/kg, 3-mal wöchentlich (3 mg/kg/Woche) subkutan, nach einer initialen i.v. Infusion für PK-

Analysen, begonnen. Dosisanpassungen konnten nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors wie folgt vorgenommen werden:

- Nach 1 Monat Behandlung konnte die Dosierung auf 1,5 mg/kg, 3-mal wöchentlich, später geändert auf 2 mg/kg, 3 mal wöchentlich, aufgrund fehlender Wirksamkeit bei Vorliegen von mindestens 2 von 3 folgenden Gründen erhöht werden:
 - Fehlende radiografische Verbesserung der Rachitis
 - Verschlechterung der pulmonalen Funktion
 - Verschlechterung der Gedeihstörung
- Wenn der Patient nach 3 Monaten Behandlung in einem der drei o.g. Aspekte keine Verbesserung zeigte, konnte die subkutane Dosis auf 2 mg/kg, 3-mal wöchentlich erhöht werden, sofern der Patient weiterhin die Einschlusskriterien der Studie erfüllte.
- Wenn der Patient nach 3 Monaten Behandlung in zwei der drei Aspekte keine Verbesserung zeigte, konnte die subkutane Dosis auf 3 mg/kg, 3-mal wöchentlich erhöht werden.

Patienten, die in der Studie ENB-003-08 weiterbehandelt wurden, erhielten initial die Dosis, die sie bei ihrer letzten Visite (Woche 24) in der ENB-002-08 Studie bekamen. Die Dosis wurde bei jeder Studienvisite an das Gewicht des Patienten angepasst. Weitere Dosisanpassungen konnten vom Prüfarzt und dem Sponsor bei fehlender Wirksamkeit oder aus Sicherheitsgründen in Betracht gezogen werden.

2. Bitte klären Sie die Anzahl der Patienten für die Analyse „Überleben ohne invasive Beatmung“

Alle Patienten mit perinataler/infantiler HPP mit einem hohen Mortalitätsrisiko wurden für die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigt (N=37).

In der Analyse zum Überleben ohne invasive Beatmung wurden 25 mit Asfotase alfa behandelte Patienten eingeschlossen, da von den 37 Patienten (gesamt) 25 keine Beatmung benötigten. Diese Analyse untersuchte, ob ein Patient unter Therapie beatmungsfrei war oder unter Therapie einer invasiven Beatmung bedurfte. Behandelte Patienten, die zu Baseline bereits invasiv beatmet wurden, waren daher von dieser Analyse ausgeschlossen.

3. Welche Hazard-Ratio liegt bei den ergänzenden Sensitivitätsanalysen zugrunde?

Um den Bias des Alters bei Studieneinschluss (Behandlungsgruppe) und des Überlebensalters (Kontrollgruppe) für das Gesamtüberleben zu berücksichtigen, wurden eine Reihe weiterer konservativer Sensitivitätsanalysen, basierend auf Patienten der historischen Kontrollgruppe, die 2005 oder später diagnostiziert wurden, durchgeführt. Zwei unterschiedliche statistische Analysen wurden hierfür verwendet: eine basierte auf Kaplan-Meier-Analysen unter Verwendung des Logrank-Tests, um die Überlebensverteilung zwischen beiden Gruppen zu vergleichen und einen p-Wert zu berechnen. Die andere berechnete die Hazard Ratio (HR), basierend auf dem Cox-Modell unter Verwendung des Wald-Tests, der die Nullhypothese untersucht, dass die HR gleich 1 ist (eine HR von 1 zeigt eine gleiche Ereignisrate zwischen Gruppen an).

Unten stehend sind die Ergebnisse aus beiden Methoden angegeben. Hervorzuheben ist, dass jede der Analysen eine geringere Anzahl an Todesfällen in der mit Asfotase alfa behandelten Gruppe im Vergleich zur historischen Kontrolle zeigt.

Basierend auf der Kaplan-Meier Methode war der Anteil an Todesfällen in den mit Asfotase alfa behandelten Patienten (10,8%) niedriger im Vergleich zu den historischen Kontrollen (36,4%). Obwohl die mediane Überlebenszeit in keiner der beiden Gruppen geschätzt werden konnte, tendierte die größere Überlebenszeit in der Gruppe behandelter Patienten in Richtung Signifikanz ($p=0,0691$; Logrank-Test) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1.1 im Dossier).

| Asfotase alfa Population | Historische Kontrollpopulation | Hazard-Ratio (95 % CI) | p-Wert* |
|---------------------------------|--|------------------------|---------|
| Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | | |
| Alle Patienten | Alle historische Kontrollpatienten (HC) | 10,9 (3,859; 30,812) | <0,0001 |
| 4/37 (10,8) | 35/48 (72,9) | | |
| Alle Patienten | HC-Patienten, die 2005 oder später diagnostiziert wurden | 5,2 (1,313; 20,328) | 0,0188 |
| 4/37 (10,8) | 9/16 (56,3) | | |
| Alle Patienten | HC-Patienten, die 2005 oder später diagnostiziert wurden und die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 2,5 (0,482; 12,832) | 0,2765 |
| 4/37 (10,8) | 4/11 (36,4) | | |

| Asfotase alfa Population | Historische Kontrollpopulation | Hazard-Ratio (95 % CI) | p-Wert* |
|--|---|---------------------------|---------|
| Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | Anzahl der Todesfälle [n/N (%)] | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die 2005 oder später diagnostiziert wurden und eine Beatmungsunterstützung benötigen | 6,7 (1,757; 25,306) | 0,0053 |
| 4/21 (19,0) | 5/5 (100,0) | | |
| Patienten, die eine Beatmungsunterstützung benötigen | HC-Patienten, die 2005 oder später diagnostiziert wurden und eine Beatmungsunterstützung benötigen, die mindestens 38 Wochen überlebt haben | 4,1 (0,745; 22,455) | 0,1050 |
| 4/21 (19,0) | 2/2 (100,0) | | |

Hazard Ratio = Ereignisrate Historische Kontrollgruppe / Ereignisrate Behandlungsgruppe
 *p-Werte des Wald-Test, der die Nullhypothese testet, dass die HR gleich 1 ist.

Sehr geehrte Damen und Herren, wir hoffen, dass wir mit den beigefügten Informationen die noch offenen Fragen aus der Anhörung zum oben genannten Wirkstoff beantworten konnten und bedanken uns nochmals für die konstruktive Diskussion.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Michel Jiresch

Vice President & General Manager Alexion Germany GmbH

7.2 Stellungnahme Dr. Hofmann

| | |
|-------------------|------------------------------|
| Datum | << 22.Januar.2016 >> |
| Stellungnahme zu | << Asfotase alfa/Strensiq >> |
| Stellungnahme von | << Dr. Hofmann >> |

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Girschick, Prof. Dr. med. Franz Jakob, Priv. Doz. Dr. med. Christine Hofmann, Dr. Lothar Seefried

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>nachdem kürzlich vom GBA aufgerufen, zur Nutzenbewertung des Medikamentes Asfotase alfa Stellung zu nehmen, haben wir innerhalb einer bereits seit Jahren konstituierten Leitliniengruppe zur Diagnostik und Therapie von Hypophosphatasie im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter als auch bei Erwachsenen mehrfach Konferenzen abgehalten, um dieses besondere Verfahren im Hinblick auf seltene Erkrankungen einschätzen zu können und eine Stellungnahme vorzubereiten.</p> <p>Grundsätzlich ist die Entwicklung des Medikaments Asfotase alfa ein sehr großer Fortschritt für die therapeutischen Möglichkeiten bei der schweren und lebensbedrohlichen Hypophosphatasie. Gemessen an historischen Verläufen kann mit diesem Medikament das Überleben, die Knochenmineralisierung und die muskuloskelettale Entwicklung bei schwer betroffenen Kindern verbessert werden.</p> <p>Die Unterzeichner dieser Stellungnahme sind durch eigene klinische Erfahrungen im Rahmen der Anwendung dieses Studienmedikamentes und durch intensive Begutachtung der vorliegenden Daten der Literatur zu dem Schluss gekommen, dass es sich bei Asfotase alfa um eine wichtige neue Therapie-Option für Patienten mit dieser Erkrankung handelt. Die Zulassung der europäischen Behörden, die zum Großteil auf amerikanischen Studien basiert, scheint auch aus dem Blickwinkel der europäischen Medizin nachvollziehbar und ist ein wichtiger Meilenstein.</p> <p>Wie vom GBA festgestellt, wird der prinzipielle Nutzen des Medikamen-</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Girschick, Prof. Dr. med. Franz Jakob, Priv. Doz. Dr. med. Christine Hofmann, Dr. Lothar Seefried

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>tes durch diesen Vorgang und auch durch den GBA nicht infrage gestellt, er gilt im Rahmen der Zulassung durch die europäischen Behörden (EMA) als gegeben. Die entsprechend begrenzte Zahl von Studien und auch Studienteilnehmern wurde intensiv begutachtet und man kommt erneut naturgemäß zu dem Schluss, dass eine detaillierte statistische Bewertung der Studien schwer möglich ist, da nur eine sehr begrenzte Zahl von Patienten untersucht wurde. Da die Hypophosphatasie eine extrem seltene Erkrankung ist, ist es aus medizinischen Gründen nicht möglich, hier Studien in größerem Umfang vorzulegen.</p> <p>Es muss somit konstatiert werden, dass die klinische Erfahrung, die im Rahmen dieser Studien berichtet wird, begrenzt ist, sowohl im Hinblick auf die Zahl der untersuchten Patienten, den Einbezug verschiedenster Ausprägungsformen der Erkrankung und auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen und Langzeiterfahrungen. Eine besondere Chance, aber auch Herausforderung, stellt der Einsatz des Medikamentes bei schwer lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit Hypophosphatasie dar. Perinatal schwer erkrankte Kinder haben ohne den Einsatz des Medikamentes eine sehr begrenzte Lebenserwartung. Unter Asfotase alfa scheint ein Überleben möglich, ohne dass dies garantiert werden kann. Allerdings gehen die berichteten Studien nicht detailliert auf die erreichbare Lebensqualität, den präzisen Ausprägungsgrad der Erkrankung im Verlauf und letztendlich das Langzeit-Überleben ein, was zum Teil auf die kurze Zeit zurückzuführen ist, in der das Medikament erst zur Verfügung steht. In unserer Erfahrung sind bei einzelnen Patienten die Therapieziele nur begrenzt erreichbar. Die extrem komplexe Entscheidung zur Therapie sollte aus unserer Sicht in die Hände eines in der Hypophosphatasie-Therapie erfahrenen Teams gelegt werden, um die nicht nur die medizinische Dimension der Therapie-Entscheidung, sondern auch die ethischen und psychosozialen Fragestellungen, die sich hier ergeben, gemeinsam mit den Familien erfassen und adressie-</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Girschick, Prof. Dr. med. Franz Jakob, Priv. Doz. Dr. med. Christine Hofmann, Dr. Lothar Seefried

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ren zu können. Aufgrund der begrenzten Datenlage kann diese Entscheidung den Familien allein nicht zugemutet werden, eine weit über das übliche Maß hinausgehende Expertenberatung für die Familien ist dringend erforderlich. Naturgemäß sollte daher der Einsatz dieses Medikamentes optimalerweise in entsprechenden Zentren durchgeführt werden oder zumindest unter enger Einbindung solcher Zentren geplant und durchgeführt werden.</p> <p>Auch die Entscheidung über die Therapiedauer sollte innerhalb einer solchen komplexen Therapieplanung, zusammen mit den betroffenen Familien/betroffenen Patienten, erfolgen. Therapieziele sollten präzise und klar festgelegt werden, um auch Möglichkeiten einer Therapie-Beendigung im Vorfeld zu definieren. Hier wird letztendlich der therapeutische Alltag das des Therapienutzens für den einzelnen Patienten definieren.</p> <p>Die Entscheidung, bei welchem Schweregrad der Erkrankung über die lebensbedrohliche Situation hinaus eine solche Behandlung gerechtfertigt und auch erfolgversprechend ist muss in verantwortlicher Teament-scheidung unter Einbeziehung der Familien erfolgen. Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken müssen in der nun anstehenden Langzeit-beobachtung sorgfältig dokumentiert werden und im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden. In unserer Erfahrung entstehen bei nicht lebensbedrohlichen Erkrankungsformen auch im späteren Erwachsenenalter Situationen (manifeste Osteoporose, gestörte Knochenheilung bei Frakturen, gestörte Implantateinheilung bei Gelenksersatz), in denen eine Behandlung erwogen werden kann. Sorgfältig durchgeführte klinische Studien hierzu sind unbedingt erforderlich. Die Durchführung obliegt den Experten in Zusammenarbeit mit dem Hersteller.</p> <p>Im Rahmen der Leitliniengruppe sind wir gern bereit, dem GBA die Natur der Erkrankung aus medizinischer Sicht zu erläutern, des Weiteren</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hermann Girschick, Prof. Dr. med. Franz Jakob, Priv. Doz. Dr. med. Christine Hofmann, Dr. Lothar Seefried

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| die Indikation zu den derzeit möglichen symptomatischen Therapien inklusive Asfotase alfa zu erläutern. Wir stehen daher gerne für ein persönliches Gespräch zur Verfügung | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

7.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 25. Januar 2016 |
| Stellungnahme zu | Asfotase alfa / Strensiq® |
| Stellungnahme von | <i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Der Wirkstoff Asfotase alfa dient als Enzymersatztherapie zur Behandlung eines sehr seltenen Leidens, der Hypophosphatasie.</p> <p><u>Zulassungskonformität der Dosierung in den vorliegenden Studien</u></p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung kommt zum Ausdruck, dass aus dem für ein sehr seltenes Leiden vergleichsweise umfangreichen Studienprogramm, in dem eine Vielzahl von Daten erhoben wurden, nur eine einzige Studie als zulassungskonform gelten könne.</p> <p>Dies wird damit begründet, dass nur in der Studie ENB-010 die angeblich zulassungskonforme Dosierung von 6mg/kg Körpergewicht zur Anwendung gekommen sei.</p> <p>Die Fachinformation bzw. die SmPC benennen im Abschnitt 4.2 allerdings nur ein „empfohlenes Dosierungsschema“. Dies belässt dem behandelnden Arzt einen Spielraum zur Bestimmung der individuellen Dosierung für den einzelnen Patienten und bildet damit die Behandlungsrealität ab.</p> <p>Da es sich bei der Dosierungsangabe also um eine Empfehlung handelt, sind auch die anderen, in den Studien verwendeten Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht bzw. 9 mg/kg Körpergewicht)</p> | |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ebenfalls als zulassungskonform anzusehen. Aufgrund der Schwere und des Wesens der Erkrankung ist dieser therapeutische Spielraum des Enzymsersatzes notwendigerweise im Rahmen der Zulassung berücksichtigt.</p> <p>Zwar werden die in der Dossierbewertung als nicht oder nur teilweise zulassungskonform eingeschätzten Studien nicht explizit im Hinblick auf die Zusatznutzenbewertung ausgeschlossen, es sollte aber vorbeugend darauf hingewiesen werden, dass ein Schlussfolgerung, dass diese Studienergebnisse gemäß der Verfahrensordnung eigentlich außer Betracht zu lassen wären, nicht adäquat wäre.</p> | |
| <p><u>Validierung</u></p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird an verschiedenen Stellen kritisch angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien.</p> <p>Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu sehr seltenen Erkrankungen generell. Im vorliegenden Fall beträgt die zum Zeitpunkt der Zulassung im Rahmen der Ausweisung als Orphan Drug überprüfte Prävalenz 0,01 auf 10.000 Menschen der EU.</p> <p>Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern. Dies ist auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar.</p> | |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Inkonsistenzen zwischen textlichen Zusammenfassungen und tabellarischen Darstellungen</u></p> <p>In der vorliegenden, sehr ausführlichen Nutzenbewertung werden die einzelnen signifikanten Effekte, die aus den Studien abzuleiten sind, beschrieben. Auch in der textlichen Zusammenfassung auf den Seiten 124 ff. wird auf die einzelnen signifikanten Effekte eingegangen.</p> <p>Es besteht allerdings eine Inkonsistenz dieser textlichen Zusammenfassung zu der tabellarischen Zusammenfassung in den Tabellen 49-51.</p> <p>Es wird daher darum gebeten, eine stärkere Kongruenz zwischen den beschriebenen Effekten und deren tabellarischer Darstellung im Abschlussbericht anzustreben.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

7.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 25. Januar 2016 |
| Stellungnahme zu | <i>Asfotase alfa / Strensiq®</i> |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie, Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Bedeutung einer Enzyersatztherapie:</p> <p>Die Enzyersatztherapie stellt eine Form der Therapie dar, die nicht an den Symptomen des Phänotyps angreift, sondern direkt die skelettale Funktion des genetischen Defektes ersetzt. Die durch die Mutation nicht mehr funktionierende natürliche alkalische Phosphatase wird durch das als Medikament gegebene Enzym ersetzt. Da die Erkrankung auf einem genetischen Defekt beruht, handelt es sich bei der Hypophosphatasie um eine lebenslange Erkrankung die einer lebenslangen Therapie bedarf.</p> | |
| <p>Wirksamkeit von Asfotase alfa:</p> <p>Bei der Hypophosphatasie handelt es sich um eine extrem seltene Erkrankung. Bei den schweren Verlaufsformen geht man von einer Häufigkeit von ca. 1:200.000 aus. Aufgrund dieser extremen Seltenheit der Erkrankung musste das Studiendesign zum Nachweis der Wirksamkeit von Asfotase Alpha (AA) angepasst werden. Die vorliegende Daten und die Publikation von White et al. (1) belegen eindrücklich die Verlängerung des Überlebens der behandelten Patienten im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe.</p> | |
| <p>Prognose der Patienten:</p> <p>Besonders bei den perinatalen und infantilen Formen der Erkrankung handelt es sich um schwerstkranke Kinder die bisher nur eine sehr eingeschränkte Lebenserwartung hatten. Durch die Anwendung von AA können diese Patienten nun ihre motorische Fähigkeiten entwickeln und</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>sie haben eine hohe Überlebensrate. Trotzdem handelt es sich beim Einsatz von AA nicht um eine Heilung des genetischen Defektes. Diese unbehandelt schwerstkranken Kinder werden auch mit der Medikation noch langfristig Einschränkungen im normalen Leben haben. Durch den Einsatz von AA besteht jedoch die Perspektive auf eine vermehrte Teilhabe und Selbstständigkeit der Betroffenen im Vergleich zu den nicht behandelten Personen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------|---|---|
| Seite 11, Zeile 12- 14 | <p>„Durch die Seltenheit der Erkrankung und die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, die denen anderer Erkrankungen ähneln können, ist die Diagnosestellung schwierig und oft verspätet.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Diagnosestellung der Hypophosphatasie ist aufgrund der typischen laborchemischen Konstellation meist sehr einfach. Eine unter der Altersnorm liegende Aktivität der alkalischen Phosphatase ist wegweisend. Dies ist eine in der Routine leicht durchzuführende und kostengünstige Diagnostik. Sollte sich hierbei der Verdacht auf eine Hypophosphatasie bestätigen, können weitere laborchemische Untersuchungen einen weiteren Anhalt geben. Erhöhte Substratwerte sind ein weiterer Hinweis bei ansonsten unauffälligen Knochenstoffwechselfparametern. Die Klinik und Bildgebung liefert zusätzlich weitere einfach zu erhebende Hinweise für die Erkrankung. Eine definitive Diagnosesicherung ist mittels genetischer Untersuchung möglich.</p> <p>Trotz der typischen und wegweisenden Laborbefunde wird die Diagnose einer Hypophosphatasie häufig erst verspätet gestellt. Dies liegt an den unspezifischen Symptomen der muskuloskelettalen Schmerzen, muskuläre Leistungsminderung und gelegentlich auftretende Frakturen. Diese klinischen Symptome treten bei einer</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|---|
| | <p>Vielzahl von Erkrankungen auf, die differenzialdiagnostische erwogen werden müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Merkmale der Hypophosphatasie ermöglichen jedoch ein einfache, sichere und auch kostengünstige Diagnosestellung der Hypophosphatasie.</p> | |
| Seite 11, Zeile 17-36 | <p>Variabilität und Schwere der Erkrankung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Phänotyp der Hypophosphatasie ist sehr variabel. Es gibt keine zuverlässige Genotyp-Phänotyp Korrelation und die Symptomatik hängt von der Restaktivität der alkalischen Phosphatase ab.</p> <p>Das Kontinuum des Phänotyps der Erkrankung wird derzeit in vier unterschiedliche Verlaufsformen unterteilt. Insbesondere die schwersten Verlaufsformen (perinatale und infantile Verlaufsform) stellen schwerste Erkrankungen mit der Notwendigkeit einer intensivpflichtigen Behandlung dar.</p> <p>Aber auch bei den erst im jugendlichen oder Erwachsenenalter diagnostizierten Patienten können häufig schon für eine Hypophosphatasie typische Symptome in der Anamnese gefunden werden. Diese treten teilweise schon viele Jahre vor der endgültigen Diagnosestellung auf.</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Das Kontinuum der Verlaufsformen der Hypophosphatasie von schwersten bis zu klinisch milden Verlaufsformen zeigt sich auch an den unterschiedlichen Zeitpunkten an denen die Beschwerden der angeborenen Erkrankung so intensiv werden, dass die Diagnosestellung erfolgt. Bei den pränatalen Formen treten die Symptome, bestehend aus muskulärer Schwäche, ausgeprägten Mineralisierungsstörungen, einer Gedeihstörung, sowie Krampfanfällen schon binnen der ersten Lebensstage auf. Diese Patienten sind extrem schwer beeinträchtigt und es kommt bei einem Großteil zu einer Beatmungspflichtigkeit. Ohne gezielte Enzymersatztherapie weisen diese Patienten, auch mit den Maßnahmen der Maximalversorgung, eine hohe Letalität auf. Dies gilt für die perinatalen und infantilen Formen der Erkrankung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |
| Seite 11-12 | <p>Unmet medical need</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patienten mit mildereren Verlaufsformen können dennoch schon in der Kindheit und Jugend stark in ihren in ihrer motorischen Leistungsfähigkeiten beeinträchtigt werden. Hier fällt insbesondere eine eingeschränkte muskuläre Leistungsfähigkeit mit eingeschränkter Mobilität und Beweglichkeit, sowie Schmerzen und gelegentlich</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>peripherer Frakturen auf. Dies führt bei Patienten mit juvenilen oder auch adulten Formen zu einer stark reduzierten Mobilität, so dass die Teilhabe am täglichen Leben sehr erschwert wird. Viele Patienten sind auf eine symptomatische analgetische und antiphlogistische Therapie sowie auf Physiotherapie angewiesen. Aufgrund der eingeschränkten Lebensqualität und der damit verbundenen psychischen Belastung ist bei einigen Betroffenen auch eine psychologische Betreuung notwendig.</p> <p>Bisher gibt es keine ursächliche Behandlung der Erkrankung. Schwere Verlaufsformen zeigen eine hohe Sterblichkeit innerhalb der ersten Lebensmonate. Alle bisher zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen sind ausschließlich supportiv und versuchen die progredienten Symptome der Erkrankung zu mildern. Die bisher verfügbaren Möglichkeiten sind jedoch nicht ausreichend, um die Sterblichkeit bei Patienten mit schweren Verlaufsformen zu reduzieren. Bei den juvenilen und adulten Formen stehen ebenfalls keine ausreichenden therapeutischen Optionen zur Verfügung. Viele der Patienten sind von chronischen Skelettschmerzen, einer erheblichen Leistungsminderung des Muskulo-Skelettsystemen betroffen. Die bisherige Behandlung versucht lediglich die limitierenden Symptome durch eine andere analgetische Therapie, sowie Physiotherapie und eine adäquate Hilfsmittelversorgung zu lindern. Mit diesen Maßnahmen konnte jedoch bisher keine nachhaltige Verbesserung der Lebenssituation der Betroffenen erzielt werden. Neben der Behandlung mit Nicht-</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Steroidalen Antiphlogistika zur analgetischen und anti-inflammatorischen Therapie stehen keine wirksamen Medikamente zur Verfügung. Begleitende Defizite im Kalzium und Vitamin D Stoffwechsel müssen ausgeglichen werden, stellen aber keine Behandlung der Grunderkrankung dar. Hiervon unabhängig sind die bei der Hypophosphatasie auftretenden Krampfanfälle, die besonders im Säuglings und Kindesalter häufig sind und durch hohe Gaben von Vitamin B 6 gelindert werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |
| Seite 58-61 | <p>Radiologische Messinstrumente</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Schwere der Erkrankung der in den Studien untersuchten Patienten und dem jungen Alter der Kinder ist es schwierig adäquate Parameter zur Beurteilung der Knochenmineralisierung zu finden. Knochenflächendichtemessungen stellen mittels DXA in diesem Alter kein geeignetes Untersuchungsverfahren dar. Die semi-quantitative Erfassung der Mineralisierung auf konventionellen Röntgenbildern scheint ein adäquates Beurteilungskriterium zu sein. Der RSS-Score, der im Rahmen der Studie als Kriterium zur Beurteilung der Mineralisierung verwendet wurde, ist ein für andere Erkrankungen etabliertes Verfahren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist es nicht möglich ein Untersuchungskriterium speziell</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>für die Hypophosphatasie zu evaluieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Mineralisierung des Skelettsystems stellt eine entscheidende Voraussetzung für die Verbesserung der respiratorische Funktion und der motorischen Fähigkeiten dar und ist deshalb aus unserer Sicht ein geeigneter Surrogatparameter zur Beurteilung des Effektes von AA.</p> | |
| Seite 63-69 | <p>Messinstrumente der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bezüglich der angewendeten motorischen Testverfahren für die motorischen Funktionen der Patienten sind die im Rahmen der Studie durchgeführten Testverfahren im Kindes- und Jugendalter etablierte Testmethoden. Diese werden bei verschiedenen Krankheitsbildern verwendet. Aufgrund der extremen Seltenheit der Hypophosphatasie ist es nicht möglich ein für diese Erkrankung validiertes Testverfahren zu entwickeln. Es kann allerdings angenommen werden das motorische Testverfahren, die bei anderen muskuloskelettalen Erkrankungen zur Beurteilung der Funktionalität verwendet werden, wie zum Beispiel der BOT-2 auch bei Hypophosphatasie valide Ergebnisse erbringt die eine patientenrelevante Veränderung der Mobilität belegen.</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bezüglich der angewendeten motorischen Testverfahren für die motorischen Funktionen der Patienten sind die im Rahmen der Studie durchgeführten Testverfahren im Kindes- und Jugendalter etablierte Testmethoden.</p> | |
| Seite 89-91 und 105-107 | <p>Radiologische Wirksamkeit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Anhand der radiologischen Befunde konnte gezeigt werden, dass es durch die Anwendung von AA zu einer Mineralisierung des Knochensystems kommt. Hierbei konnte auch gezeigt werden, dass durch die Anwendung von AA die Rippen mineralisiert werden. Aus medizinischer Sicht ist dies eine Grundvoraussetzung damit sich die respiratorische Funktion der Patienten verbessern kann. Damit ist die Mineralisierung eine essentielle Voraussetzung für das Überleben der schwer betroffenen Patienten und somit ein relevanter Parameter. Zusätzlich ist die Mineralisierung des Knochensystems eine Grundvoraussetzung, damit die Betroffenen ihre motorischen Fähigkeiten entwickeln können. Eine Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten ist ebenfalls Voraussetzung damit in die Patienten ihre Mobilität ausbauen können und selbstständig werden können. Die derzeitigen supportiven Maßnahmen wie z.B. Physiothe-</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>rapie sind umso effektiver einzusetzen, je besser die skelettale Situation der Betroffenen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus medizinischer Sicht ist die Mineralisierung der Rippen eine Grundvoraussetzung, damit sich die respiratorische Funktion der Patienten verbessern kann. Aus diesem Grund ist die Mineralisierung eine essentielle Voraussetzung für das Überleben der schwer betroffenen Patienten und somit ein relevanter Parameter.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, u. a. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 3. November 2015;

7.5 Stellungnahme Prof. Dr. Rohrer

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 25. Januar 2016 |
| Stellungnahme zu | Asfotase alfa / Strensiq® |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Tilman Rohrer Universitätsklinikum des Saarlandes Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Gebäude 9 D-66421 Homburg |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer, Universitätsklinikum des Saarlandes

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Sicher ist in der Nutzenbewertung des G-BA auf S. 11 zu Recht angemerkt, dass es sich bei der Hypophosphatasie um eine seltene Erkrankung handelt, welche durch eine Vielzahl an möglichen Symptomen charakterisiert ist. Der Äußerung, dass die Diagnosestellung schwierig und verspätet sei, kann entgegengesetzt werden, dass die Diagnosestellung und die Sicherung der Diagnose einfach und sicher ist. Die klinischen Symptome mögen für den Nicht-Spezialisten anderen Erkrankungen ähnlich sein, zeigen jedoch immer wieder ein vergleichbares Muster in den unterschiedlichen Verlaufsformen. Die radiologische und sonographische Bildgebung zeigen eine Verminderung der Knochenstrukturen und Auflockerung der Epiphyse und Metaphyse der Röhrenknochen sowie eine verminderte Mineralisation der Rippen und der Schädelknochen, hinzu kommt eine Nephrokalzinose im Ultraschall. Sicher ist hier die Diagnosestellung dahingehend, dass bei den Differentialdiagnosen einer echten Rachitis und einer hyperphosphatämischen Rachitis die alkalische Phosphatase erhöht ist. Bei der Hypophosphatasie ist diese erniedrigt. Kalzium und Phosphat sind bei der Vitamin-D-Mangel-Rachitis erniedrigt oder normal, bei der hyperphosphatämischen Rachitis obligat erniedrigt, im Gegensatz hierzu sind bei der Hypophosphatasie Kalzium und Phosphat erhöht.</p> <p>Ein weiterer Parameter, das Parathormon, ist bei der Hypophosphata-</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer, Universitätsklinikum des Saarlandes

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sie ebenfalls erniedrigt, bei der echten Vitamin-D-Mangel-Rachitis erhöht.</p> <p>Obligat beweisende Laborparameter sind die Werte Pyridoxalphosphat, welches lediglich bei der HPP erhöht, bei Rachitis und hyperphosphatämischer Rachitis erniedrigt sind, sowie Phosphoethanolamin im Urin, welches nur bei der HPP erhöht, bei den anderen beiden Krankheitsbildern obligat erniedrigt ist.</p> <p>Somit muss der Stellungnahme des GBA hier widersprochen werden, die Diagnosekriterien sind sicher und eindeutig. Dies sind kostengünstige und Routineparameter, die bei Kindern in diesem Alter routinemäßig bestimmt werden (Ausnahme Phosphoethanolamin).</p> <p>Die medizinische Notwendigkeit ergibt sich dahingehend, dass die HPP insbesondere in der infantilen Form ursächlich behandelt wird und somit die Kinder nicht mehr im Schnitt im Alter von 8 Monaten versterben. Vorher waren lediglich begleitende Therapien möglich und die Kinder mussten bei instabilem Brustkorb durch unzureichende Verknöcherungen der Rippen intubiert und beatmet werden. Eine Vitamin-D- oder Kalzium-Gabe hat keinen Einfluss auf die Knochenmineralisation bei HPP, da ohne alkalische Phosphatase weder Kalzium noch Phosphat in den Knochen eingebaut werden können.</p> <p>Die Gabe von Vitamin D ist sogar kontraindiziert, da diese die Hyperkalzämie erhöht und somit die klinischen Symptome von Nierenverkalkung bis hin zu Niereninsuffizienz und der Muskelschwäche noch ver-</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer, Universitätsklinikum des Saarlandes

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>stärkt.</p> <p>Die Enzyersatztherapie mit Asfotase Alfa bei molekulargenetisch gesicherter Mutation im Gen der alkalischen Phosphatase ist hier die ursächliche Behandlung.</p> | |
| <p>Zur Wirksamkeit der Asfotase Alfa bzgl. Verbesserung der Mortalitätsrate: es kommt unter Behandlung einer Verbesserung des Überlebens im Alter von 1 Jahr von vormals 42 % auf 95 % und im Alter von 5 Jahren von vormals 27 % Überleben auf 84 % (Whyte et al., 2016).</p> <p>Bezüglich der Morbidität ist zu erwähnen, dass von den beatmeten Kindern die unbehandelten nur in 5 % überlebten, wenn sie mechanisch beatmet werden mussten (1/20 Kindern), im Gegensatz zu 76 % (16/21 Kindern). Von den beatmeten 16 Kindern, die trotz Beatmung unter Behandlung mit Asfotase überlebt haben, konnten 75 % (12/16) von der künstlichen Beatmung entwöhnt werden.</p> | |
| <p>1. Die Knochenmineralisation als Parameter ist für die klinischen Verläufe der Patienten ein relevanter Endpunkt, da die Mineralisation zur Festigkeit des Knochens notwendig ist. Hierdurch kommt es zu einer Stabilisierung des Brustkorbs, welcher um Einatmen zu können, dem Unterdruck des Zwerchfells standhalten muss und deshalb durch die Festigkeit der Rippen überhaupt nur stabil gehalten werden kann. Hier zeigt auch die Arbeit von Whyte et al. (Whyte et al., 2016), dass eine Zunahme der Rippenverknöcherung, dargestellt als RGI-C-Score, einher-</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>geht mit einer besseren Atmung und damit einem verminderten Sterben der Kinder.</p> <p>2. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Score für Rachitis (RSS) auch auf die Knochenmineralisation und Formgebung bei Kindern mit HPP anwendbar ist (Thacher et al., 2000). Eine Behandlung mit Asfotase Alfa führte dazu, dass sich bei 8 Kindern die Rachitiszeichen bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen zur Hälfte normalisierten, bei einer Behandlungsdauer von 48 Wochen komplett normalisiert waren.</p> <p>3. Bei den gleichen Kindern konnte der RGI-C-Score zeigen, dass es zu einem substantiellen Heilen von Osteoporose unter der Behandlung kam. Sowohl der RGI-C-Score als auch der RSS-Score sind gut etablierte Instrumente, um Knochenveränderungen im Verlauf beurteilen und messen zu können.</p> <p>4. Zu berücksichtigen ist, dass die Funktionalität eines Muskels als auch die Stabilität eines Knochens nicht voneinander getrennt beurteilt werden können, sondern eine funktionelle Knochen-Muskel-Einheit darstellen. Dies zeigt sich auch klinisch bei der Behandlung der HPP. Betrachtet man den RGI-C-Score, so findet sich bei Patienten mit HPP ein hochsignifikante Assoziation, auch in der multivariaten Regressionsanalyse mit dem RSS-Score, dem PODCI Global Function Test, dem CHAQ Disability Index, dem 6-Minuten-Lauftest und dem Körperhöhen-SDS-Wert</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer, Universitätsklinikum des Saarlandes

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| (Whyte et al., 2015). Die Wirksamkeit der Asfotase Alfa auf die Funktionalität zeigt sich auch in der Entwöhnung der mechanischen Beatmung. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

THACHER, T. D., FISCHER, P. R., PETTIFOR, J. M., LAWSON, J. O., MANASTER, B. J. & READING, J. C. 2000. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*, 46, 132-9.

WHYTE, M. P., FUJITA, K. P., MOSELEY, S., THOMPSON, D. & MCALISTER, W. H. 2015. Validation of a Novel Scoring System , the Radiographic Global Impression of Change Scale , for Assessing Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Infants and Children ASBMR Annual Meeting. Seattle, WA.

WHYTE, M. P., ROCKMAN-GREENBERG, C., OZONO, K., RIESE, R., MOSELEY, S., MELIAN, A., THOMPSON, D. D., BISHOP, N. & HOFMANN, C. 2016. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 334-42.

7.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 25.01.2016 |
| Stellungnahme zu | Asfotase alfa (Strensiq®) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.01.2016 die Nutzenbewertung für Idebenon (Strensiq®) von Alexion Europe SAS veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Asfotase alfa ist ein Orphan Drug zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studie ENB-006/ENB-008 sowie drei supportiven Studien ENB-002/ENB-003, ENB-010 und ENB-009 durchgeführt.</p> <p>In seiner zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA einen statistisch signifikanten positiven Effekt beim Gesamtüberleben für die Altersgruppe bis 5 Jahre mit perinataler/infantiler HPP im Vergleich zur historischen Kontrolle. Für die Altersgruppe 5 bis 12 Jahre mit perinataler/infantiler und juveniler HPP sowie die Altersgruppe 13 bis 66 Jahre mit hauptsächlich juveniler HPP seien die Effekte nicht beurteilbar oder nicht statistisch signifikant.</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Nicht berücksichtigte Endpunkte</p> <p>Der G-BA schließt gemäß seinen Ausführungen im Abschnitt 2.5.1 eine Reihe von Endpunkten und Instrumente aus.</p> <p>Hierzu heißt es hinsichtlich der nicht berücksichtigten Instrumente des Endpunktes Knochenmineralisierung: <i>„Abweichend von der Einschätzung des pUs werden die aus folgenden Verfahren abgeleiteten Parameter, mit denen die Verbesserung der Knochenmineralisierung operationalisiert wurden, als nicht patientenrelevante Endpunkte angesehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Beckenkammbiopsie</i>• <i>DEXA</i>• <i>Röntgenbildauswertungen mit RGI-C- und RSS-Scores</i> <p><i>DEXA ist ein röntgendiagnostisches Verfahren, welches in den Studien zur Knochenmineraldichtemessung eingesetzt wurde. Als radiologischer Marker ohne jegliche Verknüpfung zu einem für den Patienten relevanten Parameter (z. B. Schmerzverhalten oder Funktionsverbesserung) wird dieser Endpunkt als nicht relevant gewertet.</i></p> <p><i>Die Beckenkammbiopsie wurde eingesetzt, um histomorphometrische Eigenschaften des Knochens zu beschreiben. Auch hier gilt die Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz.</i></p> <p><i>Für beide Endpunkte (Marker der Knochendichte) wurde die Validität</i></p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte nicht belegt. Daher wurden sie nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</i></p> <p><i>Als weitere Endpunkte der Knochenmineralisierung führt der pU Röntgenbildauswertungen anhand von RGI-C- und RSS-Scores auf, die ebenfalls als Surrogat für die Morbidität betrachtet werden.“</i></p> <p>Hinsichtlich der nicht berücksichtigten Instrumente des Endpunktes Mechanische Funktion, Gang und Mobilität heißt es u.a.: „Darüber hinaus werden Dynamometriemessungen (HHD) und POMA-G, die vom pU zur Operationalisierung der motorischen Funktion verwendet wurden, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><i>Die HHD misst die Aufbringung von Muskelkraft mittels eines Handgerätes mit einer integrierten Kraftmesszelle. Verschiedene Muskelgruppen wurden bilateral getestet (Griffkraft, Beinbeuger und -strecker, Hüftbeuger und -strecker sowie Hüftabduktor). HHD wird als nicht patientenrelevanter Endpunkt für HPP-Patienten gewertet. Als wesentliche Merkmale der HPP gelten Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten und der Mobilität. Diese lassen sich jedoch nicht ausschließlich über Kraftmessungen abbilden. Kraft und motorische Fähigkeiten (z. B. Gehen) müssen nicht unbedingt miteinander korrelieren. Hierzu sind Instrumente notwendig, die die motorischen Funktionen direkt messen.</i></p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>(...)</p> <p><i>Aufgrund der fehlenden Validität und des selektiven Einsatzes des POMA-G/MPOMA-G werden die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Beim nicht berücksichtigten Instrument des Endpunktes Schmerzen/Behinderung (Child Health Assessment-Fragebogen)führt der G-BA aus: <i>„Zur Validität bei Kindern mit HPP liegen keine Informationen vor. Ebenfalls ist die klinische Relevanzschwelle in dieser Population nicht bekannt. Die Beeinträchtigung der körperlichen Funktion sowie das Schmerzverhalten werden als patientenrelevante Endpunkte eingeschätzt. Da aber der CHAQ und der POSNA PODCI (siehe unten) Instrumente sind, die den gleichen Endpunkt beschreiben, und die Validierung für POSNA PODCI an einer größeren Patientenstichprobe mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen durchgeführt wurde und sich nicht nur auf Patienten mit juveniler rheumatoider oder idiopathischer Arthritis bezieht, werden in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse des POSNA PODCI berücksichtigt.“</i></p> <p>Im Falle einer seltenen Erkrankung erscheint es nach Auffassung des vfa unzumutbar die vorliegende best verfügbare Evidenz aus der Nutzenbewertung explizit auszuschließen. Trotz bestehender methodischer Limitationen erscheint insbesondere der Ausschluss des primären Endpunktes (RGI-C) von Zulassungsstudien als unangemessen. Ver-</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>wunderlich erscheinen dabei die enormen Unterschiede in der Einschätzung der Verwertbarkeit dieser Ergebnisse zwischen der EMA und dem G-BA. Während der G-BA formal auf die nicht belegte Validität des RGI-C als Surrogat für Morbidität verweist, heißt es im EPAR u.a.: „<i>Validation of the Radiographic Global Impression of Change tool is considered to be an essential component of the current application.</i>“ bzw. „<i>The CHMP considered that with regard to 1) the improvement in x-ray appearance as assessed by the Radiographic Clinical Impression of Change tool, 2) the histological appearance of bone biopsy material and 3) the apparent catch-up height-gain demonstrated by patients, these clinical effects showed:</i></p> <p><i>Biological plausibility: supplementing a deficient enzyme that is involved in bone mineralisation is likely to lead to improved appearance of bone histology and improved x-ray appearances of bones and joints. It was therefore found to be plausible that there would be consequent gain in height and may have improved respiratory ability.</i></p> <p><i>Biological coherence: pre-clinical studies submitted by the company further supported the claims for clinical efficacy.</i></p> <p><i>A temporal relationship: the effects became evident subsequent to exposure and persisted with continuing exposure.</i></p> <p><i>Direction of effect: the changes in x-ray appearance and bone histology were in the direction anticipated.</i></p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><i>Consistency: the effects did occur in most (though not all) patients and were found in more than one study under similar circumstances.</i></p> <p><i>Specificity of outcome: it was not apparent that organs other than bone were affected. There may be an indirect effect on muscle strength but the studies (such as the 6-minute walk test) were not able to show this conclusively.“</i></p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2016
von 12.22 Uhr bis 13.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Herr Dr. Jiresch
Frau Dr. Lewke
Herr Dr. Schmidt
Herr Prof. Dr. Schönermark

Angemeldete Teilnehmer für die **Universität Würzburg, Kinderklinik – Funktionsbereich Kinder-rheumatologie und Osteologie/Orthopädische Universitätsklinik – Fachbereich Osteologie**:

Herr Prof. Dr. Girschick (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Jakob

Angemeldeter Teilnehmer für das **Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Dr. Schnabel

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Pitluck
Herr Dr. Wilken
Frau Chisholm (Dolmetscherin)
Frau Bentin (Dolmetscherin)

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ein herzliches Willkommen an die neu Hinzugekommenen – ein Teil der Truppe war ja bei der vorherigen Anhörung zu Sebelipase alfa schon hier – zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Strensiq[®], einem unter besonderen Umständen von der EMA zugelassenen Orphan.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 4. Januar 2016, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen Alexion als pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGKED, dann die Leitlinienkommission „Diagnostik und Therapie der Hypophosphatasie“, dann Herr Professor Tilman Rohrer vom Uniklinikum in Homburg, dann der BPI sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Teilnehmer feststellen: Frau Dr. Hardenberg ist nicht mehr da, sie hat in der vorangegangenen Anhörung genug gearbeitet, ich begrüße aber wieder Herrn Dr. Jiresch, Frau Dr. Lewke, Herrn Dr. Schmidt und Herrn Professor Schönermark von Alexion, dann Frau Pitluck und Herrn Dr. Wilken vom BPI sowie Frau Chisholm und Frau Bentin als Dolmetscherinnen, dann Herrn Professor Jakob – Herr Professor Girschick ist entschuldigt; er fehlt –, dann Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner und schließlich Herrn Dr. Schnabel. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall.

Bevor ich dem pU das Wort erteile, noch einmal der obligate Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, jeweils Namen und entsendende Institution bzw. pharmazeutisches Unternehmen nennen.

Aus unserer Sicht sollte heute neben den Punkten, die Sie anzusprechen gedenken, der Gesichtspunkt der Zulassungskonformität in den Fokus gerückt werden; denn in drei der vier Interventionsstudien wurde nicht oder nur zum Teil die zulassungskonforme Dosierung 6 mg/kg/Woche eingesetzt. Im Laufe der Studien wurden auch verschiedene Dosierungsveränderungen vorgenommen. Da interessiert die Frage, welche klinischen Parameter, welche Rationale führen zu einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung? Hat das gegebenenfalls – das ist ja ein naheliegender Gedanke – Auswirkungen auf die Endpunkte? Außerdem ist sicherlich auch die Fragestellung von Relevanz: Wie ist der Stellenwert der Therapie insbesondere bei Erwachsenen einzustufen? Hier haben sich ja doch signifikante Unterschiede gezeigt. Das sind aber nur zwei Punkte, die sicherlich diskutiert werden sollten.

Herr Dr. Jiresch, Sie beginnen. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr gerne, Herr Professor Hecken, nach der Anhörung zu Sebelipase zum zweiten Mal am heutigen Tage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So übt man aber am besten: Sie waren vorher nie da, jetzt schon zum zweiten Mal.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr geehrte Damen und Herren, da sich die Zusammensetzung in Ihren Reihen zur vorangegangenen Anhörung minimal geändert hat, darf ich uns noch einmal kurz vorstellen: Mein Name ist Michael Jiresch; ich bin Geschäftsführer von Alexion in Deutschland. Herr Dr. Schmidt ist Kinderarzt und Medizinischer Direktor

von Alexion in Deutschland, und neu zu uns gestoßen ist Frau Dr. Lewke, auch aus unserer medizinischen Abteilung. Herr Professor Schönermark ist in der Vorbereitung ebenfalls unterstützend für uns tätig gewesen.

Da wir uns jetzt schon zum zweiten Mal am heutigen Tag in diesem Gremium sehen, verzichte ich auf eine Vorstellung von Alexion und komme gleich zur Sache.

Wir sprechen jetzt über den Wirkstoff Asfotase alfa, der bei der seltenen Erbkrankheit Hypophosphatasie erstmalig eine gezielte Enzymersatztherapie ermöglicht. Die Hypophosphatasie ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die zu einer Störung des Phosphat- und Calciumstoffwechsels führt. Die Folgen sind in manchen Fällen sehr schwerwiegend: Vielfach können Knochenbrüche, Knochenverformungen, Muskelschwäche, Knochen- und Muskelschmerzen, aber auch gestörte Nierenfunktion und Krampfanfälle auftreten. Viele Patienten können wegen starker Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen nicht mehr adäquat am sozialen Leben teilnehmen. In schweren Fällen können Kinder sogar ohne mineralisierte Knochen zur Welt kommen, was invasive künstliche Beatmung erfordert. Die Mortalität unter diesen schwer betroffenen Patienten ist mit 50 bis 100 Prozent im ersten Lebensjahr sehr hoch. Die Patienten, die überleben, sind häufig ihr Leben lang schwer beeinträchtigt. Asfotase alfa ist die einzige zugelassene Enzymersatztherapie. Sie gleicht den genetisch bedingten Enzymmangel gezielt aus.

In der heutigen Anhörung möchten wir die folgenden drei Punkte besonders hervorheben:

Erstens. In der Patientengruppe der 0- bis 5-jährigen Kinder wurden klinisch relevante Daten zum Überleben ohne invasive Beatmung generiert, die es aus unserer Sicht wert sind, als wichtiger Morbiditätsendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Ebenfalls für sehr bedeutsam und uneingeschränkt relevant für die Nutzenbewertung halten wir die vorgelegten Mortalitätsdaten.

Zum Zweiten möchten wir bekräftigen, dass die Dosierungen von Asfotase alfa, wie von Herrn Professor Hecken eben schon angesprochen, in allen Studien des vorgelegten, für ein Orphan Drug umfangreichen klinischen Programmes der Fachinformation entsprechen und damit zulassungskonform sind; dazu wird gleich noch weiter ausgeführt werden. Dementsprechend sollten die Daten aus allen vorgelegten Studien berücksichtigt werden.

Drittens sehen wir in der initialen Nutzenbewertung des G-BA einige Widersprüchlichkeiten, die wir gerne ansprechen, mit Ihnen diskutieren und auflösen möchten.

Ich möchte nun gerne wie bei der vorherigen Anhörung an Herrn Dr. Schmidt weitergeben, damit er die wichtigsten Daten zu diesen Punkten kurz zusammenfasst und in die Diskussion einleiten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Dr. Schmidt, bitte.

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Ich würde wie in der Anhörung zu Sebelipase alfa erst ein bisschen etwas über die Erkrankung erzählen und dann auf die Punkte aus der Nutzenbewertung, die Sie zum Teil schon angesprochen haben, eingehen.

Die Hypophosphatasie ist eine außerordentlich seltene, sehr schwere, genetisch determinierte Erkrankung des Stoffwechsels phosphathaltiger Substanzen, bei der ein lebenswichtiges Enzym, nämlich die alkalische Phosphatase, nicht oder nicht in ausreichendem Maße gebildet wird oder aktiv ist. Die Folge sind neben anderen Symptomen schwere Störungen der

Knochenmineralisation, die im schlimmsten Falle dazu führen, dass Kinder ohne funktionsfähige Knochen zur Welt kommen und damit die Stabilität des Körpers nicht gewährleistet ist. Der oft unterentwickelte Brustkorb führt zu Atemnot des Säuglings, was eine maschinelle Beatmung erfordern kann. Die Mortalität ist hoch, bei den Neugeborenen und Säuglingen mit Thoraxdeformitäten sterben 7 von 10 innerhalb des ersten Lebensjahres.

Ältere Kinder zeigen häufig erhebliche Gedeih- und Wachstumsstörungen. Dadurch, dass das Skelett nicht aushärtet, kommt es zu knöchernen Deformitäten und zu zum Teil massiven Einschränkungen im muskuloskelettalen Halte- und Bewegungsapparat. Die Patienten können nicht oder nur sehr eingeschränkt laufen bzw. lernen als Kinder das Laufen spät, sie leiden an Knochenschmerzen und sind deshalb häufig körperlich eingeschränkt.

Erwachsene Patienten mit Hypophosphatasie leiden häufig an schweren Schmerzen, sind funktionell eingeschränkt und bedürfen nicht selten der Hilfe. Zudem erleiden einige Patienten häufig eine Vielzahl von pathologischen Frakturen. Der mit einer subkutanen Injektion einfach applizierbare Wirkstoff Asfotase alfa gleicht als spezifischer Enzyersatz das Defizit des Körpers und insbesondere des Knochens aus, erlaubt so eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels und einen dramatischen Rückgang der Symptome. Die Therapie ist präzise, insgesamt sicher und in hohem Maße wirkungsvoll, sodass die mit entsprechendem genetischen Defekt geborenen Menschen eine große Chance haben, ein wenig eingeschränktes und häufig auch normales Leben zu führen.

Nun zu den Punkten aus der Stellungnahme: In der initialen Nutzenbewertung des G-BA sind in der Altersgruppe der 0- bis 5-Jährigen die patientenrelevanten Morbiditätsdaten zum Überleben ohne invasive Beatmung aufgrund von Unklarheiten im Dossier nicht berücksichtigt worden. Hierzu haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme klärende Daten nachgeliefert. Daraus wird deutlich, dass behandelte Patienten oft keiner invasiven Beatmung mehr bedürfen bzw. beatmete Patienten unter der Therapie von der invasiven Beatmung entwöhnt werden können. Dies bedeutet, dass nunmehr das Überleben ohne invasive Beatmung bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Zur Erinnerung: In der Natural History Study hat so gut wie kein Kind überlebt, wenn es einmal in der Beatmung war.

Bereits in der Nutzenbewertung wurden die eindrucksvollen Überlebensdaten gewürdigt – darauf will ich jetzt nicht zu intensiv eingehen –, wurden jedoch dann auf Grund von wirklich konservativen Sensitivitätsanalysen relativiert. Wir haben in unserer Stellungnahme ergänzende Analysen aufgeführt. Dies unterstreicht nach unserer Ansicht noch einmal den Überlebensvorteil der Kinder unter Asfotase alfa. Damit sollte die vorgenommene Relativierung eigentlich keinen Bestand mehr haben.

Zur Knochenmineralisation: Bei der Gruppe der 5- bis 12-jährigen Patienten haben wir insbesondere die Validierung der Surrogatparameter zur Knochenmineralisation ergänzt. So konnten wir zeigen, dass die radiologischen Scores in einem hohen Maße mit der Funktionalität der Patienten korrelieren. Die signifikanten Effekte der Therapie mit Asfotase alfa auf das Wachstum, die motorische Funktion, auf die Verbesserung der Schmerzen und weniger Behinderung sollten in der Nutzenbewertung in vollem Umfang berücksichtigt werden.

Natürlich sind die Studiendaten bei sehr seltenen Erkrankungen und bei einem komplexen Krankheitsbild wie diesem, dessen Ausmaß nur anhand von Scores sauber abgebildet werden kann, in gewissem Umfang verzerrt. Die eingesetzten Instrumente sind nur zum Teil spezifisch validiert. Aber das wird bei Orphan Drugs immer wieder diskutiert und liegt in der Natur der Sache. Es geht uns nicht um Kulanz, aber um die Feststellung, dass die methodo-

logischen Limitationen in der Natur der Sache liegen und dies in aller Regel auch seinen Niederschlag in den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden findet.

Es leuchtet ein, dass der Halte- und Bewegungsapparat, der bei einer systemischen Erkrankung wie der Hypophosphatasie betroffen ist, ein komplexes Symptombild zeigt. Dies muss auch mit komplexeren Outcome-Instrumenten erfasst werden, als wenn zum Beispiel nur ein Zielorgan betroffen wäre. Wir möchten deshalb darum bitten, dass in der Diskussion die vielschichtigen Morbiditätsparameter, die unter der Therapie in allen Altersgruppen einen gleichgerichteten und in überwiegendem Maße signifikanten Effekt zeigen, vollumfänglich berücksichtigt werden.

Jetzt zur Dosierung – dieser Punkt wurde ja am Anfang auch schon angesprochen –: In der initialen Nutzenbewertung erwähnt der G-BA an mehreren Stellen, dass ausschließlich eine Studie vollständig, nämlich die ENB-010, und eine Studie teilweise, nämlich die ENB 002, relevant seien, weil nur hier mit 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche dosiert worden sei. Wir möchten an dieser Stelle aber darauf hinweisen, dass die Fachinformation von einer empfohlenen Wochendosis spricht. Dies lässt aus unserer Sicht die übrigen Studierendosierungen, also zum Beispiel 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Woche oder maximal 9 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Woche, ebenfalls zu; sie sind von der Zulassung gedeckt.

Zum Schluss: Wir sind in der initialen Nutzenbewertung durch den G-BA auf gewisse Inkohärenzen gestoßen, die wir hier gerne zur Sprache bringen würden. Einerseits werden im Abschnitt 2.6, in dem die Ergebnisse zum Zusatznutzen Subpopulation für Subpopulation, Studie für Studie und Endpunkt für Endpunkt berichtet werden, die jeweils signifikanten Therapieeffekte beschrieben und ausgewertet. Dies wird dann sogar in Abschnitt 3.3 zusammenfassend wiederholt. In der tabellarischen Zusammenfassung in Abschnitt 5 werden sie dann als nicht beurteilbar aufgeführt. Weiter fällt auf, dass in der Tabelle 51 die nicht signifikanten Unterschiede zwischen therapierter Population und unbehandelter Kontrolle bei einer sehr kleinen Stichprobe durchaus beurteilt wurden, und zwar mit der Bewertung „kein Unterschied“. Wir möchten gerne an dieser Stelle für eine kohärente Bewertung und durchgängige Berücksichtigung der beschriebenen Unterschiede plädieren.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Asfotase alfa auf das Überleben der jungen Säuglinge und die signifikanten Effekte der Asfotase alfa-Therapie auf die Morbidität im Kindesalter einen erheblichen therapeutischen Fortschritt darstellen. Aus unserer Sicht ist es gerechtfertigt, diese Therapie für die Subpopulation der 0- bis 5-Jährigen mit einem erheblichen und für die der 5- bis 12-Jährigen mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten.

Damit möchte ich zunächst schließen, freue mich auf die Diskussion und bedanke mich für die Gelegenheit, die Diskussion eröffnen zu dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmidt. – Fragen? – Herr Dr. Heckemann, Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. Heckemann: Zunächst entschuldigend erwähnt, dass ich Allgemeinmediziner bin und damit nun in den tieferen Details sicher nicht drinstecke, folgende Fragen: Es ist also zum einen ein Mangel an alkalischer Phosphatase, den man dann im Serum feststellen kann. Würde dann, wenn man das Medikament gibt, auch zu erwarten sein, dass der AP-Spiegel im Blutplasma steigt? Im Anschluss daran die Frage: Wenn ja, steigt er auf den

Normalwert oder strebt man einen Normalwert an? Wenn das so wäre, würde sich ja die Dosierung daraus ergeben, ob ich zumindest den unteren Bereich des Normalwertes erreiche.

Schließlich würde mich auch interessieren: Wo sind die chemischen Unterschiede zwischen dem neuen Medikament und der reinen alkalischen Phosphatase?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Sie haben recht, es ist der Mangel an unspezifischer alkalischer Phosphatase – wir nennen sie AP –, der dieses Krankheitsbild ausmacht.

Unsere Substanz – ich komme jetzt einmal auf die dritte Frage, um dann die zweite zu beantworten – ist in ihrem aktiven Teil eine rekombinante alkalische Phosphatase, das stimmt. Anders bei diesem Medikament ist, dass wir einen Deca-Aspartat-Rest an die aktive alkalische Phosphatase gebunden haben, was es ermöglicht, dass die alkalische Phosphatase am Knochen bindet. Es gibt schon aus den 80er-Jahren Versuche mit alkalischer Phosphatase, so wie sie im Blut vorkommt, zu substituieren. Diese haben aber nicht den gewünschten Effekt gebracht, weil sie nicht am Zielorgan angekommen ist.

Jetzt erklärt sich auch die zweite Frage: Die Bestimmung des Serumspiegels der alkalischen Phosphatase als Titrationsparameter bietet sich nicht an, weil natürlich ein Teil dessen, was wir injizieren, in der Zirkulation auftritt und nicht mit den aktiven Komponenten korreliert, die am Knochen wirken. Deswegen ist eine Titration anhand des Spiegels der alkalischen Phosphatase nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Beantwortet das Ihre Fragen, Herr Dr. Heckemann? – Gut. Dann Herr Dr. LangHeinrich, Herr Dr. Rodewyk und Herr Dr. Kulig. Bitte.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine Frage zur Beatmung. Wie groß ist der Prozentsatz der Patienten, der im Kontrollarm beatmet werden musste und nur beatmet worden ist, bevor er letztendlich gestorben ist? Und: Wie groß ist die Zahl der Patienten im Therapiearm, die auch beatmet werden mussten?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): In der Kontrollstudie – das ist die 011-10-Studie – wurden 20 Patienten invasiv beatmet. Davon sind 19 verstorben. Das ist eine Mortalitätsrate von 95 Prozent. In den Asfotase alfa-Studien sind 14 Patienten bei Studieneinschluss invasiv beatmet worden; davon konnten 7 Patienten von der Beatmung entwöhnt werden, 2 Patienten hatten im Laufe der Studie in der Beatmung ein niedrigeres Druckverhältnis, und 1 Patient ist über die Studienzeit weiter intensiv beatmet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe zwei Fragen zu den Nebenwirkungen. Die erste Frage ist: Bei der infantilen Form treten Kraniosynostosen per se auf. Jetzt haben Sie unter Nebenwirkungen immer wieder Kraniosynostosen aufgeführt. Heißt das, da das die Grundkrankheit ja schon macht, dass es jetzt häufiger unter der Behandlung auftritt? Sind die dann operationsbedürftig?

Die zweite Frage: Es werden immer lokale Reaktionen an der Einstichstelle bewertet. Wenn ich etwas subkutan gebe, kann das passieren. Sind das allergische Reaktionen? Im Rahmen der allergischen Reaktionen kommt es möglicherweise zu Wirkverlustsituationen. Ist dazu irgendetwas bekannt?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Die Kraniosynostosen, wie Sie selber sagen, treten in einem hohen Prozentsatz bei den Patienten auf. Die Daten, die wir in den Studien generiert haben, sind nicht ausreichend, um eine Aussage darüber zu treffen, ob die Kraniosynostosen schon bestanden, bevor die Kinder in die Studien eingeschlossen worden sind. Das ist das Wahrscheinlichste. Die Kraniosynostosen sind anders als die normalen Kraniosynostosen oft nicht verknöchert, sondern bindegewebig. Deswegen ist eine Vermutung, dass diese schon vor Therapieeinschluss bestanden haben. Das ist natürlich ein Grund, warum regelmäßig zumindest der Kopfumfang von Patienten mit einer Hypophosphatasie gerade im jungen Alter gemessen werden muss und warum sie auch regelmäßig weiterhin zum Augenarzt gehen sollten, nämlich um die Pupille zu bewerten.

Der zweite Punkt war der Wirkverlust.

(Herr Dr. Rodewyk: Allergische Reaktionen!)

– Ja, wir haben Injektionsreaktionen. Diese sind ohne Zweifel da. Wir haben aber nach all den Daten, die wir bis jetzt in den Studien erhoben haben, keine systemischen allergischen Reaktionen, sondern lokale Reaktionen, außer bei einem Patienten, der ganz zu Beginn eine i.v.-Infusion bekommen und dann Schüttelfrost entwickelt hat, wo nicht ganz klar war, wie man das einordnen muss – aber danach nicht mehr. Ein Wirkverlust bei diesen Patienten ist nicht zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe ein paar Nachfragen zu den Daten, Analysen und Ergebnissen bei den kleinen Kindern bis 5 Jahren, und zwar geht es um die Endpunkte „Mortalität“ und „invasive Beatmung“.

Einmal haben Sie uns Daten mit Datenschnitt November 2013 gegeben. Es liegen ja auch weitere Daten ein Jahr später im November 2014 vor; die hatten wir hier nicht, die haben wir nur auf der FDA-Webseite gefunden. Deswegen war es ein bisschen schwierig für uns, die Fallzahlen nachzuvollziehen. Meine Frage ist einmal: Es waren im ersten Datenschnitt 37 Kinder in der gepoolten Analyse mit Asfotase alfa. Die haben Sie dann mit den historischen Kontrollen verglichen. Bei der FDA waren es mehr Kinder. Wie kam das?

Sie haben jetzt auch noch einmal in der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen nachgeliefert, um verschiedene Verzerrungsmöglichkeiten zu betrachten. Da haben Sie Kinder eingeschlossen, die nur ab 2005 diagnostiziert waren und mindestens bis Woche 38 überlebt haben. Da wäre auch die Frage: Welcher Datenschnitt, der erste oder der zweite Datenschnitt, liegt diesen Daten zugrunde?

Dann haben Sie einen p-Wert geliefert. Da würde uns noch interessieren, was in der Hazard Ratio für diese Sensitivitätsanalyse stand.

Das erst einmal zur Mortalität. Vielleicht können Sie erst einmal darauf antworten. Zum zweiten Endpunkt „invasive Beatmung“ frage ich dann noch einmal.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Die Daten, die Sie aus der gepoolten Analyse zitieren, stammen vom Datenschnittpunkt November 2014. Es ist so, dass die Asfotase alfa-Gruppe aus 37 Patienten besteht und die historische Kontrollgruppe aus 48 Patienten. Dort konnte ein signifikantes Überleben gezeigt werden zugunsten der Asfotase alfa-Gruppe. Da

sind nur 10 Prozent der Patienten verstorben vs. 73 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe.

Zu den nachgereichten Daten, die wir mitaufgeführt haben: Da wird wiederum berücksichtigt, weil es ein bekannter Bias ist, dass für die Patienten das Alter, das sie bei Studieneinschluss hatten, oder das Alter bei der Diagnose relevant ist. Das wurde in den Sensitivitätsanalysen mitberücksichtigt. Alle unterstreichen wiederum den Vorteil für Asfotase alfa-behandelte Patienten vs. Kontrollpatienten.

Zu Ihrer Nachfrage zu den p-Werten: Es gibt einmal die Auswertung, wo das Diagnosejahr 2000 berücksichtigt ist. Da finden wir eine Hazard Ratio von 5,1 zugunsten der Asfotase alfa-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0157. Bei der zweiten Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die bis Woche 38 überlebt haben. Das war die mediane Überlebensdauer der Patienten, die in die Asfotase alfa-Studien eingeschlossen sind. Daher hat man das noch einmal in der Auswertung berücksichtigt. Hier kommt man zu einer Hazard Ratio von 4,9 mit einem p-Wert von 0,057.

Herr Dr. Kulig: Dazu habe ich ein paar Nachfragen. Einmal hatte mich die Hazard Ratio von den Daten, die Sie nachgereicht haben, interessiert: Diagnose ab 2005 plus bis 38. Woche überlebt. Die haben Sie mir jetzt noch nicht genannt. In der schriftlichen Stellungnahme haben Sie einen p-Wert von 0,069 genannt, aber keine Hazard Ratio.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es gibt noch eine Analyse, auf die Sie wahrscheinlich abheben. Das ist die konservativste, das COXREG-Regressionsmodell, was in den nachgereichten Daten beides berücksichtigt, sowohl das Diagnosejahr 2000 als auch das Überleben bis Woche 38. Da ist die Hazard Ratio 2,3 und der p-Wert 0,3165.

Herr Dr. Kulig: Nein, das hatten Sie schon vorher nachgereicht. Ich meine wirklich das, was Sie zur schriftlichen Stellungnahme neu nachgereicht haben. Also: Diagnose ab 2005 plus mindestens 38 Wochen überlebt.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Was in der Stellungnahme drin ist, ist die Berücksichtigung des Diagnosejahres 2005.

(Herr Dr. Kulig: Genau!)

Worauf ich eben Bezug genommen habe, ist das Diagnosejahr 2000, was auch getrennt ausgewertet wurde; und das ist nachgereicht worden.

Herr Dr. Kulig: Ich bin immer noch verwirrt, weil wir das Diagnosejahr 2000 vorher schon hatten. Eventuell haben wir uns vertan. Die Kollegin guckt jetzt gerade noch einmal nach.

In der Zwischenzeit stelle ich die weitere Frage zur invasiven Beatmung und zu Tod. Da war uns nämlich die Verringerung der Fallzahl der eingeschlossenen Patienten zuerst nicht ganz klar. Deswegen war ja uns bei der Nutzenbewertung auch unklar, wie das definiert ist: Schließt es jetzt den Endpunkt „invasive Beatmung“ und/oder Tod ein oder nicht? Das haben Sie in der Stellungnahme geklärt. Da sind es dann noch 25 Patienten im Gegensatz zu den 37 Patienten bei der Mortalität. Eben haben Sie dem Kollegen geantwortet, dass 14 Patienten bei Studieneinschluss beatmet wurden. War das korrekt? Dann würde ich aber bei 37 minus 14 auf 23 und nicht auf 25 kommen. Einfach nur, um das noch einmal klarzu-

bekommen: Waren so viele bei Studieneinschluss schon beatmet, und ist deswegen die Fallzahl geringer? Da würde mich noch interessieren, wie es zu dieser Inkonsistenz kommt.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist korrekt, wie Sie sagen, dass für den Endpunkt „invasive Beatmung“ die Zeit, bis ein Patient mechanisch beatmet werden musste, berücksichtigt wurde, und das natürlich als Ereignis gewertet wurde wie auch der Tod an sich. Es wurden in den Asfotase alfa-Daten – das sind ja gepoolte Daten gewesen – 21 von diesen 37 Patienten beatmet, davon schon 14 bei Studieneinschluss; bei weiteren 7 war eine Beatmung innerhalb der ersten Zeit der Asfotase alfa-Behandlung nötig. Die konnte dann aber auch bei den meisten Patienten wieder entwöhnt werden. – Habe ich damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Kulig: Also wir hatten in Ihren Unterlagen gefunden, dass, wie gesagt, 25 Patienten für diesen Endpunkt infrage kamen, also demnach nicht beatmet waren, und dann invasive Beatmung oder Tod als Ereignis haben konnten. 37 minus 14 wäre jetzt 23. Diese unterschiedlichen Zahlen sind uns noch nicht ganz klar.

Und das andere – wir haben eben noch einmal in Ihrer Stellungnahme nachgeguckt –: Sie nennen wirklich, wie ich eben gesagt habe, bei Diagnose ab 2005, mindestens 38 Wochen überlebt einen p-Wert. Dazu würde uns die Hazard Ratio interessieren.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist richtig, die Hazard Ratio ist nicht angegeben, es ist der p-Wert 0,69 angegeben.

(Herr Dr. Kulig: Genau!)

Da müsste ich in die Studienauswertung schauen. Das habe ich aktuell nicht im Kopf, kann ich Ihnen aber gerne nachreichen.

(Herr Dr. Kulig: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – War es das, Herr Kulig, an der Stelle? Oder haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kulig: Erst einmal nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine kurze Rückfrage zur Wirksamkeit bzw. zum Wirksamkeitsverlust. Was ist denn über Antikörperbildung bekannt?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist gezeigt worden – das steht auch in der Fachinformation –, dass es bei 80 Prozent der Patienten Antikörper gegen Asfotase alfa gibt. Es gibt 40 Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelt haben. Es konnte bisher aber kein Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Eine kurze Nachfrage zur Dosierung. In der Studie 002-08 war es ja möglich, in den ersten 24 Wochen eine Dosisanpassung vorzunehmen. An welchen Kriterien haben Sie diese festgemacht? Das ist uns nämlich nicht ganz ersichtlich gewesen.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Für die Dosisanpassung gab es drei Kriterien bzw. Gründe, von denen zwei erfüllt sein mussten, damit unter den kontrollierten Bedingungen eine Dosisanpassung ermöglicht werden konnte: Das war zum einen keine radiographische Verbesserung der Rachitis, als Zweites eine Verschlechterung der pulmonalen Funktion und als Drittes eine Verschlechterung der Gedeihstörung.

Frau Bartz: Und wie wurde das operationalisiert? Dass es eine Verschlechterung gab, ist uns bewusst; das ist ja auch aus den Daten hervorgegangen. Aber was für eine Verschlechterung? Das ist ja auch die Frage mit dem RGI-C, mit dem primären Endpunkt, dass wir nicht genau wussten, wie Sie dieses operationalisiert haben, wie Sie von schlecht auf gut gekommen sind. Das ist für uns nicht ersichtlich gewesen.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Zum RGI-C haben sich Experten zusammengeschlossen und ganz spezifisch für die der Hypophosphatasie zugrundeliegenden rachitischen Veränderungen elf verschiedene Charakteristika herausgearbeitet, die man röntgenologisch erkennen kann. Diese elf verschiedenen Merkmale, wie zum Beispiel metaphysäre Auftreibung, um eines zu nennen, wurden von den Beurteilern, die alle geschult waren auf diese verschiedenen Veränderungen, in vier Kategorien bewertet, beispielsweise „verringert“ oder „verbessert“. So haben sie alle elf definierten Veränderungen im röntgenologischen Bild bewertet. Abschließend haben sie die Gesamtheit der rachitischen Veränderungen im Knochen anhand des RGI-C-Scores in die sieben Skalen eingeteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das hinreichend präzise gewesen? – Nicht. Bitte schön.

Frau Bartz: Sie haben gerade eben über den RGI-C gesprochen, aber trotzdem noch einmal die Nachfrage hinsichtlich der Dosierungsänderung; denn das ist nicht klar: Wie wurde eine Verschlechterung festgestellt? Über einen Punktwert? Wurde ein Score gebildet? Wie wurde das genau festgestellt?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): In dem RGI-C-Score wurde eine Sieben-Punkte-Skala angewendet, und für die Beurteilung der Verschlechterung hinsichtlich der Dosierung ist es immer die klinische Entscheidung des behandelnden Arztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Dr. Rodewyk und Frau Teupen.

Herr Dr. Rodewyk: Noch eine Nachfrage zur alkalischen Phosphatase, die Sie ja quasi ersetzen. Als Internist weiß ich, wir haben unterschiedliche Isoenzyme der alkalischen Phosphatase, Leber und Knochen. Ist es nur die knochenalkalische Phosphatase, die da ein Problem macht? Ist es überhaupt die alkalische Phosphatase? Und wenn die alkalische Phosphatase fehlt, haben die Patienten dann keine Leberprobleme?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Es ist beides: Leber und Knochen. Es ist die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase. Die Patienten mit Hypophosphatasie haben nach unserer Kenntnis keine Leberprobleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde gerne eine Frage an die beiden Kliniker richten, an Herrn Schnabel und an Herrn Professor Jakob. Wir hatten ja schon

eingangs die Frage in den Raum gestellt, wie der Stellenwert der Therapie bei Erwachsenen einzustufen ist. Wir haben uns bis jetzt ein bisschen auf die Kinder fokussiert. Wenn Sie dazu vielleicht noch zwei, drei Takte sagen könnten, bevor wir dann mit Frau Teupen und Herrn Lack weitergehen. – Herr Jakob, wir fangen bei Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben bei uns in der Orthopädie der Universität Würzburg – ich bin da Internist und Forschungsleiter – natürlich Erwachsene, die im Kindesalter bereits Symptome und Probleme der Hypophosphatasie gehabt haben. Die Erwachsenen haben ein sehr breites Spektrum von Symptomen und Problemen. Davon sind wahrscheinlich einige so wichtig für die Zukunft, dass wir sie berücksichtigen müssen. Das ist das Auftreten von Osteoporose mit Frakturen, Fragilitätsfrakturen und atypischen Frakturen jeglicher Art. Wir haben dafür keine Daten, aber wir nehmen an, dass wir in solchen Situationen mit einer solchen Enzymersatztherapie in Zukunft Besserung bringen können. Wir verständigen uns in diesen Fällen auf Einzelfallentscheidungen in verantwortlicher Art und Weise, solange wir keine Daten haben, und wir würden uns in den allermeisten Fällen wünschen, dass wir noch zuwarten, bis wir die Daten im Erwachsenenorganismus ein bisschen substanziiert haben.

Wir wissen, dass wir deutliche funktionelle Verbesserungen bei erwachsenen Menschen erreichen können. Das resultiert daraus – davon sind auch andere Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit des Medikaments im heranwachsenden Alter betroffen –, dass wir eine muskuloskelettale Funktionseinheit haben, bei der sich Knochen und Muskel unterhalten, dass wir Verbesserungen in der Mineralisierung natürlich auf dem muskulären Leistungssektor verspüren oder wahrnehmen können, sodass das deswegen ein guter Read-out für die Wirksamkeit der Therapie ist.

Im Erwachsenenalter haben wir, um jetzt die negative Seite von unbewältigten Problemen zu beschreiben, zum Beispiel bei der Implantation von künstlichen Gelenken oder von Implantaten, die zur Fixierung von Frakturen verwendet werden, die Situation, dass wir Implantatversagen haben, dass wir Knochenheilungsprobleme haben, dass wir wirklich in Teilen bei diesen Patienten operationstechnisch am Ende dessen sind, was man heute machen kann. Da würden wir uns für die Zukunft wünschen, dass wir klinische Erfahrungen sammeln können – wie gesagt erst dann, wenn wir etwas mehr substanziierte Daten aus den Erwachsenenstudien haben, die ja – das wurde ja zur Auflage gemacht – auch in dem entsprechenden Register im Laufe der Zeit erfasst werden sollen. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Hintergrund der Frage war ja, dass wir signifikante Unterschiede in den jetzt vorliegenden Daten, bezogen auf die Altersgruppe der unter 5-Jährigen und der Erwachsenen, sehen, und insoweit in der ersten Kategorie eben die Frage, wie die Ergebnissicherheit zu beurteilen ist, im Raume steht, während es bei der zweiten Gruppe, bei den Erwachsenen, überhaupt darum geht, den Nutzen, die Qualität zu beurteilen. Da war für mich im Augenblick – ich will das jetzt für mich sagen, ohne damit die Dinge in irgendeiner Form zu präjudizieren oder meine Unbefangenheit aufzugeben – das Prinzip Hoffnung, dass es schon übertragbar sein wird, schon wirken wird, im Vordergrund stehend. Aber wir haben ja auch die EMA-Auflagen. Wir müssen uns ja die Registerdaten angucken. Dann wird man relativ schnell Klarheit haben.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben ja grundsätzlich den Unterschied wachsender Organismus vs. ausgewachsener Organismus. Und das, was im wachsenden

Organismus an Mechanismen abläuft, betrifft beim erwachsenen Organismus die Renovierung des Gewebes, wenn man so will, also remodellieren im Alltag und über Jahrzehnte des Lebens hinweg. Und dieses Remodellieren ist mit Sicherheit gestört. Deswegen haben wir bei Erwachsenen dann auch ein anderes Spektrum zu erwarten im Sinne von Knochenheilungsstörung, wo wir ganz sicher sind, dass wir etwas erreichen können, und wo wir vor allen Dingen auch das Anliegen haben, dass wir Erwachsene so führen können, dass sie nicht falsch behandelt werden; denn gängige Osteoporose-Behandlungen zum Beispiel sind bei dieser Grunderkrankung kontraindiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel, vielleicht noch zur Ergänzung. Oder ist es okay?

Herr Dr. Schnabel (Charité-Universitätsmedizin Berlin): Ich denke, Herr Jakob hat das sehr ausführlich dargestellt. Er hat auch viel mehr Expertise im Erwachsenenalter als ich als Kinderarzt. Wir haben eigentlich eine gute Zusammenarbeit mit Erwachsenenmedizinern, zu denen wir dann unsere Patienten transferieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gehe ich weiter in der Rednerliste. Frau Teupen, dann Herr Lack, Herr LangHeinrich und Herr Hastedt.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zu den Instrumenten Funktion, Gang und Mobilität, die ja für die Altersgruppe der 5- bis 12-Jährigen nicht bewertet wurden. Vielleicht können Sie aus Ihrer Perspektive sagen, warum Sie diese Instrumente für wichtig halten. Ich will jetzt nicht fragen, warum Sie Daten zur Lebensqualität nicht erhoben haben, zumindest für die Älteren bis 66 – das nur am Rande –, aber vielleicht können Sie noch etwas zu den Instrumenten wie 6-Minuten-Gehstrecke usw. sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Es wird noch gelöst. Die Fragen, die so hin- und hergeschoben werden, sind immer die, auf die man nicht so richtig die Antwort weiß. – Frau Lewke, Sie hat es getroffen, bitte schön.

Frau Dr. Lewke: Wir haben für die Kinder und Jugendlichen eine Reihe an Funktionalitätstests ausgewählt, wie zum Beispiel die 6-Minuten-Gangstrecke oder auch den BOT, wo eben die Beweglichkeit insbesondere der unteren Extremitäten gezeigt wird und wo vor allen Dingen auch gezeigt werden kann – auch in den anderen, wie zum Beispiel PODCI –, dass die Kinder – das ist eben auch wichtig – am ganz normal am Leben teilnehmen und teilhaben können wie ihre gleichaltrigen Altersgenossen: Sie können zur Schule gehen, sie können auch teilweise an sportlichen Aktivitäten teilnehmen. Das konnte anhand der Funktionalitäts-Assays gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Ich möchte noch einmal zurück zu der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation. Sie sagen ja ausdrücklich, dass alle Dosierungen in den Studien fachinformations- bzw. zulassungskonform sind, weil es sich ja nur um eine Empfehlung handelt. Erwarten Sie denn in der Realität, dass irgendjemand sich traut, von der Dosierungsempfehlung abzuweichen, und wenn ja, anhand welcher Kriterien? Zu der Abweichung bzw. Dosisanpassung in der Studie 002 wurde ja nachgefragt; es hörte sich etwas kompliziert an. Vielleicht auch als Frage an die Kliniker: Würden Sie denn jemals von der Dosierungsempfehlung abweichen?

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich denke, man muss grundsätzlich zwei Bemerkungen zur Dosierungsanleitung machen.

Beim natürlichen Verlauf der alkalischen Phosphataseaktivität im Leben sind die Normwerte im Serum bei Kindern drei- bis fünffach so hoch wie bei Erwachsenen. Das bedeutet, der wachsende Knochen hat einen sehr viel größeren Bedarf als der ausgewachsene Knochen, und es ist nicht auszuschließen, dass wir eines Tages, wenn wir mehr Daten und mehr Wissen haben, zu der Empfehlung kommen, dass auch eine reduzierte Dosis einen ausreichenden Ersatz bedeuten kann. Aber das ist eine Spekulation, die auf Physiologie beruht; das kann man vielleicht erwarten, aber dafür brauchen wir Daten.

Ein zweiter Punkt, den ich noch ansprechen will, weil ich vorhin das Gefühl hatte, dass das noch nicht verständlich ist. Dieses Enzym ist ein Zellmembran-assoziiertes Enzym. Alles, was wir im Serum messen, ist ein Spill-over; das ist von der Zelle abgetrennt und spiegelt nur indirekt das wirkliche Geschehen wider. Deswegen ist auch dieser Read-out des Serumspiegels nur beschränkt nützlich. Es ist das absolut Innovative des Knochenankers dieses neuen Medikaments, das es in der Lage ist, sich im Micro-Environment, in der Mikroumgebung des Knochens so anzureichern, dass es dann auch wirklich ausreichend wirksam wird. Deswegen sind wir auf Endpunkte angewiesen und müssen uns auch bei der Dosierung an den Endpunkten orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Schmidt?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Es hat sich erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr LangHeinrich, bitte, dann Herr Hastedt.

Herr Dr. LangHeinrich: Die Frage zur konventionellen Osteoporosetherapie ist schon beantwortet. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt und dann Herr Kulig.

Herr Dr. Hastedt: Wir als GKV-Spitzenverband haben eine Frage zur Einteilung der Patientengruppen. Sie beschreiben ja im Modul 1, dass das Alter bei Krankheitsausbruch im Zusammenhang mit der Prognose steht. Unsere Frage wäre, warum im Dossier nach Altersgruppen eingeteilt wurde und nicht nach dem Alter bei Krankheitsausbruch.

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Das ist richtig, es besteht eine lose Korrelation zwischen der Krankheitsschwere und dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome. Der Grund, warum man sich die verschiedenen Altersgruppen getrennt angeschaut hat, ist, dass die Erhebung der funktionellen Parameter, also die Endpunkte der Studie, natürlich nach Altersgruppen unterschiedlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Zwei Fragen zum Endpunkt „6-Minuten-Gehstrecke“. Die Operationalisierung war für uns nicht vollständig nachvollziehbar. Konkret ist die Frage: Durften Gehhilfen verwendet werden, oder wurden sie ausgeschlossen? Wenn ja, konnten sie dann variabel eingesetzt werden?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Ja, es durften alle Gehmöglichkeiten oder unterstützende Maßnahmen, die der Patient braucht, um mobil zu sein, für den 6-Minuten-Gehtest verwendet werden.

Herr Dr. Kulig: Also wirklich nach Bedarf des Patienten, so wie er es braucht?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Korrekt.

Herr Dr. Kulig: Meine zweite Frage richtet sich eher an die Experten: In welchem Zeitraum kann man denn Ihrer Meinung nach überhaupt solche Funktionsverbesserungen sehen? Wir haben ja gerade für die etwas Älteren, also ab 13 Jahren, nur eine sehr kurze 24-wöchige Beobachtungszeit. Würde man denn da überhaupt schon Effekte erwarten können? Haben Sie da Vorstellungen?

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen die klinische Wahrnehmung gehabt, dass Besserungssymptome früher auftreten, als Mineralisierungssymptome im Knochen wahrgenommen werden können. Das betrifft wiederum diese Muskel-Knochen-Funktionseinheit; das heißt, der Knochen sagt dem Muskel, dass er dort angreifen darf; da ist genügend Stabilität. Die muskulären Effekte im Werden sind früher aufgetreten, als man das im Röntgenbild nachvollziehen kann. Insofern ist da eine Koppelung für die klinischen Read-outs vorhanden. – Beantwortet das Ihre Frage?

(Herr Dr. Kulig nickt)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue mal in die Runde: Weitere Fragen? – Ja, bitte.

Herr Brandt: Ich komme vom Verein Hypophosphatasie Deutschland und habe noch etwas zur Lebensqualität zu ergänzen; diese lässt sich ja anhand von Zahlen und Werten schwer ermessen. Ich kenne über soziale Medien die Eltern von schätzungsweise 50 Kindern, die zum Teil schwer betroffen waren – das ist eine große Zahl – und die zum Teil auch in den Studien eingeschlossen waren. Von einem generellen Standpunkt haben die Eltern zu berichten, dass überwiegend die Beobachtung gemacht wurde, dass eine deutliche Verbesserung über die Zeit eintritt. Bei dem einen geht es etwas langsamer, bei dem anderen geht es etwas schneller, die Effekte sind unterschiedlich, wobei wir noch nicht wirklich wissen, welche anderen Modulatoren eventuell die Krankheit noch beeinflussen; das kann möglich sein.

Aus meiner Sicht zumindest ist festzustellen: Die größte Zahl der Kinder profitiert deutlich und führt stellenweise ein ganz normales Leben, sie machen Sport usw. Das ist eine ganz fantastische Sache. Wenn man die Kinder im Säuglingsalter auf Fotos gesehen hat, wäre man vielleicht gar nicht auf die Idee gekommen, dass sie überhaupt überleben. Das sind schon sehr eindrückliche Geschichten, die ich da zu sehen bekomme.

Das nur einmal aus meiner Sicht. Es ist immer schwer, das rational in solchen Verhandlungen hier zu bewerten. Aber ich sehe schon einen deutlichen globalen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Das war jetzt ein wertender Beitrag des themenbezogenen Patientenvertreters, der im Prinzip das unterstrichen hat, was der pharmazeutische Unternehmer hier zumindest bezogen auf die Kinder vorgetragen hat. Danke dafür. – Herr Hastedt noch einmal.

Herr Dr. Hastedt: Noch eine Frage zum Versorgungsanteil. Im Dossier haben Sie prognostiziert, dass der Versorgungsanteil nur bei etwa 10 bis 25 Prozent der circa 1.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation liegen wird. Aus dem Dossier wird aber nicht ganz klar, warum der Versorgungsanteil so gering sein sollte, vor allem vor dem Hintergrund, dass es ja letztlich aktuell keine wirkliche alternative Therapie für die Hypophosphatasie gibt.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Wir haben es ja mit einer sehr seltenen Krankheit zu tun. Das bedingt nicht nur, dass es sehr wenige Patienten gibt, sondern auch, dass die meisten Ärzte in der Primärversorgung die differenzialdiagnostischen Symptome dieser Krankheit in der täglichen Praxis gar nicht präsent haben. Das heißt, das Entdecken und Diagnostizieren dieser Patienten passiert nicht flächendeckend.

Wir haben mit Stand heute in Deutschland zwischen 12 und 15 Patienten auf Therapie mit Asfotase alfa. Wie Sie wissen, haben wir am 1. Oktober das Medikament in Deutschland eingeführt und auch mit der Aufklärungsarbeit und der medizinischen Fortbildung begonnen. Sie sehen also, dass dieser Fortschritt sehr langsam geschieht, eben weil diese seltene Krankheit vorher so schwer und nicht kausal behandelbar war. Wir können nur abschätzen, wie schnell es uns gelingen wird, hier die Diagnostik zu unterstützen und auch mehr Patienten die Therapie zugänglich zu machen. Aber es ist ein langsamer Fortschritt, und das ist, glaube ich, allen seltenen Krankheiten und den neuen Therapien, die dafür angeboten werden, gemeinsam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Jakob.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich kann die Frage gut verstehen. Wir als Spezialisten in der Medizin stellen auch immer wieder fest, dass es Dinge gibt, die man im Rahmen der Betrachtung der modernen Medizin gar nicht verstehen kann, zum Beispiel, dass man nicht wissen sollte, wie viele Patienten betroffen sind und eigentlich da sind. Ich kann nur beispielhaft sagen, dass sogar bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum in verschiedensten Universitätskliniken in Deutschland ein unterer Grenzwert für den unteren Normwert gar nicht festgelegt ist. Das heißt, das fällt gar nicht mit Sternchen raus. Und die Aufmerksamkeit und Awareness der Kolleginnen und Kollegen ist extrem gering. Wir haben in den letzten Jahren mit der Aufklärungsarbeit im Interesse der Patienten und der Betroffenen begonnen und stellen fest, dass Patienten in verschiedenen Kategorien der Medizin untergehen – in Anführungszeichen –, zum Beispiel unter dem Begriff Rheuma geführt werden oder unter anderen nicht geklärten Knochenkrankheiten. Ich denke, dass wir in den nächsten drei bis fünf Jahren eine ziemliche Klarheit haben werden, wenn die Aufmerksamkeit und das Wissen verbreitet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schönermark ergänzend, und dann Frau Bartz.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Alexion Pharma Germany): Es ist ja immer eine Herausforderung, das epidemiologische Modell bei seltenen Erkrankungen in Modul 3 zu erstellen. Die Zahlen beruhen auf zwei Studien. Die eine ist eine Studie im deutschen Versorgungskontext; das ist die Publikation von Beck. Die andere ist eine französische Studie, die über molekulargenetische Screening-Verfahren aus einem größeren Labor die Patientenzahlen extrapoliert hat. Wir haben zusätzlich versucht, das in einem Kollektiv von 3,5 Millionen gesetzlich Krankenversicherten nachzuvollziehen. Da ist die Hypophosphatasie – das muss man eben

sehen – beispielsweise nicht als klar definierbarer DRG codiert; vielmehr haben wir es mit einem Sammelsurium an verschiedenen Codierungen zu tun. Deswegen ist da auch eine gewisse Unsicherheit. Man hat also einen bestimmten Korridor, den man abschätzt, und die Realität läuft dem sozusagen hinterher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Noch einmal eine Rückfrage zum 6-Minute-Walk-Test. Sie hatten ja gerade berichtet, dass nach Bedarf Gehhilfen eingesetzt werden konnten. Gerade in der Studie mit den 5- bis 12-Jährigen konnte ja eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt werden. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie das ein? Ist das überhaupt vergleichbar? Wenn ich zu Baseline eine Zahl an Patienten habe, die vielleicht auf Unterarmstützen oder einen Rollator angewiesen waren und in Woche 24 oder Woche 240 dann nicht mehr und somit gehen konnten, frage ich mich: Ist das vergleichbar mit Baseline? Kann ich daraus wirklich einen Rückschluss ziehen?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Das ist eine gute Frage. Aber es ist letzten Endes allein schon deswegen vergleichbar und zeigt auch diesen spezifischen Effekt von Asfotase alfa, weil unter der Therapie, wie wir sehen konnten, mehr Patienten die Distanzen erreicht haben, die in der Altersgruppe adäquat gewesen sind, und gleichzeitig einige Patienten – und das ist jetzt semiquantitativ – von ihren Gehhilfen runtergekommen sind oder zum Teil einfach weniger invasive Gehhilfen gebraucht haben, zum Beispiel aus dem Rollstuhl in den Rollator gekommen sind, und trotzdem eine größere Gehstrecke hinbekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Jakob.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich habe noch eine ganz kurze Ergänzung aus dem Bereich der Erwachsenenmedizin. Dieser Test wird ja auch bei älteren Menschen verwendet, ist relativ grob – man bemüht sich ja immer um exaktere Tests –, aber auf der anderen Seite reflektiert er natürlich die Teilhabe an ganz basalen Lebensbedingungen, sowohl bei Älteren als auch bei Heranwachsenden. Insofern sagt er schon etwas über die Klinik aus. Wenn man dann sieht, wie viele von den Leuten ihre Gehhilfen wegwerfen konnten, was ja auch erfasst wird, dann wird daraus auch ein Schuh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, Herr Dr. Jiresch, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Stunde zusammenzufassen. Danach können wir diese Anhörung dann auch beenden. – Bitte schön, Herr Dr. Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Das mache ich sehr gerne, Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wie schon in der Anhörung zu Sebelipase alfa möchte ich mich heute ein zweites Mal für die sehr detaillierte Diskussion und Ihr tiefgehendes Interesse bedanken. Wir sind überzeugt, dass Asfotase alfa als erste kausale Therapieoption eine große, neue Hoffnung für die betroffenen Patienten darstellt, für die es bislang nur symptomatische Behandlungen gab.

Die vorgelegten Studien zeigen eine deutliche Mortalitätsreduktion und bei Patienten aller Altersgruppen signifikante Effekte auf patientenrelevante Morbiditätsendpunkte durch die Behandlung mit Asfotase alfa. Die Kinder überleben und gedeihen, und die verschiedenen

Krankheitszeichen dieser Skeletterkrankung gehen zurück. Dabei verhilft die große therapeutische Breite des Medikamentes zu einem sehr positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Wir hoffen, Sie stimmen uns zu, dass dies ein immenser medizinischer Fortschritt für die betroffenen Patienten ist und der Nutzen sehr groß einzustufen ist. Deshalb bitten wir Sie, für die Anwendung von Asfotase alfa einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen auszusprechen und die Daten damit entsprechend zu würdigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese abschließende Bemerkung. Ich danke auch, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich glaube, Sie haben gemerkt, es ist gar nicht so schlimm hier bei Anhörungen im G-BA.

Wir werden das zu werten haben, was Sie hier vorgetragen haben. Ich bedanke mich auch für das, was Sie uns an zusätzlichen neuen Erkenntnissen gebracht haben.

Damit schließe ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.18 Uhr

