

# Nutzenbewertung



**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Asfotase alfa**

Datum der Veröffentlichung: 4. Januar 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Hintergrund .....	9
1. Einführung .....	11
2. Nutzenbewertung.....	13
2.1 Fragestellung .....	13
2.2 Zulassungsbegründende Studien .....	13
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	14
2.4 Studiencharakteristika .....	15
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	49
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	76
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	119
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	120
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Asfotase alfa .....	120
3.2 Design und Methodik der berücksichtigten Studien .....	120
3.3 Wirksamkeit.....	124
3.4 Lebensqualität.....	126
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	127
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	128
Referenzen.....	132

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ENB-006 .....	15
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ENB-002 .....	21
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ENB-010 .....	27
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie ENB-009 .....	31
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen und Kontrollen in den Interventionsstudien ..	36
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-006 zum Baseline .....	37
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-002 zum Baseline .....	39
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-010 zum Baseline .....	40
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-009 zum Baseline .....	41
Tabelle 10: Charakterisierung der retrospektiven Kontrollstudien .....	44
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in den retrospektiven Kontrollstudien ...	46
Tabelle 12: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	49
Tabelle 13: Verzerrungspotential der kontrollierten Phase der Studie EBN-009-10 auf Studienebene .....	53
Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ENB-009-10 .....	54
Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	54
Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	56
Tabelle 17: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit .....	72
Tabelle 18: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte nach Altersgruppen .....	76
Tabelle 19: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-002.....	77
Tabelle 20: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-010.....	77
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Interventionsstudien .....	78
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013) .....	79
Tabelle 23: Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum (ENB-011, N=48) .....	81

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) und beatmungsfreies Überleben in den Interventionsstudien .....	83
Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung der AA-behandelten Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013).....	84
Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BSID-III“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010) .....	86
Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ (ENB-002) .....	87
Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „PDMS-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002) .....	87
Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Größe- und Gewicht-Z-Score“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010).....	88
Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Größe- und Gewicht-Z-Score“ – Veränderung zum Baseline (ENB-002).....	89
Tabelle 31: Ergebnisse zum primären Endpunkt „RGI-C“ - Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002).....	90
Tabelle 32: Ergebnisse zum primären Endpunkt „RSS“ - Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002) .....	90
Tabelle 33: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-006.....	91
Tabelle 34: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-009.....	92
Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Six-Minute Walk Test (6MWT)“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006).....	93
Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Six-Minute Walk Test – 6MWT“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009).....	95
Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006).....	96
Tabelle 38: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009).....	98
Tabelle 39: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „POSNA PODCI“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006).....	99
Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „LEFS und BPI-SF“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009).....	101

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Wachstum“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006) .....	103
Tabelle 42: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Wachstum (nur bei Adoleszenten)“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009).....	104
Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „RGI-C und RSS“ – Veränderung zum Baseline (Studie: ENB-006).....	106
Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-010; Datenschnitt: 12. November 2014) .....	110
Tabelle 45: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-002; Datenschnitt: 29. Oktober 2014) .....	112
Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-006; 5. November 2014).....	114
Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-009; Datenschnitt: 5. November 2014) .....	116
Tabelle 48: Zusammenfassung des Zusatznutzenausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt nach Altersgruppe .....	119
Tabelle 49: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 0-≤ 5 Jahre mit perinataler/invantiler HPP .....	128
Tabelle 50: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 5 - ≤ 12 Jahre mit perinataler/invantiler und juveniler HPP .....	129
Tabelle 51: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 13– 66 Jahre mit hauptsächlich juveniler HPP (24-wöchige kontrollierte Phase) .....	130

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart der Patienten in der pivotalen Studie ENB-006.....	20
Abbildung 2: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-002-08/ENB-003-09 ..	26
Abbildung 3: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-010.....	30
Abbildung 4: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-009.....	35
Abbildung 5: Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013).....	80
Abbildung 6: Überleben ohne invasive Beatmung der AA-behandelten Patienten mit perinatalem/ infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013).....	85

## Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Six-Minute-Walk-Test
AA	Asfotase alfa
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure (Zweiphasische positive Atem-Druckunterstützung)
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body-Mass-Index
BOT-2	Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETP	Extension Treatment Period (Verlängerungsphase)
FAS	Full analysis set
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHD	Hand-held dynamometry
HPP	Hypophosphatasie
IAR	Injektionsbedingte Reaktionen
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	Reaktionen an der Injektionsstelle
IVFS	Invasive Ventilator Free Survival
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LEFS	Lower Extremity Functional Scale

MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PD	Pharmakodynamik
PDMS-2	The Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition
PEA	Phosphoethanolamin
PFT	Pulmonary function testing
PK	Pharmakokinetik
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
POMA	Performance Oriented Mobility Assessment
POSNA PODCI	Pediatric Orthopedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PPi	anorganisches Pyrophosphat
PT	Preferred Term
PTP	Primary Treatment Period (Primäre Behandlungsphase)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Scale
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZN	Zusatznutzen

## Hintergrund

Asfotase alfa (Strensiq®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asfotase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Asfotase alfa in seiner Sitzung am 22. Dezember 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. September 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 04. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

### Hypophosphatasie (HPP)

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene angeborene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels, die durch eine verminderte Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (TNSAP) und Akkumulation von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten hervorgerufen wird [12,38]. Der Enzymdefekt verringert den Abbau von anorganischem Pyrophosphat und hemmt damit die Knochenmineralisation, was eine Ausschüttung von Prostaglandinen nach sich zieht. Infolgedessen kommt es zu Entzündungsreaktionen in den Knochen und Muskeln; es kann im schlimmsten Fall zu einer Ansammlung von Pyrophosphatkalziumkristallen außerhalb der Knochen führen, womit eine Veränderung der Blutgefäße, Gelenke und Nieren verbunden ist [24]. Die Inzidenz wird auf etwa 1:100 000 Einwohner geschätzt [12,24]. Durch die Seltenheit der Erkrankung und die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, die denen anderer Erkrankungen ähneln können, ist die Diagnosestellung schwierig und oft verspätet. Es besteht ein ausgeprägtes Informationsdefizit von Arzt- und Betroffenen-Seite, so dass zu vermuten ist, dass eine hohe Dunkelziffer von moderaten und nicht diagnostizierten Formen existiert [12].

Gegenwärtig werden **4 HPP-Formen**, die sich hinsichtlich Ausprägungsgrad und Manifestationsalter unterscheiden, genannt. Die **perinatale Form** tritt schon während der Schwangerschaft beim ungeborenen Kind in Erscheinung. Hierbei kann u. a. die ausgeprägte Hypomineralisation von Knochendeformitäten zu einer Totgeburt oder zum Tod nach wenigen Lebenstagen führen [12]. Die **infantile Form** der HPP zeigt sich bereits in den ersten 6 Lebensmonaten. Radiologische Zeichen sind in der Regel weniger ausgeprägt als bei der perinatalen Form. Das Risiko, innerhalb des ersten Lebensjahres zu versterben, liegt bei bis zu 50 % [18]. Charakteristisch für die infantile HPP-Form sind u. a. Atemkomplika­tionen, vorzeitige Synostose der Schädelnähte, ausgedehnte Demineralisation und rachitische Veränderungen der Metaphysen [18,30]. Die perinatale und infantile Hypophosphatasie wird als autosomal-rezessiv vererbt [18]. Die **juvenile Form** manifestiert sich i. d. R. nach dem ersten Lebensjahr und ist gekennzeichnet durch Skelettdeformitäten, verzögertes Laufenlernen, ein auffälliges Gangbild (Watschelgang), Muskelschwäche, chronische Schmerzen, insbesondere der unteren Extremitäten, vorzeitigem atraumatischen Zahnverlust, Appetitlosigkeit/Übelkeit sowie Verdauungsprobleme und Kleinwuchs [12,18,30]. Die **adulte Form** tritt in der Regel erstmals in den mittleren Lebensjahren in Erscheinung. Sie ist charakterisiert durch Osteomalazie, Chondrokalzinose, Osteoarthropathie, Ermüdungsfrakturen, Nackensteifigkeit/Pseudo-Meningitis und Nierenfunktionsstörungen/-steine. In der Kindheit der betroffenen Erwachsenen bestand oftmals eine milde Rachitis [12,18,30].

Die Bandbreite der klinischen Symptome ist insgesamt sehr groß, die Diagnose deshalb oft schwierig. Die verschiedenen Formen zeigen immer wieder Überschneidungen. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind insbesondere Formen der Rachitis, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Morbus Paget, Achondroplasie, Parodontose, aber auch Knochentumoren (z. B. Osteosarkom) [12]. Vor dem Hintergrund der oben genannten klinischen Symptome wird die Diagnose der HPP insbesondere mithilfe von laborchemischen

Analysen, genetischer Testung und radiologischer Bildgebung gestellt [12,18]. Gegenwärtig gibt es keine möglichen Therapieoptionen für die vorliegende Indikation. Es erfolgt daher bisher eine rein symptomorientierende Behandlung. Darunter fallen u. a. die Vitamin-D-Gabe zur Unterstützung der Knochenmineralisation und zur Behandlung der Krampfanfälle. Darüber hinaus kommen supportiv u. a. Magensonden zur künstlichen Ernährung zum Einsatz und es werden mögliche Komplikationen behandelt (z. B. chronisch bakterielle Infektionen).

#### Asfotase alfa (AA)

Asfotase alfa ist ein humanes, rekombinantes, gewebeunspezifisches, alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das als Enzyersatztherapie bei Patienten mit HPP-Beginn im Kindes- und Jugendalter zum Einsatz kommt, um die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie, einen Defekt der TNSALP-Aktivität, zu behandeln [18].

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Asfotase alfa (Strensiq®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Asfotase alfa (AA) ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

**ENB-006-09:** „A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP)“. Bei der ENB-006-09 handelt es sich um eine für 24 Wochen randomisierte – nach 2 Dosierungen – internationale, multizentrische, offene Phase-II-Studie ohne vergleichende Kontrollgruppe (abgeschlossen).

**ENB-008-10:** „Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP)“. Bei der ENB-008-10 handelt es sich um eine weiterführende, offene einarmige Studie der AA-Behandlung bei 12 Patienten, die im Rahmen der klinischen Studie ENB-006-09 eine AA-Behandlung erhielten und die Studie abgeschlossen haben (fortlaufend).

**ENB-002-08:** „A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of Study ENB-0040 (Enobia’s human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP)“. Bei der ENB-002-08 handelt es sich um eine multizentrische, nicht-randomisierte und nicht-vergleichende Open-Label-Studie (abgeschlossen).

**ENB-003-08:** „Extension study of ENB-002-08 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP)“. Die Studie ENB-003-08 ist die Extensionsphase der Studie ENB-002-08, eine weiterführende, offene einarmige Verlängerungsstudie mit schwerkranken Säuglingen und Kleinkindern mit HPP (fortlaufend).

**Studie ENB-009-10:** „Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in

Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP)”. Bei der ENB-009-10 handelt es sich um eine 24-wöchige randomisierte, multizentrische, internationale, variabel dosierte kontrollierte Studie mit einem anschließenden einarmigen Studiendesign in der Extension Treatment Period (fortlaufend).

**ENB-010-10:** “An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children ≤ 5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP)”. Bei der ENB-010-10 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von AA bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger (fortlaufend).

**ENB-011-10:** “This was a multicenter, multinational, retrospective chart review study of the natural history of patients with perinatal/infantile onset HPP (ie, where signs of the disease are present before 6 months of age).” Die Studie ENB-011-10 ist eine retrospektive, nicht-interventionelle, epidemiologische Studie zum natürlichen Verlauf der schweren perinatalen und infantilen HPP. Diese wurde als historische Kontrolle für das gepoolte Patientenkollektiv aus den Studien ENB-002 und ENB-010 herangezogen.

**ALX-502:** “This was a multicenter, multinational, retrospective, noninterventional medical records review study of the natural history of patients with juvenile-onset HPP.” ALX-502 war eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Studie mit Patientendaten zum natürlichen Verlauf der juvenilen HPP, die als historische Kontrolle für ENB-006 eingesetzt wurde.

Für die Übersicht der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Studienbezeichnungen nachfolgend abgekürzt:

- ENB-006-09/ ENB-008-10 → ENB-006
- ENB-002-08/ ENB-003-08 → ENB-002
- ENB-009-10 → ENB-009
- ENB-010-10 → ENB-010
- ENB-011-10 → ENB-011
- ALX-HPP-502 → ALX-502

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Asfotase alfa (Strensiq®) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Asfotase alfa [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [18-20]

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Zulassungsstudie ENB-006 [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der supportiven Studien ENB-002, ENB-009 und ENB-010 [5,7,8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll der Studien ENB-011, ALX-502 (retrospektive, epidemiologische Studien) [2-4]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Asfotase alfa (Strensiq®) basieren auf den vier Studien ENB-006, ENB-002, ENB-009 und ENB-010. Darüber hinaus werden die historischen Kontrollstudien ENB-011 und ALX-502 dargestellt. Die Studien, Baselinecharakteristika und Interventionen werden in den Tabellen 1–11 charakterisiert.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ENB-006*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	Die Studie ENB-006-09 ist eine für 24 Wochen nach Dosisschema randomisierte, internationale, multizentrische, multinationale, offene und zum Teil historisch-kontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie. Die Randomisierung der Patienten für die ersten 24 Wochen erfolgte über eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 Patienten an jedem Prüfort. Bei der weiterführenden Studie ENB-008-10 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene einarmige Studie der AA-Behandlung bei 12 Patienten, die im Rahmen der klinischen Studie ENB-006-09 eine AA-Behandlung erhielten und die Studie abgeschlossen haben (fortlaufend). Das Ziel der Studie ist die Bestimmung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Asfotase alfa (AA) bei Kindern mit HPP.
<b>Population</b>	Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 12 Jahren mit HPP <u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u> <b>ENB-006-09:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten im Alter von <math>\geq 5</math> und <math>\leq 12</math> Jahren, die zum Zeitpunkt der Einschreibung offene Wachstumsfugen aufwiesen</li> <li>• Tanner-Stadium von <math>\leq 2</math>, das die Vorpubertät anzeigt.</li> <li>• Anhand folgender Anzeichen dokumentierte HPP-Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorliegen einer auf HPP zurückzuführenden Rachitis auf den Röntgenaufnahmen des Skeletts</li> <li>○ Serum-ALP-Aktivität unter dem altersbedingten Normalniveau</li> <li>○ Plasma-PLP-Spiegel mindestens doppelt so hoch wie die Obergrenze des Normalbereichs</li> </ul> </li> <li>• 25-Hydroxy-[25-OH]-Vitamin-D-Spiegel des Blutserums <math>\geq 20</math> ng/ml</li> <li>• Fähigkeit des Patienten und seiner Eltern (eines Elternteils) oder seines(r) gesetzlichen Vertreter(s), dem Studienplan zu entsprechen</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Patient muss Studie ENB-006-09 ohne Protokollverletzung abgeschlossen haben (nach Meinung des Sponsors und Prüfarztes).</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <p><b>ENB-006-09:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unverträglichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats</li> <li>Eine Erkrankung, schwere interkurrente Erkrankungen oder ein sonstiger berücksichtigungswürdiger Umstand, der die Studiencompliance laut Meinung des Prüfarztes erheblich gestört haben könnte, einschließlich aller vorgeschriebenen Evaluierungen und Nachbetreuungsaktivitäten</li> <li>Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat vor Beginn der Verabreichung des Arzneimittels der Studie</li> <li>Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltet</li> <li>Der Kalzium- oder Phosphatspiegel im Serum liegen unter dem für diese Altersgruppe üblichen Normalniveau</li> <li>Nachweisbares Vorliegen einer behandelbaren Form von Rachitis</li> <li>Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten</li> <li>Knochenfraktur oder orthopädische Operation innerhalb der letzten 12 Monate, die nach Meinung des Untersuchenden die Fähigkeiten der Patienten beeinträchtigen könnten, die Prüfpläne der Studie zu erfüllen.</li> <li>Vorliegen einer angeborenen Fehlbildung, die nicht mit HPP in Verbindung gebracht werden kann</li> </ul> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Patient litt an einer klinisch signifikanten Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes ein Ausschlusskriterium für seine Teilnahme an der Studie darstellte.</li> <li>Behandlung mit einem noch nicht zugelassenen Arzneimittel außer Asfotase alfa</li> <li>Frühere Teilnahme an einer anderen Studie, die ein noch nicht zugelassenes neues Arzneimittel, Gerät oder eine HPP-Behandlung (z. B. eine Knochenmarktransplantation) beinhaltete</li> <li>Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<p><b>ENB-006-09 (24 Wochen):</b></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Asfotase alfa 6 mg/kg/Woche</th> <th style="width: 50%;">Asfotase alfa 9 mg/kg/Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=6</td> <td>N=7</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <p>In der Extension Treatment Period (ETP; ab Woche 24) erhielten die Patienten (N=12)<sup>1)</sup> insgesamt 6 mg/kg/Woche (entweder 2 mg/kg/3xWoche oder 1 mg/kg/6xWoche)</p>	Asfotase alfa 6 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 9 mg/kg/Woche	N=6	N=7
Asfotase alfa 6 mg/kg/Woche	Asfotase alfa 9 mg/kg/Woche				
N=6	N=7				

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ENB-006-09:</b> 24 Wochen (beendet)</li> <li>• <b>ENB-008-10:</b> laut CSR bis zu 42 Monate (4. Protokolländerung), laut Dossier bis zu 72 Monate</li> </ul> <p>Die Randomisierung der Patienten in die jeweilige Intervention 2 mg/kg/3xWoche oder 3 mg/kg/3xWoche erfolgte durch eine Blockrandomisierung.</p> <p><b>ENB-006-09:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 30. September 2009</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: 29. Juli 2010</li> <li>• Follow-up-Zeitraum umfasst: 24 Wochen</li> <li>• keine Interimsanalysen geplant</li> </ul> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 12. April 2010</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: fortlaufend</li> <li>• Zeitpunkte der Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 22. Januar 2013 (36 Monate Behandlung mit Asfotase alfa)</li> <li>○ 05. November 2014 (48 Monate Behandlung mit Asfotase alfa)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Intervention: Die Studie wurde in zwei klinischen Zentren (jeweils 1 x in den Vereinigten Staaten und 1 x in Kanada) durchgeführt.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-006-09:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit von Asfotase alfa bei HPP-assoziiierter Rachitis im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe, mittels RGI-C</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von dreimal wöchentlich subkutan verabreichter Asfotase alfa</li> </ul> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• langfristige Verträglichkeit von subkutan verabreichter Asfotase alfa</li> <li>• Bestimmung des Anteils der mit Asfotase alfa behandelten Patienten, deren Röntgenbilder eine Veränderung des Rachitis-Schweregrads (die anhand von Röntgenaufnahmen der Hände/Gelenke und Knie des Skeletts festgestellt wurde) im Vergleich zum Baseline von ENB-006-09 zeigen. Dabei wurde eine RGI-C-Ordinalskala verwendet.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-006-09:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler Knochenbiopsie</li> <li>• Änderung der Körpergröße (z-Werte)</li> <li>• Bestimmung der Pharmakodynamik von Asfotase alfa</li> <li>• Änderung der Biomarker, die die Aktivität von Asfotase alfa messen, gemessen anhand von anorganischem Pyrophosphat (PPi) und Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich von Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von 2 Dosen Asfotase alfa</li> </ul> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der langfristigen Pharmakokinetik von subkutan verabreichter Asfotase alfa</li> <li>• Evaluierung der Wirkung von subkutan verabreichter Asfotase alfa auf den Rückgang von PPI und PLP</li> <li>• Bestimmung der Wirkung von subkutan verabreichter Asfotase alfa auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körpergröße (z-Werte)</li> <li>○ Gehfähigkeit, gemessen anhand der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests (6MWT)</li> <li>○ Motorische Gesamtfunktion, gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2</li> <li>○ Muskelstärke, gemessen anhand des HHD (hand-held dynamometry)</li> <li>○ Mineraldichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand des DEXA (dual energy X-ray absorptiometry)</li> <li>○ Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand von POSNA (Pediatric Orthopedic Society of North America), PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) und CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-006-09:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewicht und Kopfumfang (z-Werte)</li> <li>• Mineraldichte und Mineralgehalt der Knochen, gemessen anhand des DEXA</li> <li>• Osteopenie des Kiefers (Panorex-Aufnahme)</li> <li>• Gehfähigkeit und kardiovaskuläre Ausdauer gemäß der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests mit Energieverbrauchsindex (EEI)</li> <li>• Muskelschwäche, gemessen anhand der Ergebnisse des HHD</li> <li>• Motorische Gesamtfunktion, gemessen anhand der Ergebnisse des BOT-2</li> <li>• Pulmonary function testing (PFT), gemessen anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC)</li> <li>• Behinderung und Schmerzen, gemessen anhand der Ergebnisse von POSNA, PODCI und CHAQ</li> </ul> <p><b>ENB-008-10:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine explorativen Endpunkte</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</li> <li>• Anteil von Patienten mit schweren UE (SUE)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE</li> <li>• Injektionsbedingte Reaktionen (IAR) und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)</li> <li>• Laboruntersuchungen (Vitamin-D-Spiegel, hämatologische Untersuchungen, Urinanalyse) einschließlich der Testergebnisse von den Substraten (PPI und</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	PLP) und Anti-Asfotase-alfa-Antikörper <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieren-Ultraschall (Nephrokalzinose)</li> </ul>
Subgruppenanalysen	Folgende Subgruppen waren in der Studie <u>prädefiniert</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul>

1) 1 Patient brach nach 1 Monat in ENB-006-09 aufgrund einer vorgeplanten Operation ab.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; s.c.=subkutan; ALP=Alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; PLP=Pyridoxal-5-Phosphat; PPI=Anorganisches Pyrophosphat; PTH=Parathormon; PK=Pharmakokinetik; PD=Pharmakodynamik; CSR=klinischer Studienbericht; FA=Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP=pro Patient; LFP=Lungenfunktionsprüfung; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; RSS= Rickets Severity Scale; BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI=Körpermasseindex; FVK=forcierte Vitalkapazität; HHD=tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI=Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA=Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP=primäre Behandlungsphase; ETP=Verlängerungsphase

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. Während der ETP bekamen alle Patienten (N=12) zu Beginn 3 mg/kg/Woche. Mit der 4. Prüfplanänderung erhöhte sich die Dosis auf 6 mg/kg/Woche und entsprach damit der Zulassung (siehe Tabelle 1, Abbildung 1).

Änderungen in der Durchführung der Studien:

### Studie ENB-006

Im Rahmen der Studie gab es keine Änderungen zum Originalprotokoll für die primäre Behandlungsphase (PTP) und 4 Amendments für die Verlängerungsphase (ETP) – die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend genannt.

Amendment 2: 5. August 2010 (ETP)

- Für die Studienvsichte nach 3 und 9 Monaten wurden folgende Instrumente hinzugefügt: 6MWT, 2 Subtests des BOT-2 (Pendellauf und Standweitsprung), HHD und Schmerzen beim CHAQ.

Amendment 3: 13. Oktober 2010 (ETP)

- Zusätzliche Aufnahme weiterer Subtests nach 3 und 9 Monaten: BOT-2, HHD und Behinderung beim CHAQ.

Amendment 4: 01. Februar 2011 (ETP)

- Verlängerung der Studie von 12 auf 42 Monate.
- Aktualisierung der primären Endpunkte auf „langfristige Verträglichkeit“.
- Änderung der explorativen Endpunkte BMI, Armlänge, DEXA, Behinderung und Schmerzen in sekundäre Endpunkte.
- Die Dosis wurde von 3 mg/kg/Woche auf 6 mg/kg/Woche geändert.
- Die Zahl der beteiligten Studienzentren wurde von 5 auf 2 reduziert.

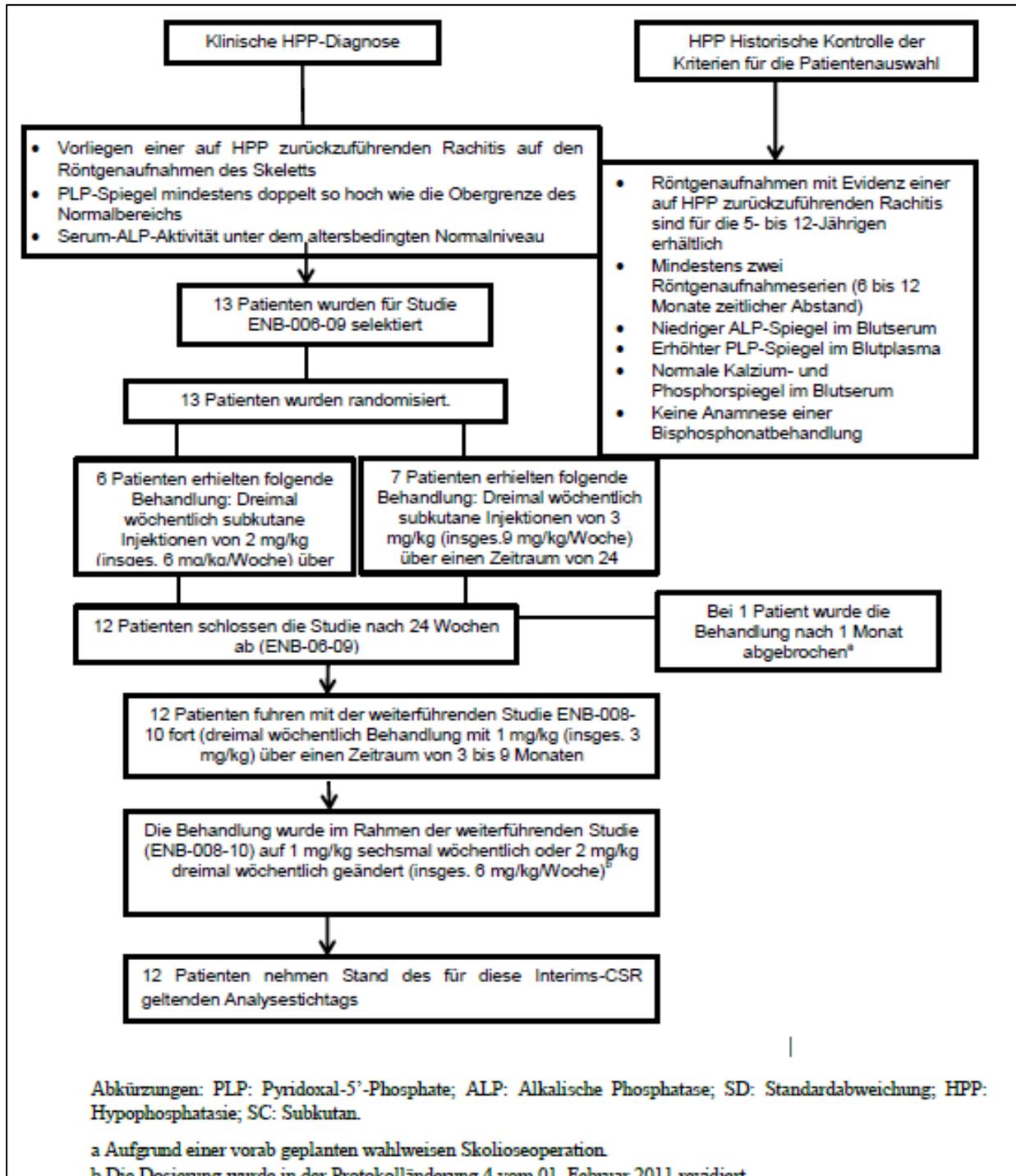


Abbildung 1: Flow-Chart der Patienten in der pivotalen Studie ENB-006

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ENB-002

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie <b>ENB-002-08</b> ist eine internationale, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie von AA bei Kindern <math>\leq 36</math> Monaten.</p> <p>Die weiterführende Studie <b>ENB-003-08</b> von Protokoll ENB-002-08 mit dem Zweck der Evaluierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von AA-Subkutaninjektionen, die Patienten mit schwerer HPP verabreicht wurden.</p>
<b>Population</b>	<p>Säuglinge und Kleinkinder im Alter <math>\leq 36</math> Monate mit HPP</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte Diagnose von HPP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtserum-ALP mindestens 3 SDs unter dem Mittelwert für diese Altersgruppe</li> <li>○ PLP mindestens viermal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts</li> <li>○ Röntgenologische Befunde von HPP-assoziiertes Rachitis, charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausgeweitete, ausgefranzte Metaphysen</li> <li>▪ Schwere, generalisierte Osteopenie</li> <li>▪ Verbreiterte Wachstumsfugen</li> </ul> </li> <li>○ HPP-bezogene Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anamnese oder Präsenz <ul style="list-style-type: none"> <li>– einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur</li> <li>– Verzögerte Frakturheilung</li> </ul> </li> <li>▪ Anamnese eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels</li> <li>▪ Funktionelle Kraniosynostose mit vermindertem Kopfumfangwachstum</li> <li>▪ Nephrokalzinose</li> <li>▪ Beeinträchtigte Atemwegsfunktion</li> </ul> </li> <li>○ Rachitische Thoraxdeformität und/oder Vitamin-B6-bedingte Anfälle</li> <li>○ Gedeihstörungen</li> </ul> </li> <li>• Auftreten klinischer Zeichen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat</li> <li>• Alter <math>\leq 36</math> Monate</li> <li>• Patient war ansonsten medizinisch stabil (Patient hat evtl. Atmungsunterstützung in Anspruch genommen)</li> <li>• Gesetzliche/r Vertreter war/waren willens, die Vorschriften der Studie einzuhalten</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient schloss Studie ENB-002-08 ab.</li> <li>• Vor Durchführung von Studienverfahren: der Patient war fähig und willens, die Studienanforderungen zu erfüllen</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unverträglichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats</li> <li>• Bestehende oder frühere klinisch signifikante kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, infektiöse, urologische, pulmonare, neurologische, dermatologische, renale Erkrankung und/oder eine sonstige schwere Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Prüfungsteilnahme ausschloss</li> <li>• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der Verabreichung des Studienpräparats</li> <li>• Serum-Kalzium-, Phosphat- oder 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (Serum-25-Hydroxy) niedrig</li> <li>• Aktuelle Evidenz einer behandelbaren Form von Rachitis</li> <li>• Frühere Behandlung mit Bisphosphonat</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient hatte eine Vorgeschichte der Sensibilität gegenüber AA-Bestandteilen</li> <li>• Der Patient hatte eine klinisch signifikante Krankheit, die eine Teilnahme an der Studie nach Ansicht des Prüfarztes ausschloss</li> <li>• Der Patient war in einer Studie im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation) registriert</li> </ul>
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AA wurde als einmalige i.v.-Dosis von 2 mg/kg verabreicht. Gemäß zahlreicher Prüfplanänderungen war die Dosierung nicht gleichmäßig über den gesamten Behandlungszeitraum verteilt. Das Dosisschema startete mit 3 mg/kg/Woche nach einer Woche – gerechnet ab dem Zeitpunkt der IV-Dosis. Nach einem Monat konnte die Dosierung auf 4,5 mg/kg/Woche (spätere Änderung zu 6 mg/kg/Woche) gesteigert werden. Zeigte sich in einer der nachfolgend genannten Outcomes (RGI-C, Lungenfunktion und Gedeihstörungen) nach 3 Monaten keine Verbesserung, so wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Diese Dosierung konnte auf 9 mg/kg/Woche erhöht werden, wenn sich Verschlechterungen in 2 der 3 genannten Outcomes zeigten.</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die die Studie ENB-002-08 erfolgreich abgeschlossen hatten, wurde in Studie ENB-003-08 dieselbe Dosis AA verabreicht wie zum Zeitpunkt des Abschlusses von Studie ENB-002-08.</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ENB-002-08:</b> 24 Wochen (beendet)</li> <li>• <b>ENB-003-08:</b> 60 Monate (fortlaufend)</li> </ul> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 06. Oktober 2008</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: 21. Mai 2010</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Follow-up-Zeitraum umfasst 24 Wochen</li> <li>• Interimsanalysen: nachdem 6 Patienten die Studie ENB-002-08 beendet hatten</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 01. April 2009</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: fortlaufend</li> <li>• Gegebenenfalls Zeitpunkte der Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 22. Januar 2013 (36 Monate Behandlung mit Asfotase alfa)</li> <li>○ 05. November 2014 (48 Monate Behandlung mit Asfotase alfa)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Intervention: 11 Patienten aus 10 Prüfzentren (6 Standorte in den Vereinigten Staaten von Amerika [USA], 2 im Vereinigten Königreich [Großbritannien], 1 in Kanada und 1 in den Vereinigten Arabischen Emiraten [UAE])</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit von AA bei der Behandlung der Skelettmanifestationen von HPP-Patienten mit infantiler Verlaufsform</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen verabreicht</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitverträglichkeit von SC-AA</li> <li>• Langzeitverträglichkeit von AA bei der Behandlung von Rachitis bei Säuglingen und Kindern mit infantiler HPP</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von AA, intravenös in einer einmaligen Dosis bzw. subkutan in wiederholten Dosen verabreicht</li> <li>• Bioverfügbarkeit von SC-AA</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeit-PD von AA</li> <li>• Bewertung des Effekts von SC-AA auf Sterblichkeit, Wachstum und Entwicklung und sonstige klinische Anzeichen und Symptome von HPP bei Säuglingen und Kleinkindern</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p><b>ENB-002-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD von AA, i.v. und s.c. verabreicht</li> <li>• Effekt von AA auf Sterblichkeit und sonstige klinische Anzeichen und Symptome infantiler HPP</li> </ul> <p><b>ENB-003-08:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine explorativen Endpunkte</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE),</li> <li>• Anteil von Patienten mit schweren UE (SUE),</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE,</li> <li>• Injektionsbedingte Reaktionen (infusionsbedingte Reaktionen) und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR),</li> <li>• Laboruntersuchungen (Vitamin-D-Spiegel, hämatologische Untersuchungen, Urinanalyse) einschließlich der Testergebnisse von den Substraten (PPi und PLP) und Anti-Asfotase-alfa-Antikörper,</li> <li>• Nieren-Ultraschall (Nephrokalzinose),</li> <li>• Begleitmedikation und -therapien wurden aufgezeichnet und überprüft</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Folgende Subgruppen waren in der Studie <u>prädefiniert</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; s.c.=subkutan; ALP=Alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; PLP=Pyridoxal-5-Phosphat; PPi=Anorganisches Pyrophosphat; PTH=Parathormon; PK=Pharmakokinetik; PD=Pharmakodynamik; CSR=klinischer Studienbericht; FA=Auswertung auf Basis aller Patienten (Full Analysis); PP=pro Patient; LFP=Lungenfunktionsprüfung; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; RSS= Rickets Severity Scale; BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI=Körpermasseindex; FVK=forcierte Vitalkapazität; HHD=tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI=Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA=Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP=primäre Behandlungsphase; ETP=Verlängerungsphase

AA wurde als einmalige i.v.-Dosis von 2 mg/kg verabreicht. Gemäß zahlreicher Prüfplanänderungen war die Dosierung nicht gleichmäßig über den gesamten Behandlungszeitraum verteilt. Das Dosisschema startete mit 3 mg/kg/Woche nach einer Woche – gerechnet ab dem Zeitpunkt der i.v.-Dosis. Nach einem Monat konnte die Dosierung auf 4,5 mg/kg/Woche (spätere Änderung zu 6 mg/kg/Woche) gesteigert werden. Zeigte sich in einer der nachfolgend genannten Outcomes (RGI-C, Lungenfunktion und Gedeihstörungen) nach 3 Monaten keine Verbesserung, so wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Diese Dosierung konnte auf 9 mg/kg/Woche erhöht werden, wenn sich Verschlechterungen in 2 der 3 genannten Outcomes zeigten (siehe Tabelle 2, Abbildung 2).

#### Änderungen in der Durchführung der Studien:

##### **Studie ENB-002**

Im Rahmen der Studie gab es 5 Änderungen zum Originalprotokoll (inkl. 2 regionsspezifischen Änderungen) für die primäre Behandlungsphase (PTP) und 9 Amendments für die Verlängerungsphase (ETP) – die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend genannt.

Amendment 1: 22. September 2008 (PTP)

- Die obere Altersgrenze für den Studieneinschluss wurde von  $\leq 18$  Monaten auf  $\leq 36$  Monate angehoben.

Amendment 1C: 12. Juni 2009 (PTP)

- Die Kriterien für die s.c.-Dosissteigerung wurde geändert: 2 mg/kg nach 1 Monat und 3 mg/kg nach 3 Monaten.

Amendment 3: 01. Februar 2010 (ETP)

- Die Studiendauer wurde auf 2 Jahre erhöht.
- Der Name der die radiologischen Veränderungen beurteilenden Maßnahme wurde von CGI-C zu RGI-C geändert und der 1- bis 7-Skalenbereich auf -3 bis +3 angepasst. Hinweis: die ursprüngliche 7-Punkte-CGI-C-Skala wurde bei keinem Patienten angewendet. Alle Beurteilungen erfolgten unter Verwendung der RGI-C-Scoring-Methode.

Amendment 4: 15. Februar 2011 (ETP)

- Studiendauer wurde von 24 Monaten auf 42 Monate erhöht.
- PDMS-2 wurde hinzugefügt.

Amendment 6: 21. Februar 2012 (ETP)

- Die Behandlungsdauer mit AA wurde auf 60 Monate erhöht.
- BOT-2 wurde für Patienten, die 72 Monate und älter waren, hinzugefügt.

Amendment 7: 05. Dezember 2013 (ETP)

- Die Studiendauer wurde auf 84 Monate erweitert oder bis zur Zulassung und Verfügbarkeit.
- Überleben und respiratorische Funktion wurden zu den sekundären Zielen der Studie hinzugefügt.

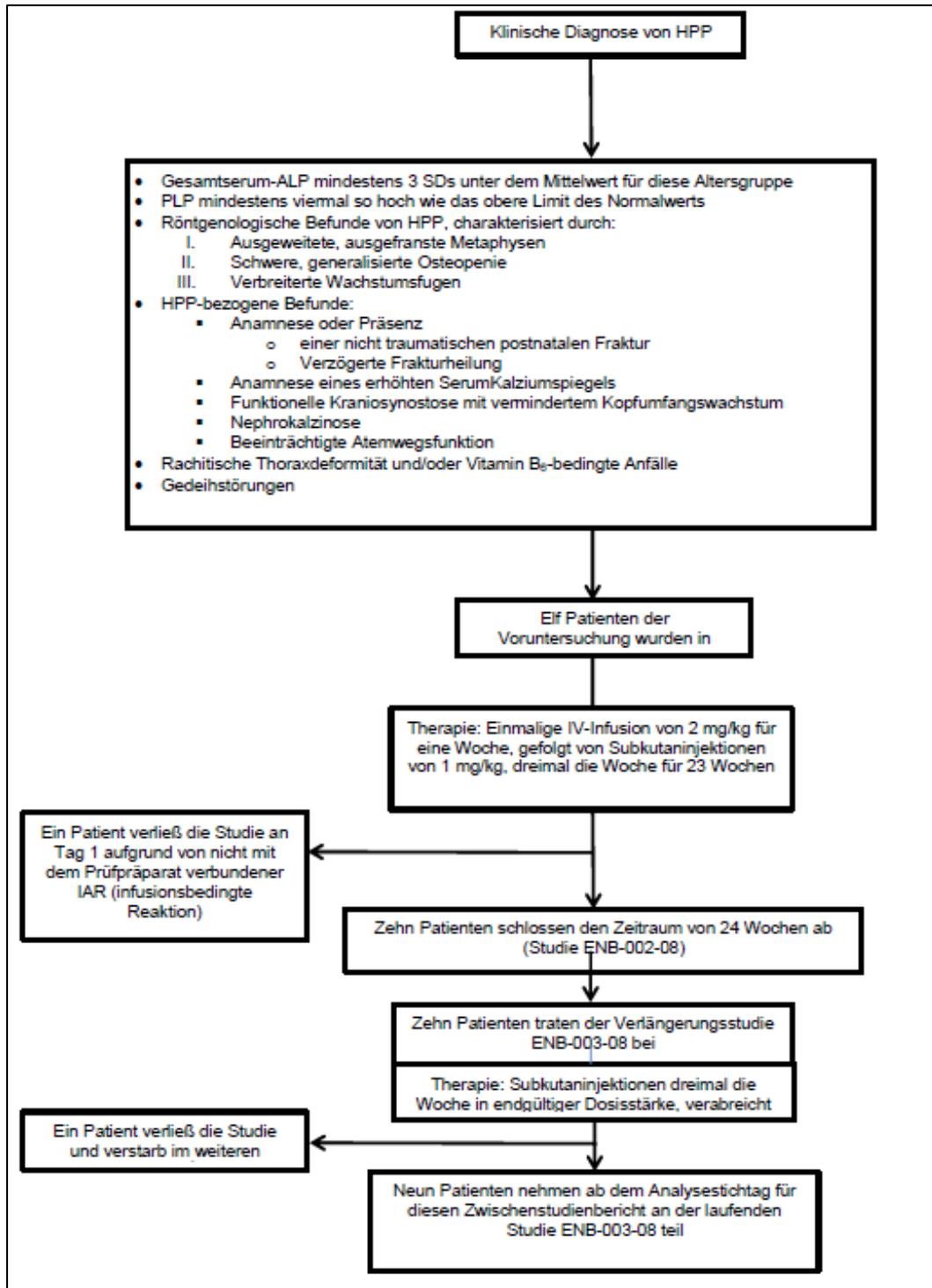


Abbildung 2: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-002-08/ENB-003-09

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ENB-010

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie <b>ENB-010</b> ist eine offene, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und PK von AA im Zusammenhang mit Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger. Patienten mussten perinatale/infantile HPP haben (definiert als erstmaliges Auftreten der HPP-Anzeichen/-Symptome vor dem 6. Lebensmonat und danach, „infantile HPP“ genannt).</p> <p>Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten zur Weiterbehandlung in der open-label Extension Treatment Period (ETP) geeignet.</p>
<b>Population</b>	<p>Säuglinge bis Kinder <math>\leq 5</math> Jahre mit HPP</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte Diagnose von HPP, indiziert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtserum-ALP unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs für diese Altersgruppe</li> <li>○ Plasma-PLP über oberem Grenzwert des Normalbereichs (es sei denn, Patient wird gegen Anfälle Pyridoxin verabreicht)</li> <li>○ Röntgenologische Befunde von HPP-assoziiertes Rachitis, charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausgeweitete, ausgefranzte Metaphysen</li> <li>▪ Schwere, generalisierte Osteopenie</li> <li>▪ Verbreiterte Wachstumsfugen</li> <li>▪ Bereiche der Radioluzenz oder Sklerose</li> </ul> </li> <li>○ Zwei oder mehr HPP-bezogene Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anamnese der Präsenz von: <ul style="list-style-type: none"> <li>– einer nicht traumatischen postnatalen Fraktur</li> <li>– Verzögerte Frakturheilung</li> </ul> </li> <li>▪ Nephrokalzinose oder Vorgeschichte eines erhöhten Serum-Kalziumspiegels</li> <li>▪ Funktionelle Kraniosynostose</li> <li>▪ Beeinträchtigte Atemwegsfunktion oder rachitische Thoraxdeformität</li> <li>▪ Vitamin-B6-responsive Anfälle</li> <li>▪ Gedeihstörungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Auftreten klinischer Zeichen vor dem vollendeten 6. Lebensmonat</li> <li>• Chronologisches Alter (oder angepasstes Alter bei Frühgeburten in oder nach der 37. Schwangerschaftswoche) von fünf Jahren oder jünger</li> <li>• Ansonsten medizinisch stabil, nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante Krankheit, die die Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes und/oder des Sponsors ausschließt</li> <li>• Serum-Kalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau</li> <li>• Serum-25-OH-Vitamin-D (Serum-25-Hydroxy) unter 20 ng/ml</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle Evidenz einer behandelbaren Form von Rachitis</li> <li>• Frühere Behandlung mit Bisphosphonaten</li> <li>• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Beginn der AA-Therapie</li> <li>• Derzeitige Registrierung in sonstigen Studien im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat, Gerät oder einer Behandlung für HPP (z. B. Knochenmarktransplantation)</li> <li>• Der Prüfplan des deutschen Prüfzentrums umfasst auch drei zusätzliche Ausschlusskriterien wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unverträglichkeit gegenüber dem Studienpräparat oder seinen Trägerstoffen</li> <li>○ Frühere Teilnahme an derselben Studie</li> <li>○ Enge Verbindung zum Prüfarzt</li> </ul> </li> </ul>
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<p>In der Studie erhielten die Patienten (N=59) insgesamt 6 mg/kg/Woche AA (entweder 2 mg/kg/3xWoche oder 1 mg/kg/6xWoche)</p> <p>Datenschnitt: 12. November 2014 (insg. 59 Patienten; AA-Exposition im Median 332 Tage)</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 22. Juli 2010</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: rekrutierend/fortlaufend</li> <li>• Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 22. November 2012 (insg. 15 Patienten)</li> <li>○ 22. November 2013 (insg. 28 Patienten)</li> <li>○ 12. November 2014 (insg. 59 Patienten; AA-Exposition im Median 332 Tage)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Patienten wurden aufgenommen und an 19 Standorten in den folgenden Ländern behandelt: USA, Kanada, Italien, Spanien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Türkei und Japan.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im Schweregrad der HPP-assoziierten Rachitis, gemessen anhand des RGI-C</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Subkutaninjektionen von AA im Hinblick auf alle behandelten Patienten</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf die Skelett-Manifestationen von HPP, gemessen anhand des RSS-Scores</li> <li>• Überleben ohne invasive Beatmung im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe</li> <li>• Beatmungsfreie Überlebenszeit</li> <li>• Effekt auf das körperliche Wachstum (gemessen durch Körpergewicht, Länge, Armlänge, Kopfumfang, Brustumfang)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt der AA-Therapie auf Atemfunktion, gemessen mithilfe von Parametern wie Beatmungsgerätstatus, Zeitdauer mit Atmungsunterstützung (einschließlich Zeitdauer am Beatmungsgerät und unterstützender Sauerstoffversorgung), Beatmungsfrequenz und Sauerstoffvolumen, Beatmungsgerätedruck und Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs (FiO<sub>2</sub>) bei allen behandelten Patienten</li> <li>• Effekt der AA-Behandlung auf Zahnverlust bei allen behandelten Patienten</li> <li>• PK-Eigenschaften von AA</li> <li>• Effekt von AA auf PPI und Plasma-PLP</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grobmotorische, feinmotorische und kognitive Entwicklung, gemessen mithilfe von BSID-III, PDMS-2, und/oder BOT-2, abhängig von Alter und funktionellen Fähigkeiten des Patienten</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE),</li> <li>• Anteil von Patienten mit schweren UE (SUE),</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE,</li> <li>• Injektionsbedingte Reaktionen (infusionsbedingte Reaktionen) und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR),</li> <li>• Laboruntersuchungen (Vitamin-D-Spiegel, hämatologische Untersuchungen, Urinanalyse) einschließlich der Testergebnisse von den Substraten (PPI und PLP) und Anti-Asfotase-alfa-Antikörper,</li> <li>• Nieren-Ultraschall (Nephrokalzinose)</li> <li>• Begleitmedikation und -therapien wurden aufgezeichnet und überprüft</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppen waren in der Studie <u>prädefiniert</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; s.c.=subkutan; ALP=Alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; PLP=Pyridoxal-5-Phosphat; PPI=Anorganisches Pyrophosphat; PTH=Parathormon; PK=Pharmakokinetik; PD=Pharmakodynamik; RGI-C=Radiografische Gesamtschätzung der Veränderungen; RSS= Rickets Severity Scale; BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI=Körpermasseindex; FVK=forcierte Vitalkapazität; HHD=tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI=Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA=Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP=primäre Behandlungsphase; ETP=Verlängerungsphase

Der Beobachtungszeitraum der supportiven Studie **ENB-010** umfasst 72 Monate oder bis zur Zulassung. Patienten erhielten 6 mg/kg/Woche AA. Bei Veränderungen in Gewicht und/oder zur Verbesserung von Sicherheit und Wirksamkeit waren Dosiseinstellungen möglich (siehe Tabelle 3, siehe Abbildung 3).

#### Änderungen in der Durchführung der Studien:

##### **Studie ENB-010**

Im Rahmen der Studie gab es mehrere Amendments, von denen aber nur 4 für Deutschland relevant sind. Die Amendments 1 und 2 wurden zwar entworfen, aber nie zur Genehmigung vorgelegt.

Amendment 3: 06. Juni 2012

- BOT-2 wurde hinzugefügt.
- BOT-2/PDMS/Bayley-III wurden für den 9. Monat hinzugefügt.
- Änderung der Dosierung 1 mg/kg/6xWoche oder 2 mg/kg/3xWoche

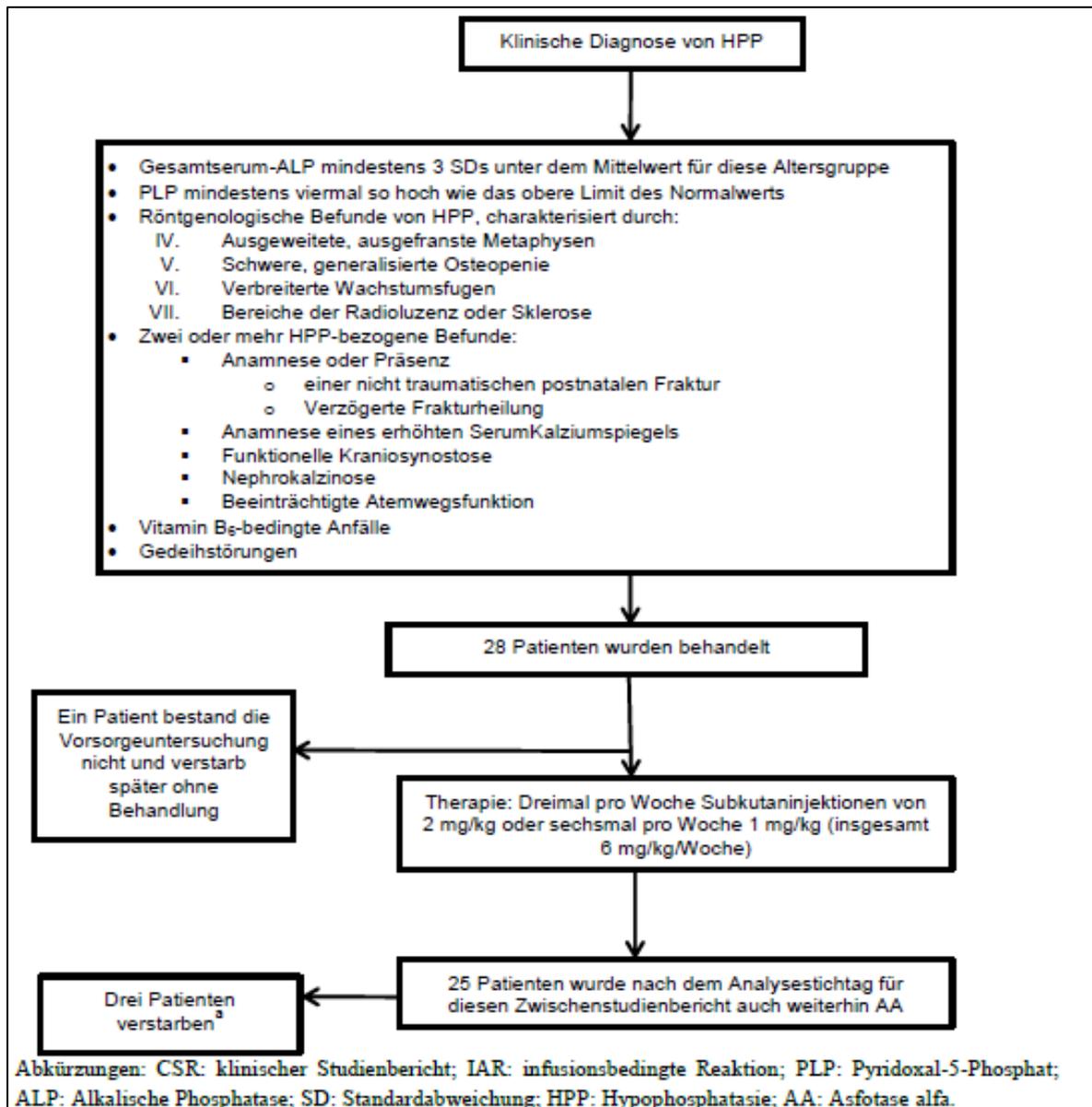
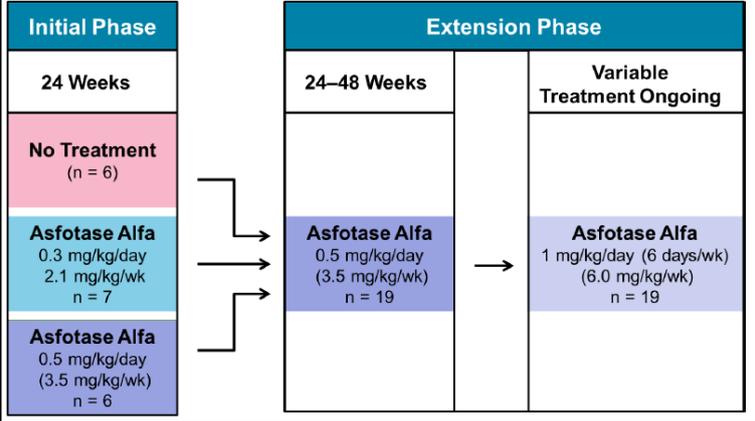


Abbildung 3: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-010

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie ENB-009

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Studie ENB-009 war eine randomisierte (für die ersten 24 Wochen), offene (open-label), multizentrische, multinationale, kontrollierte Studie, bei der verschiedene Dosierungen getestet wurden. Untersucht wurden die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP.</p> <p>Die Studie ENB-009 rekrutierte jugendliche und erwachsene Patienten von 13 bis 66 Jahren zu Studienbeginn mit infantiler, juveniler oder adulter HPP. 19 Patienten wurden für den Erstbehandlungszeitraum von 24 Wochen (Primäre Behandlungsphase (PTP) – relevant für den RCT-Anteil der Studie) randomisiert und in eine der drei Behandlungsgruppen eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1: eine tägliche s.c. Dosis von 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/Woche) AA;</li> <li>• Gruppe 2: eine tägliche s.c. Dosis von 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) AA;</li> <li>• Gruppe 3: keine Behandlung (im Folgenden bezeichnet als unbehandelte Kontrollgruppe).</li> </ul> <p>Nach Beendigung der 24 Wochen (ETP) wechselte die unbehandelte Kontrollgruppe in die AA Therapiegruppe → die Studie lief unkontrolliert weiter</p>
<b>Population</b>	<p>Jugendliche und Erwachsene zwischen 13 und 65 Jahren mit HPP</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: zwischen 13 und 65 Jahren</li> <li>• Die Patienten mussten über eine feststehende HPP-Diagnose verfügen, mit folgenden Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-ALP unter dem altersangepassten Normalniveau</li> <li>○ Plasma-PLP mindestens zweimal so hoch wie das obere Limit des Normalwerts (mindestens eine Woche vor Bestimmung keine Verabreichung von Vitamin B6)</li> <li>○ Evidenz von Osteopenie oder Osteomalazie auf skelettalen Röntgenbildern</li> </ul> </li> <li>• Die Patienten müssen bei Knochenbiopsie Osteomalazie mit einem MLT-Z-Wert von +2 oder mehr gehabt haben.</li> <li>• Die Patienten mussten gewillt sein, die Studienverfahren und den Besuchsplan zu befolgen und einzuhalten.</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin</li> <li>• Serum-Kalzium- oder Phosphatspiegel unter Normalniveau</li> <li>• Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml</li> <li>• Serumkreatinin- oder Parathormonspiegel (PTH) über Normalniveau</li> <li>• Orthopädische Eingriffe innerhalb der letzten 12 Monate mit Studienbeginn</li> <li>• Behandlung mit PTH über einen Zeitraum von 6 Monaten vor Beginn der AA-Verabreichung</li> <li>• Teilnahme an einer interventionellen oder klinischen Studie im Zeitraum von 30 Tagen vor Studienantritt</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Bisphosphonaten (von beliebiger Dauer) im Zeitraum von 2 Jahren vor dem Studienbeitritt oder von einer mehr als zweijährigen Dauer zu einem beliebigen Zeitpunkt; bei Patienten, deren frühere Behandlung mit Bisphosphonaten zulässig war, müssen die Seren der Knochenresorptionsmarker C-Telopeptid und Urin-N-Telopeptid oder Urin-Dexoxyipyridinolin ebenfalls im normalen Bereich oder darüber gelegen haben, um dem Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen</li> <li>• Hinweis: Patienten, die ihre Voruntersuchung aufgrund eines niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegels nicht erfolgreich absolviert hatten, hatten die Möglichkeit, im Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme von Vitamin D die Untersuchung zu wiederholen.</li> </ul>
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<p>Abbildung 4-3: Studiendesign ENB-009-10</p> 
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erste Visite: 29. Juni 2010</li> <li>• Letzter Patient letzte Visite: fortlaufend</li> <li>• Der Follow-up-Zeitraum umfasst: PTP = 24 Wochen; ETP = fortlaufend</li> <li>• Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 29. Januar 2013</li> <li>○ 05. November 2014 (19 Patienten haben die 24 Behandlungs-Wochen beendet; AA-Expositionsdauer: 24 Wochen (N=19), 192 Wochen (N=10))</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Intervention/Kontrollen: 3 Standorte (2 in den Vereinigten Staaten von Amerika [USA] und 1 in Kanada)</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative</b>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in der Reduktion von Plasma-PPi und Plasma-PLP</li> <li>• Beurteilung der Verträglichkeit der täglichen s.c.-Injektionen von AA</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der HPP-bezogenen Osteomalazie, gemessen mit transiliakaler</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Knochenbiopsie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)</li> <li>• Änderung der Gehfähigkeit, gemessen anhand der Ergebnisse des 6-minütigen Gehtests (6MWT)</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung HPP-bezogener Skelettanomalien, erfasst mit skelettalen Röntgenbildern</li> <li>• Veränderung der Muskelkraft, gemessen mit tragbarem Dynamometrie-Gerät (HHD)</li> <li>• Veränderung der motorischen Gesamtfunktion, gemessen mit einer modifizierten Version des Bruininks-Oseretsky-Tests der motorischen Fähigkeiten II (BOT-2)</li> <li>• Veränderung der funktionalen Behinderung gemäß Selbsteinschätzung, gemessen anhand der Funktionsskala der unteren Extremitäten (LEFS)</li> <li>• Veränderung der Schmerzintensität gemäß Selbsteinschätzung, gemessen mit einer modifizierten Version des Fragebogens zur Schmerzintensität (BPI-SF)</li> <li>• Veränderung der Lungenfunktion, gemessen durch forcierte Vitalkapazität (FVK), unter Verwendung einer Lungenfunktionsprüfung (LFP) mithilfe standardmäßiger Spirometrie</li> <li>• Anzahl der Zähne</li> <li>• Wachstum (gemessen an Körpergröße, Armspannweite und Körpergewicht), nur heranwachsende Patienten</li> <li>• Krankheitsbelastung, gemessen mit HIPS Version 2.0 (diese wurde nur zum Zeitpunkt Screening vorgenommen) [Anmerkung: Anstelle von HIPS wurde eine telefonische HPP-Ergebnisstudie (HOST-Umfrage) durchgeführt]</li> <li>• Unterschiede der zwei AA-Dosen im Hinblick auf die Entwicklungsergebnisse von Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik (PK) und Ergebnissen der Pharmakodynamik (PD)</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE),</li> <li>• Anteil von Patienten mit schweren UE (SUE),</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE,</li> <li>• Injektionsbedingte Reaktionen (infusionsbedingte Reaktionen) und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR),</li> <li>• Laboruntersuchungen (Vitamin-D-Spiegel, hämatologische Untersuchungen, Urinanalyse, Vitalfunktionen, körperliche Untersuchungen, funduskopische Untersuchungen)</li> <li>• Nieren-Ultraschall (Nephrokalzinose)</li> <li>• Begleitmedikation und -therapien wurden aufgezeichnet und überprüft</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppen waren in der Studie <u>prädefiniert</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für alle Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte erfolgte eine Subgruppenanalyse für erwachsene und adoleszente Patienten (Stratifizierung nach Alter) = (&lt; 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)</li> </ul>

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; s.c.=subkutan; ALP=Alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; PLP=Pyridoxal-5-Phosphat; PPI=Anorganisches Pyrophosphat; PTH=Parathormon; PK=Pharmakokinetik; PD=Pharmakodynamik; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; RSS= Rickets Severity Scale; BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten, 2. Ausgabe; BMI=Körpermasseindex; FVK=forcierte Vitalkapazität; HHD=tragbares Dynamometrie-Gerät; PODCI=Datenerhebungsinstrument für pädiatrische Entwicklungsergebnisse; POSNA=Nordamerikanische Vereinigung für Kinderorthopädie; PTP=primäre Behandlungsphase; ETP=Verlängerungsphase

Nach Beendigung der 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten (inkl. unbehandelten Kontrollen) zur Weiterbehandlung in der Open-Label Extension Treatment Period (ETP) geeignet (siehe Tabelle 4, Abbildung 4)

#### Änderungen in der Durchführung der Studien:

##### **Studie ENB-009**

Im Rahmen der Studie gab es 5 Amendments – die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend genannt.

Amendment 2: 01. September 2010

- Tanner-Stadium wurde für Patienten < 18 Jahren zum Baseline und nach 24 Wochen aufgenommen.

Amendment 4: 28. März 2011

- Verringerungen der PPI- und PLP-Level wurden von den sekundären Zielen zu den primären Zielen verschoben.

Amendment 5: 20. Oktober 2011

- Dosierung wurde auf 1 mg/kg/6xWoche nach den ersten 6 Monaten ETP verändert. Begründung: Die höchste Dosis für Erwachsene ist vergleichbar mit der niedrigsten Dosis für Jugendliche, um eine Wirksamkeit zu zeigen. Als Folge dieser Änderung wurde die maximale Tagesdosis auf 80 mg/Tag eingestellt.

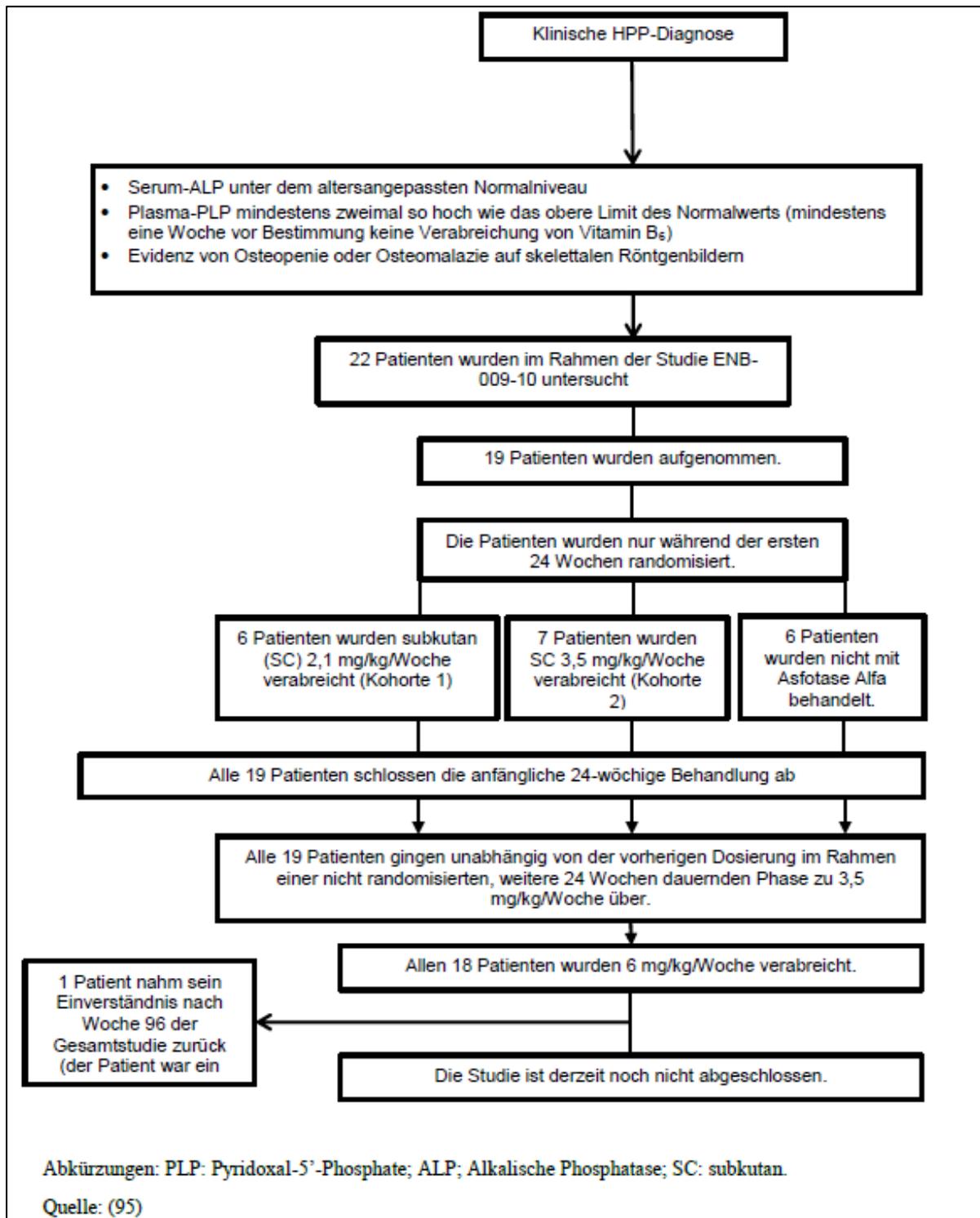


Abbildung 4: Flow-Chart der Patienten in der supportiven Studie ENB-009

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen und Kontrollen in den Interventionsstudien

Studien	Intervention I	Intervention II	Kontrolle
<b>ENB-006<sup>1)</sup> (PTP)</b>	6 mg/kg/Woche (s.c. Injektion)	9 mg/kg/Woche (s.c. Injektion)	-
<b>ENB-006 (ETP)</b>	In der Verlängerungsstudie erhielten anfangs alle Patienten 3 mg/kg/Woche – entweder 0,5 mg/kg (6-mal wöchentlich) oder 1 mg/kg (3-mal wöchentlich) Asfotase alfa über einen Zeitraum von 3–9 Monaten. Mit der Änderung 4 des Prüfplans (01. Februar 2011) ENB-008-10 erhielten alle Patienten der Verlängerungsstudie 6 mg/kg/Woche, und zwar in einer Dosierung von 2 mg/kg (3-mal wöchentlich) bzw. 1 mg/kg (6-mal wöchentlich), und zwar nach Ermessen des Prüfarztes.		-
<b>ENB-002<sup>1)</sup> (PTP)</b>	2 mg/kg/Woche (einmalig i.v. Injektion) <u>Änderung zu:</u> 3 mg/kg/Woche (s.c. Injektion) <sup>3)</sup>	-	-
<b>ENB-003<sup>3)</sup> (ETP)</b>	3x die Woche mit der finalen Dosis aus ENB-002-08 (s.c. Injektionen)	-	-
<b>ENB-009<sup>1),2)</sup> (PTP)</b>	2,1 mg/kg/Woche (s.c. Injektionen)	3,5 mg/kg/Woche (s.c. Injektionen)	Unbehandelte Kontrollgruppe
<b>ENB-009 (ETP)</b>	3,5 mg/kg/Woche (für 24 Wochen) 6 mg/kg/Woche (für 48 Wochen)		
<b>ENB-010</b>	6 mg/kg/Woche (s.c. Injektionen)	-	-
<p><u>Vorab- und Begleitmedikation:</u></p> <p><b>Studie ENB-009; Studie ENB-002</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Angaben</li> </ul> <p><b>Studie ENB-010; Studie ENB-006</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht erlaubt war die Behandlung mit Bisphosphonaten.</li> </ul> <p>Darüber hinaus waren keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich einer vorherigen oder begleitenden Medikation festgelegt.</p> <p>Bei jeder Visite wurden die Patienten bzw. Eltern/Erziehungsberechtigten nach einer zusätzlichen Einnahme von Medikamenten gefragt. Diese galten als Begleitmedikation und wurden alle erfasst.</p>			

<sup>1)</sup> Nur während der ersten 24 Wochen der Studie.

<sup>2)</sup> Studie ENB-009 war während der ersten 24 Wochen eine RCT.

<sup>3)</sup> Dosisanpassung möglich. Nach einem Monat (2 mg/kg/3xWoche) und nach drei Monaten (3 mg/kg/3xWoche)

Abkürzungen: ETP=Verlängerungsphase, PTP=Primäre Behandlungsphase, s.c.=subkutan

## Baselinecharakteristik der Interventionsstudien

### ENB-006 (Datenschnitt: 5. November 2014)

Die 11 männlichen und 2 weiblichen (N=13) Studienteilnehmer waren zu Behandlungsbeginn zwischen 6 bis 12 (Median: 8,8) Jahre alt. Das mediane Alter bei Auftreten der HPP-Symptome lag bei 12 Monaten (1–22 Monate). 5 Patienten hatten eine im infantilen Alter aufgetretene HPP (Auftritt der HPP-Anzeichen/Symptome im Alter von < 6 Monaten). Demgegenüber hatten 8 Patienten einen juvenilen HPP-Beginn (Auftritt der HPP-Anzeichen/Symptome im Alter von ≥ 6 Monaten und < 18 Jahren) (siehe Tabelle 6).

*Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-006 zum Baseline*

<b>Charakteristik</b>	<b>AA 6 mg/kg/Woche (N=6)</b>	<b>AA 9 mg/kg/Woche (N=7)</b>	<b>AA kombiniert (N=13)</b>
<i>Alter (Jahre) bei Studienaufnahme, N (%)</i>			
Mittelwert (SD)	8,4 (2,21)	9,1 (2,33)	8,8 (2,21)
Median (Min; Max)	8,1 (6;12)	10,0 (6;12)	8,6 (6;12)
<i>Altersgruppen bei Studienaufnahme, N (%)</i>			
Kinder (2 bis 11 Jahren)	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
Jugendliche (12 bis 17 Jahren)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
<i>Geschlecht, N (%)</i>			
Männlich	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
Weiblich	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
<i>Ethnie (genetisch), N (%)</i>			
Weiß	6 (100,0)	6 (85,7)	12 (92,3)
Andere	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
<i>Ethnie, N (%)</i>			
Hispanoamerikaner & Lateinamerikaner	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Andere	5 (83,3)	7 (100,0)	12 (92,3)
<i>HPP Phänotyp, N (%)</i>			
Infantil (< 6 Mo.)	3 (50,0)	2 (28,6)	5 (38,5)
Juvenil (> 6 Mo. bis < 18 J.)	3 (50,0)	5 (71,4)	8 (61,5)
<i>Alter bei Beginn von HPP-Symptomen (in Monaten), N (%)</i>			
Mittelwert (SD)	10,8 (8,66)	10,3 (5,99)	10,5 (7,02)
Median (Min; Max)	8,5 (1;22)	12,0 (1;17)	12,0 (1;22)
<i>Tanner-Stadium, N (%)<sup>1)</sup></i>	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
<i>Baseline-RSS</i>			
Mittelwert (SD)	2,67 (1,966)	2,86 (0,556)	2,77 (1,333)
Median (Min; Max)	2,25 (0,5;6,0)	3,00 (2,0;3,5)	3,00 (0,5;6,0)

Charakteristik	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)	AA 9 mg/kg/Woche (N=7)	AA kombiniert (N=13)
<i>Baseline-PLP (ng/ml)</i> <i>Referenzbereich:</i> <i>5,74–61,15 ng/ml</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	217,45 (163,835) 184,50 (76,2;527,0)	211,83 (98,364) 245,00 (84,3;333,0)	214,42 (126,611) 218,00 (76,2;527,0)
<i>Baseline-PPi (µmol)</i> <i>Referenzbereich:</i> <i>&lt; 0,75–5,71 µmol; (Min., Max.; je nach Alter unterschiedlich)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	4,573 (0,6658) 4,585 (3,74;5,48)	5,390 (1,0805) 5,450 (4,13;6,96)	5,013 (0,9736) 4,860 (3,74;6,96)
<i>Alkalische Phosphatase (U/l)-</i> <i>Referenzbereich des Baseline:</i> <i>51–385 U/l; (Min., Max.; je nach Alter unterschiedlich)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	45,0 (14,99) 43,5 (29;68)	47,3 (12,89) 49,0 (27;65)	46,2 (13,35) 49,0 (27;68)
<i>Phosphat (mmol/l)-</i> <i>Referenzbereich des Baseline:</i> <i>1,03–1,97 mmol/L</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	2,067 (0,2101) 2,015 (1,78;2,36)	2,047 (0,1572) 2,030 (1,81;2,32)	2,056 (0,1757) 2,030 (1,78;2,36)
<i>Zurückgelegte Gehdistanz des Baseline - in Prozent der Prognose, N (%)</i> < 25 % ≥ 25 % bis ≤ 75 % ≤ 75 %	0 (0,0) 5 (83,3) 1 (16,7)	0 (0,0) 6 (85,7) 1 (14,3)	0 (0,0) 11 (84,6) 2 (15,4)

1) Zum Datenschnitt 5. November 2014 wiesen alle Patienten und Patientinnen ein Tanner-Stadium von 1 auf.

Abkürzungen: HPP=Hypophosphatasie; k.A.=keine Angabe; Max=Maximum; µmol=Mikromol; ml=Milliliter; Min=Minimum; mmol/l=Millimol pro Liter; ng/ml=Nanogramm pro Milliliter; PPi=Anorganische Pyrophosphate; PLP=Pyridoxale 5' Phosphate; RSS=Rickets Schweregrad-Index; SD=Standardabweichung; U/l=Einheiten pro Liter

#### ENB-002 (Datenschnitt: 29. Oktober 2014)

Zum Zeitpunkt der Erstverabreichung des Studienpräparats waren die Patienten (N=11) in der Studie ENB-002 im Durchschnitt 59 Wochen alt (Spanne: 2,9 bis 158,1 Wochen). Alle Patienten verfügten über eine bestätigte Diagnose der perinatalen/infantilen HPP mit Symptomen, die vor dem vollendeten 6. Lebensmonat beobachtet wurden. Zu Beginn der Studie benötigten 5 Patienten (45,5 %) Atmungsunterstützung: drei erforderten maschinelle Beatmung, einer erforderte CPAP-Beatmung und einem Patienten wurde über eine Nasenkanüle Sauerstoff zugeführt. Der gemittelte RSS-Score lag bei 8,25. Darüber hinaus wiesen die Patienten bei Körpergröße und Gewicht niedrige Z-Score-Ausgangswerte auf: die gemittelten Z-Scores betragen -4,14 bzw. -3,40. Der Ausgangswert für Kalzium war entweder unauffällig oder befand sich leicht über dem Referenzbereich (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-002 zum Baseline

Charakteristik	AA (N=11)
<b>Alter (Wochen) bei Studienaufnahme<sup>1)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	58,79 (59,227) 29,57 (2,9;158,1)
<b>Geschlecht, N (%)</b> Männlich Weiblich	4 (36,4) 7 (63,6)
<b>Ethnie (genetisch), N (%)</b> Weiß Andere	10 (90,9) 1 (9,1)
<b>Ethnie, N (%)</b> Hispanoamerikaner & Lateinamerikaner Andere	1 (9,1) 10 (90,9)
<b>Ventilationsstatus</b> Keine Unterstützung, N (%) Unterstützende Sauerstoffversorgung, N (%) (ohne maschinelle Beatmung) CPAP-Beatmung, N (%) Maschinelle Beatmung (invasiv), N (%) BiPAP, N (%) Sonstige, N (%) <sup>2)</sup>	6 (54,5) 0 (0,0) 1 (9,1) 3 (27,3) 0 (0,0) 1 (9,1)
<b>Baseline-RSS (N=10)<sup>3)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	8,25 (1,736) 8,25 (5,5;10,0)
<b>Baseline-Z-Score (Länge) (N=11)<sup>4)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	-4,14 (2,220) -3,72 (-9,2;-0,7)
<b>Baseline-Z-Score (Gewicht) (N=10)<sup>4)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	-3,40 (1,542) -3,84 (-5,4;-0,5)
<b>Baseline-ALP (U/l) (N=9)<sup>5)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	26,8 (12,47) 21 (9;46)
<b>Baseline-PPI (µmol) (N=8)<sup>6)7)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	5,590 (2,2648) 5,170 (2,91;10,48)
<b>Baseline-PLP (ng/ml) (N=9)<sup>8)5)</sup></b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	380,0 (256,65) 421,0 (100;880)
<b>Baseline-Kalzium (mmol/l) (N=11)</b> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	2,571 (0,2514) 2,550 (2,20;3,10)

1) „Alter“ ist das Alter zum Zeitpunkt der erstmaligen Verabreichung des Studienpräparats.

2) Sauerstoffversorgung über Nasenkanüle

3) Daten von einem Patienten waren nicht verfügbar.

4) Die Z-Scores für Länge und Gewicht basieren auf den Wachstumstabellen CDC 2000. Die Tabelle „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten in der Altersgruppe von der Geburt bis 36 Monate verwendet. Die Tabelle „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten verwendet, die älter als 36 Monate waren.

5) Daten von zwei Patienten waren nicht verfügbar.

6) normaler PPI-Referenzbereich = 1,33 bis 5,71 µmol

7) Daten von drei Patienten waren nicht verfügbar.

8) normaler PLP-Referenzbereich = 11,76 bis 68,37 ng/ml

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; ALP=alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; BiPAP=Zweiphasische positive Atem-Druckunterstützung; CPAP=kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; k.A.=keine Angabe; Max=Maximum; µmol=Mikromol; ml=Milliliter; Min=Minimum; mmol/l=Millimol pro Liter; ng/ml=Nanogramm pro Milliliter; O<sub>2</sub>=Sauerstoff; PPI=Anorganische Pyrophosphate; PLP=Pyridoxale 5' Phosphate; RSS=Rickets Schweregrad-Index; SD=Standardabweichung; U/l=Einheiten pro Liter

ENB-010 (Datenschnitt: 12. November 2014)

Die Patienten dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 118,00 Wochen alt (Spanne: 0,1–312,1 Wochen).

40 von 59 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Baseline supportive Beatmung. Von diesen waren 11 zum Baseline auf mechanische Beatmung angewiesen. 5 Patienten (8,5 %) erhielten zusätzlichen Sauerstoff. Der durchschnittliche RSS-Wert lag zum Zeitpunkt des Baseline bei 4,78. Die Patienten wiesen auch eine unterdurchschnittliche Körpergröße und unterdurchschnittliches Gewicht auf. Die mittleren Z-Werte für Körpergröße und Gewicht lagen zum Zeitpunkt des Baseline bei -3,11 und -3,17. Die PPI- und PLP-Spiegel waren erhöht. Die mittleren PPI-Spiegel lagen zum Zeitpunkt des Baseline bei 6,484  $\mu\text{mol}$ , während die Normwerte zwischen 1,33 und 5,71  $\mu\text{mol}$  liegen, und die mittleren PLP-Spiegel lagen zum Zeitpunkt des Baseline bei 2711,3 ng/ml, während der Normbereich zwischen 11,76 und 68,37 ng/ml liegen. Tabelle 8 fasst die demographischen Informationen und sonstigen Baseline-Charakteristika der Patienten dieser Studie zusammen (Tabelle 8).

*Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-010 zum Baseline*

<b>Charakteristik</b>	<b>AA (N=59)</b>
<i>Alter (Wochen)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	118,00 (110,603) 69,43 (0,1;312,1)
<i>Geschlecht, N (%)</i> Männlich Weiblich	27 (45,8) 32 (54,2)
<i>Ethnie (genetisch), N (%)</i> Weiß Asiatisch Multiple Andere	46 (78,0) 7 (11,9) 1 (1,7) 5 (8,5)
<i>Beatmungsstatus zum Zeitpunkt des Baseline</i> Unterstützende Beatmung erhielten, N (%) Zusätzliches O <sub>2</sub> erhielten, N (%) CPAP, N (%) Mechanische Beatmung erhielten, N (%) Sonstige, N (%) <sup>1)</sup>	40 (67,8) 5 (8,5) 2 (3,4) 11 (18,6) 1 (1,7)
<i>Baseline-Z-Score (Länge) (N=58)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	-3,11 (2,126) -2,72 (-10,1;0,9)
<i>Baseline-Z-Score (Gewicht)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	-3,17 (3,484) -2,38 (-23,8;0)
<i>Baseline-RSS-Score (N=58)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	4,78 (3,140) 4,25 (0;10,0)
<i>Baseline-PPI (<math>\mu\text{mol}</math>) (N=53)<sup>2)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6,484 (2,0368) 6,160 (2,72;12,38)

Charakteristik	AA (N=59)
<i>Baseline-PLP (ng/ml) (N=56)<sup>3)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	2711,3 (5287,35)
Median (Min; Max)	522,0 (48;24600)

1) Ein Patient erhielt zum Zeitpunkt des Baseline eine nicht-invasive nasale CPAP.

2) Normaler PPI-Referenzbereich = 1,33 bis 5,71 µmol

3) Normaler PLP-Referenzbereich = 11,76 bis 5,71 ng/ml

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; ALP=alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; BiPAP=Zweiphasische positive Atem-Druckunterstützung; CPAP=kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; k.A.=keine Angabe; Max=Maximum; µmol=Mikromol; ml=Milliliter; Min=Minimum; mmol/l=Millimol pro Liter; ng/ml=Nanogramm pro Milliliter; O<sub>2</sub>=Sauerstoff; PPI=Anorganische Pyrophosphate; PLP=Pyridoxale 5' Phosphate; RSS=Rickets Schweregrad-Index; SD=Standardabweichung; U/l=Einheiten pro Liter

### ENB-009 (Datenschnitt: 5. November 2014)

Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 13 und 66 Jahren. Das mittlere Alter bei der Aufnahme betrug zum Zeitpunkt des Baseline 45,9 Jahre; dabei lag jedoch ein Ungleichgewicht zwischen den Patienten der Kontrollgruppe und den behandelten Patienten vor. Während der Altersmedian in der Kontrollgruppe bei 21,0 Jahren lag, lag dieser in der kombinierten AA-Gruppe bei 55,0 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt des Baseline  $\geq 18$  Jahre alt (N=13, kombinierte AA-Gruppe und Kontrollgruppe, 3 in der Kontrollgruppe und 5 in jeder Behandlungsgruppe). Alle Patienten waren weiß (100,0 %) und die Mehrheit war weiblich (N=10, 76,9 %). Die Aufnahme war nicht auf ein bestimmtes Alter bei Auftreten der HPP-Symptome beschränkt (HPP-Phenotyp); so schwankte das Alter bei Auftreten der Symptome zwischen 0 und 36 Jahren, der Mittelwert lag bei 6,6 Jahren. Die mittleren (SD) Baseline-PPI- und PLP-Spiegel betragen 5,781 (2,1261) µmol und 422,98 (427,466) ng/ml. Die mittlere (SD) Baseline-ALP betrug 22,6 (7,97) U/l. Der Prozentsatz der prognostizierten Distanz im Rahmen des 6-minütigen Gehtests zum Zeitpunkt des Baseline war schwankend; 16,7 % der Kontrollpatienten legten zwischen 25 % und 75 % der prognostizierten Distanz zurück, während es bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten 46,2 % waren. Tabelle 9 fasst die demographischen Charakteristika der Gesamtanalyse zusammen.

*Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation in ENB-009 zum Baseline*

Charakteristik	AA 2,1mg/kg/Wo. (N=7)	AA 3,5mg/kg/Woche (N=6)	AA kombiniert (N=13)	Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)
<i>Alter bei der Aufnahme (in Jahren)</i>				
Mittelwert (SD)	43,7 (21,36)	48,5 (16,47)	45,9 (18,63)	30,2 (20,58)
Median (Min; Max)	45,0 (14;66)	55,0 (15;57)	55,0 (14;66)	21,0 (13;58)
<i>Altersgruppe, N (%)</i>				
Jugendliche (12–18 Jahre)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (23,1)	3 (50,0)
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	5 (71,4)	5 (83,3)	10 (76,9)	3 (50,0)

<b>Charakteristik</b>	<b>AA 2,1mg/kg/Wo. (N=7)</b>	<b>AA 3,5mg/kg/Woche (N=6)</b>	<b>AA kombiniert (N=13)</b>	<b>Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)</b>
<i>Alter (in Jahren) bei Auftreten der Symptome</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	11,63 (16,78) 1,5 (0;36)	1,68 (1,35) 2,0 (0;3)	6,65 (12,42) 2,0 (0;36)	1,78 (1,50) 1,5 (0;4)
<i>Alter bei Auftreten der Symptome (in Monaten)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	139,5 (200,12) 18,5 (2;432)	20,2 (16,15) 24,0 (0;36)	79,8 (149,02) 24,0 (0;432)	21,3 (18,05) 18,0 (2;48)
<i>Geschlecht, N (%)</i> Männlich Weiblich	1 (14,3) 6 (85,7)	2 (33,3) 4 (66,7)	3 (23,1) 10 (76,9)	4 (66,7) 2 (33,3)
<i>Ethnie (genetisch), N (%)</i> Weiß Andere	7 (100,0) 0 (0,0)	6 (100,0) 0 (0,0)	13 (100,0) 0 (0,0)	5 (83,3) 1 (16,7)
<i>Ethnie, N (%)</i> Hispano- oder lateinamerikanisch Nicht-Hispano- oder -lateinamerikanisch	0 (0) 7 (100,0)	0 (0) 6 (100,0)	0 (0,0) 13 (100,0)	0 (0,0) 6 (100,0)
<i>HPP Phänotyp, N (%)</i> Infantil (< 6 Monate) Juvenil (≥ 6 Monate bis 18 Jahre) Erwachsene (≥ 18 Jahre) Unbekannt	1 (14,3) 3 (42,9) 2 (28,6) 1 (14,3)	2 (33,3) 4 (66,7) 0 (0,0) 0 (0,0)	3 (23,1) 7 (53,8) 2 (15,4) 1 (7,7)	1 (16,7) 5 (83,3) 0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Baseline-ALP (U/l), N (%)<sup>1)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	19,4 (3,36) 18,0 (18;27)	20,8 (6,94) 18,0 (18;35)	20,1 (5,12) 18,0 (18;35)	28,0 (10,70) 23,5 (18;45)
<i>Baseline-PPi (µmol), N (%)<sup>2)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	5,516 (1,5093) 5,10 (4,06;8,20)	4,975 (1,8455) 5,095 (2,15;7,40)	5,266 (1,6238) 5,10 (2,15;8,20)	6,895 (2,7868) 6,2 (4,17;12,10)
<i>Baseline-PLP (ng/ml), N (%)<sup>3)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	323,50 (254,057) 171,00 (34,5;673,0)	602,68 (660,123) 318,50 (28,8;1590,0)	452,35 (484,587) 267,00 (28,8;1590,0)	359,33 (295,184) 237,00 (106,0;906,0)
<i>Zurückgelegte Gehdistanz des Baseline - in Prozent der Prognose, N (%)</i> < 25 % > 75 %	4 (57,1) 2 (28,6)	2 (33,3) 4 (66,7)	6 (46,2) 6 (46,2)	1 (16,7) 2 (33,3)

Charakteristik	AA 2,1mg/kg/Wo. (N=7)	AA 3,5mg/kg/Woche (N=6)	AA kombiniert (N=13)	Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)
<i>In der Lage, 6 min zu gehen (zum Baseline)</i> Ja, N (%)	7	6	13	6

1) Normaler ALP-Referenzbereich nach Alter und Geschlecht= Männlich (10 bis < 15 Jahre (95–385 U/l), 15 bis < 18 Jahre (50–250 U/l), 18 < 50 Jahre (31–129 U/l), 50 bis < 60 Jahre (35–131 U/l) und 60 bis < 70 Jahre (35–125 U/l); Weiblich 10 bis < 15 Jahre (51–300 U/l), 15 bis < 18 Jahre (31–110 U/l), 18 < 50 Jahre (31–106 U/l) und 50 bis < 70 Jahre (35–123 U/l).

2) Normaler PPI-Referenzbereich = 13–18 Jahre (< 0,75–4,78 µmol) und älter als 18 Jahre (1,00–5,82 µmol)

3) Normaler PLP-Bereich = 5–18 Jahre (5,74–61,15 ng/ml) und älter als 18 Jahre (2,81–26,70 ng/ml)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; ALP=alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; k.A.=keine Angabe; Max=Maximum; µmol=Mikromol; ml=Milliliter; Min=Minimum; mmol/l=Millimol pro Liter; ng/ml=Nanogramm pro Milliliter; O<sub>2</sub>=Sauerstoff; PPI=Anorganische Pyrophosphate; PLP=Pyridoxale 5' Phosphate; RSS=Rickets Schweregrad-Index; SD=Standardabweichung; U/l=Einheiten pro Liter

### Begleitmedikation der Interventionsstudien

#### **Studie ENB-006**

Alle Patienten (N=13) erhielten im Verlauf der Studienbehandlung unterschiedliche Begleitmedikationen. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen sind Medikamente oder andere Therapien zur Behandlung der HPP und der HPP-Symptomatik: Analgetika/Antipyretika (11 Patienten [84,6 %]), Lokalanästhetika (10 Patienten [76,9 %]), Antihistaminika (9 Patienten [69,2 %]), Antipruritika (8 Patienten [61,5 %]), Beta-Lactam-Antibiotika (8 Patienten [61,5 %]) und Opioide zur Schmerztherapie (7 Patienten [53,8 %]).

#### **Studie ENB-002**

Alle Patienten (N=11) erhielten im Verlauf der Studienbehandlung unterschiedliche Begleitmedikationen. Die Mehrheit der Patienten benötigte Medikamente zur Unterstützung der Atmung; so erhielten 8 Patienten (72,7 %) Medikamente für die Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen und/oder Inhalationsmittel. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen sind Medikamente oder andere Therapien zur Behandlung der HPP und der HPP-Symptomatik: Analgetika/Antipyretika (11 Patienten [100,0 %]), Antihistaminika (9 Patienten [81,8 %]), Beta-Lactam-Antibiotika (10 Patienten [90,9 %]), Antithrombotika (8 Patienten [72,7 %]), entzündungshemmende/antirheumatische Nicht-Steroide (7 Patienten [63,6 %]) und Opioide zur Schmerztherapie (7 Patienten [53,8 %]). 6 Patienten (54,4 %) erhielten u. a. Eisenpräparate, Multivitaminkombinationen, Antipruritika, Sulfonamide; und 5 Patienten (45,5 %) erhielten u. a. Antiemetika, Kalziumpräparate, Schleimlöser, Muskelrelaxantien, Kalium und andere Mineralstoffe, Prokinetika und Diuretika.

#### **Studie ENB-010**

57 Patienten (96,6 %) erhielten im Verlauf der Studienbehandlung unterschiedliche Begleitmedikationen. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen sind Medikamente oder andere Therapien zur Behandlung der HPP und der HPP-Symptomatik: Analgetika/Antipyretika (44 Patienten [74,6 %]), nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (32 Patienten [54,2 %]), Beta-Lactam-Antibiotika (28 Patienten [47,5 %]), Penicillin (24 Patienten [40,7 %]), Schlafmittel und Sedativa (22 Patienten [37,3 %]), Adrenergika und Inhalationsmittel (21 Patienten [35,6 %]) und Opioide zur Schmerztherapie (20 Patienten [33,9 %]).

Dossierbewertung für Orphan Drugs

#### **Asfotase alfa (Strensiq®)**

### Studie ENB-009

Alle mit AA behandelten Patienten (N=13) sowie die 6 Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe erhielten im Verlauf der Studienbehandlung unterschiedliche Begleitmedikationen. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen sind: nicht-steroidale entzündungshemmende Antirheumatika (4/6 Kontrollgruppe; 11/13 AA-Gruppe), Analgetika und Antipyretika (3/6 Kontrollgruppe; 9/13 AA-Patienten), Ibuprofen (2/6 Kontrollgruppe; 8/13 AA-Gruppe), Paracetamol (2/6 Kontrollgruppe; 8/13 AA-Gruppe). 6 oder mehr Patienten haben weiterhin Vitamin A und D (einschließlich Kombinationen), Antidepressiva und Opioide erhalten.

### Baselinecharakteristik der historischen Kontrollstudien

In der nachfolgenden Tabelle 10 werden die Charakteristika der historischen Kontrollstudien ENB-011 und ALX-502 kurz beschrieben. Zur Gewinnung der historischen Kontrollen hat der pU retrospektive Kontrollstudien zum natürlichen Verlauf von HPP durchgeführt. Diese wurden für die vergleichende Analyse für einen Teil der Endpunkte herangezogen.

Tabelle 10: Charakterisierung der retrospektiven Kontrollstudien

	ENB-011	ALX-502
<b>Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektive, nicht-interventionelle Studie von Patienten mit schwerem perinatalen und infantilen HPP-Beginn</li> <li>Daten aus Krankenakten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>multizentrische, multinationale und nicht-interventionelle Studie bei Patienten mit juvenilem HPP-Beginn</li> <li>Daten aus Krankenakten</li> </ul>
<b>Population</b>	<b>Infantiler HPP-Beginn (von Geburt bis 5 Jahre)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit dokumentierter HPP-Diagnose* UND perinatalem/infantilem Beginn der HPP (&lt; 6 Monate) durch Dokumentation von mind. einem der klinischen Symptome Atembeschwerden**, rachitischer Brustkorb oder auf Vitamin B6 ansprechende zerebrale Krampfanfälle</li> </ul>	<b>Juveniler HPP-Beginn (von ≥ 6 Monate bis &lt; 18 Jahre)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit dokumentierter HPP-Diagnose# UND Beginn erster klinischer Symptome der HPP ≥ 6 Monate bis &lt; 18 Jahre<sup>3)</sup></li> </ul>
<b>Zahl der Patienten/ Studien- medikation</b>	<b>N=48</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supportive Maßnahmen, kein AA</li> </ul>	<b>N=32</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein AA</li> <li>keine Behandlung im Alter von 5 bis 15 Jahren, die Knochenbau oder Wachstum beeinflusst (wie Bisphosphonate, Knochenmarkstransplantation, Wachstums- oder Parathormone)</li> </ul>

	<b>ENB-011</b>	<b>ALX-502</b>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Ort:</b> 13 Zentren aus Deutschland, USA, Kanada, Spanien, Australien, Schweiz, Taiwan <b>Datenextraktion</b> 7/2012 <sup>4)</sup> – 04/2013 <sup>5)</sup> <b>Beobachtungsdauer:</b> Geburt bis 5 Jahre	<b>Ort:</b> Kanada, USA, Australien, Niederlande, Türkei, UK <b>Datenextraktion</b> 6/2014 <sup>4)</sup> – 9/2014 <sup>5)</sup> <b>Beobachtungsdauer:</b> Geburt bis 15 Jahre <sup>1)</sup>
<b>Auswahl der Zentren</b>	Nach Kontaktierung verschiedenster Experten und Zentren weltweit, Einschluss von teilnahmebereiten Zentren mit Patienten	Bekannte akademische oder medizinische Zentren, die HPP-Patienten diagnostizieren und/oder behandeln (Auswahl nicht näher spezifiziert)
<b>Primäre, sekundäre und explorative Endpunkte</b>	<b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (von Geburt bis Tod)</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasives beatmungsfreies Überleben (lebend und ohne invasive mechanische Beatmung mittels Intubation oder Tracheostomie)</li> </ul> <b>Explorative Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne jegliche Beatmungshilfen (invasiv oder nicht-invasiv)</li> </ul>	<b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RGI-C-score##</li> <li>• Wachstum (Körpergröße)</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstum (Gewicht)</li> </ul> <b>Explorative Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (von Geburt bis Tod) ###</li> <li>• HPP-bedingte Krankheitszeichen</li> <li>• RSS score</li> </ul>

\*) Mind. 1 Kriterium: ALPL-Gen-Mutation(en); Serum-ALP unter dem Alter angepassten normalen Bereich und entweder Plasma-PLP oder Harn-PEA über der oberen Normgrenze; oder Serum-ALP unter dem Alter angepassten normalen Bereich und HPP bedingte radiologische Befunde auf Röntgen

\*\*) Atembeschwerden (bis einschließlich respiratorische Insuffizienz), Institutionen für Atmungsunterstützungsmaßnahmen erforderlich, Medikamente für die Behandlung von Symptomen und/oder respiratorischen Komplikationen

1) Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 7,7 bis 31,6 Jahre.

2) Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der Datenextraktion (sofern lebend) lag bei 19,2 bis 28,7 Jahre.

3) Für Patienteneinschluss mussten folgende Daten vorliegen (im Alter zwischen 5 und 15 Jahren erhoben, Tanner-Stadium  $\leq 2$ ): Mindestens 1 Satz gepaarter Röntgenaufnahmen der Knie bzw. Hände/Handgelenke, die mindestens in einem zeitlichen Abstand von 6 Monaten (höchstens aber 5 Jahren) aufgenommen wurden, und mindestens 2 dokumentierte, im Abstand von mindestens 3 Jahren erfolgte Körpergrößenmessungen

4) Daten des ersten Patienten extrahiert

5) Daten des letzten Patienten extrahiert

# Mind. 1 Kriterium: TNSALP-Gen-Mutation(en); oder alkalische Phosphatase im Serum Konzentrationen unterhalb des altersbereinigten Normalbereichs pro regionalen Labor

## Verfügbarkeit der Daten während der Kindheit oder frühen Jugend oder ihrer medizinischen Aufzeichnungen (d. h. in der Zeit, wenn der Patient zwischen 5 und 15 Jahren war): Mindestens 1 Satz gepaarter Röntgenaufnahmen der Knie bzw. Hände/Handgelenke, die mindestens in einem zeitlichen Abstand von 6 Monaten (höchstens aber 5 Jahren) aufgenommen wurden, und mindestens 2 dokumentierte, im Abstand von mindestens 3 Jahren erfolgte Körpergrößenmessungen. Die Baseline-Röntgenbilder sollten im Zeitraum von 5 Jahren ( $\pm 2$  Wochen) bis 15 Jahren gewonnen werden.

### Alle Patienten, die am Ende des Beurteilungszeitraumes am Leben waren.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; HPP=Hypophosphatasie; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen; RSS=Rickets Severity Scale

### ENB-011 – historische Kontrolle für perinatale/infantile HPP-Form

Von den 48 eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion 13 Patienten am Leben. Das mittlere Alter (SD) der lebenden Patienten (N=13) bei der Datenextraktion lag bei 506,9 (319,24) Wochen. Während die HPP-Symptomatik innerhalb des ersten Monats nach der Geburt einsetzte [Mittelwert (SD) von 34,2 (50,7) Tagen], wurde

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Asfotase alfa (Strensiq®)**

die HPP-Diagnose im Mittel (SD) 22,5 (40,5) Wochen nach der Geburt gestellt. Von den 48 eingeschlossenen Patienten hatten bereits 14 von 48 Patienten (29,2 %) erste HPP-Symptome in utero. Die diagnostische Sicherung der Erkrankung erfolgte bei der Mehrheit der Patienten durch das ALP-Level (85,4 %), Radiologische Befunde (72,9 %) und anhand von Anzeichen und Symptomen (52,1 %). Tabelle 11 fasst die demographischen und diagnostischen Charakteristika zusammen. Insgesamt hatten 40 Patienten (83,3 %) eine dokumentierte Atmungsbeeinträchtigung oder rachitische Brust und bei 10 Patienten (20,8 %) wurden Vitamin B6 ansprechende Anfälle dokumentiert. Bei über 70 % der Patienten wurden zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Geburt und 5 Jahren Fehlbildung des Brustkorbs, Atmungsbeeinträchtigung, Ateminsuffizienz, Gedeihstörungen und ein erhöhter Kalziumspiegel dokumentiert. Von den 29 Patienten, die eine Atemunterstützung benötigten, erhielten 19 Patienten (65,5 %) eine invasive Beatmung, von denen 18 Patienten (94,7 %) verstarben.

#### ALX-502 – historische Kontrolle für juvenile HPP-Form

Alle 32 in diese Studie aufgenommene Patienten hatten juvenile HPP, definiert als erstmaliges Auftreten von der HPP-Symptomatik im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 18$  Jahren. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Datenextraktion lag bei 18,85 Jahren (7,7;31,6). Die Patienten waren überwiegend weiß (93,8 %) und männlich (68,8 %). Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten der HPP-Symptomatik lag bei 17,5 (9;21) Monaten. Das mittlere Alter bei der HPP-Diagnose betrug 47,0 (32;21) Monate. Tabelle 11 fasst die demographischen und diagnostischen Charakteristika zusammen. Während im Altersintervall von der Geburt bis  $< 5$  die Osteopenie bei 8/32 Patienten (25,0 %) auftrat, lag der Anteil im Altersintervall von 5 bis einschließlich 15 Jahren bei 50 % (16/32 Patienten). Eine Vielzahl von Knochenerkrankungen, Knieverformungen und Osteosklerose waren in beiden Altersgruppen gleichverteilt. Diese umfassten u. a. Zerstörung oder Becherung der Metaphysen, Wolkenschädel, verzögerte Knochenheilung, verkürzte Knochen und Wormsche Knochen.

*Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in den retrospektiven Kontrollstudien*

		<b>ENB-011 (N=48)</b>	<b>ALX-502 (N=32)</b>
<b>Baseline-Charakteristika</b>			
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen)	N	36	-
	Mittelwert (SD)	37,9 (2,61)	-
	Median (Min; Max)	39,0 (30;41)	-
Alter zum Zeitpunkt der Datenabstraktion, wenn am Leben (in Wochen)	N	13	32
	Mittelwert (SD)	506,9 (319,24)	19,27 (6,620) <sup>1)</sup>
	Median (Min; Max)	400,7 (81;1030)	18,85 (7,7;31,6) <sup>1)</sup>
Geschlecht, N (%)	Männlich	26 (54,2)	22 (68,8)
	Weiblich	22 (45,8)	10 (31,3)
Ethnie, N (%)	Hispanoamerikaner & Lateinamerikaner	1 (2,1)	4 (12,5)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Asfotase alfa (Strensiq®)**

		<b>ENB-011 (N=48)</b>	<b>ALX-502 (N=32)</b>
	Nicht Hispano- oder -Lateinamerikanisch	41 (85,4)	28 (87,5)
	Unbekannt	6 (12,5)	0 (0,0)
Ethnie, (genetisch) N (%)	Hawaiianische oder andere Inselbewohner des Pazifiks	-	1 (3,1)
	Amerikanische Indianer und Ureinwohner Alaskas	1 (2,1)	0 (0,0)
	Weißer	40 (83,3)	30 (93,8)
	Asiatisch	2 (4,2)	0 (0,0)
	Afroamerikaner	3 (6,3)	0 (0,0)
	Andere	2 (4,2)	1 (3,1)
	Region bei Geburt, (N) %	Nordamerika	33 (68,8)
Europa		8 (16,7)	5 (15,6)
Australien		2 (4,1)	2 (6,3)
Mittlerer Osten		1 (2,1)	0 (0,0)
Asien		1 (2,1)	0 (0,0)
Afrika		0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt		3 (6,3)	0 (0,0)
Verstorbene, N (%)	Verstorbene	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Diagnostische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten</b>			
Alter bei Beginn der HPP (Tage), N (%)	N	47	32
	Mittelwert (SD)	34,2 (50,69)	17,5 (9,21) <sup>2)3)</sup>
	Median (Min; Max)	1,0 (0;179)	14,5 (7;41) <sup>2)3)</sup>
Anzeichen von HPP in utero, N (%)	N	48	-
	Ja	14 (29,2)	-
	Nein	15 (31,3)	-
	Unbekannt	19 (39,6)	-
Alter bei HPP Diagnose (Wochen)	N	47	31
	Mittelwert (SD)	22,5 (40,5)	47,0 (32,21) <sup>2)</sup>
	Median (Min; Max)	8,6 (0;178)	39,0 (12;157) <sup>2)</sup>
Zeitraum von HPP Diagnose, N (%)	N	48	-
	Vor 1990	13 (27,1)	-
	Zwischen 1990 und 1999	14 (29,2)	-
	Ab 2000	21 (43,8)	-
Diagnose-Absicherung, N (%)	Serum ALP	41 (85,4)	-
	Radiologische Befunde	38 (79,2)	-

		ENB-011 (N=48)	ALX-502 (N=32)
	Anzeichen/Symptome	25 (52,1)	-
TNSALP-Gen- Mutation, N (%)	Ja	28 (58,3) <sup>4)</sup>	25 (78,1)
	Plasma PLP	13 (27,1)	-
	Harn PEA	12 (25,0)	-
	Andere	3 (6,3)	-
	Nein	20 (41,7) <sup>4)</sup>	7 (21,9) <sup>4)</sup>

1) Angabe in Jahren

2) Angabe in Monaten

3) Erste Anzeichen/Symptome von HPP

4) selbst berechnet

Abkürzungen: ALP=alkalische Phosphatase; HPP=Hypophosphatasie; Max=Maximum; PEA=Phenylethanolamin; PLP=Pyridoxale 5' Phosphate

### Begleitmedikationen in den historischen Kontrollstudien

#### **ENB-011**

Die Begleitmedikationen wurden dokumentiert. Es finden sich keine weiteren Angaben, außer dass 31 von 48 Patienten (64,6 %) bis zu einem Alter von 5 Jahren Medikamente oder andere Therapien zur Behandlung der HPP erhalten haben.

#### **ALX-502**

Die häufigsten Medikationen im Zusammenhang mit HPP wurden aufgrund von Schmerzen oder Unwohlsein verabreicht. Dazu zählen Ibuprofen (11/32 Patienten [34,4 %]) und Paracetamol (9/32 Patienten [28,1 %]). Medikationen im Zusammenhang mit HPP, die nur bei jeweils einem Patienten festgestellt wurden, waren u. a. Salbutamol oder Beclomethason-Dipropionat (Asthmatherapeutika); Naproxen, Codeine (Schmerzen) oder Vikominas oder Zinkergänzungen; Ranitidin-Hydrochlorid (häufiges Erbrechen). Darüber hinaus durchlief ein Großteil der Patienten (28/32; [87,5 %]) operative oder medizinische Verfahren: Physiotherapie (11/32 Patienten; [34,4 %]), Beschäftigungstherapie (10/32 Patienten; [31,3 %]). Zur Unterstützung der Mobilität kamen Orthesen (10/32 Patienten; [31,3 %]), Gehhilfen (3/32 Patienten; [9,4 %]) und Rollstühle (2/32 Patienten; [6,3 %]) zum Einsatz.

## 2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte und die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte.

*Tabelle 12: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft				In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		0 ≤ 5 Jahre		5 ≤ 65 Jahre		
		ENB-002	ENB-010	ENB-006	ENB-009	
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•			•
<i>Atemfunktion</i>	Morbidity					
Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)		•	•			•
Beatmungsfreies Überleben		•	•			•
<i>Knochenmineralisierung</i>						
RGI-C		• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	•	○
RSS		• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	•	○
Beckenkammbiopsie						
<i>Wachstumsverbesserung</i>						
Anthropometrische Parameter (Größe, Gewicht, Spannweite der Arme) <sup>2)</sup>		•	•	•	• <sup>2)</sup>	•
<i>Mechanische Funktion, Gang und Mobilität</i>						
6MWT				•	•	•
BSID-III		×	×			•
PDMS-2		×	×			•
BOT-2		•	•	•	•	•
HHD				•	•	
POMA-G			•			

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft				In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		0 ≤ 5 Jahre		5 ≤ 65 Jahre		
		ENB-002	ENB-010	ENB-006	ENB-009	
<i>Schmerzen und Behinderung</i>						
CHAQ				•		
POSNA PODCI				•		•
LEFS					•	•
BPI-SF					•	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•	•	• <sup>1)</sup>	•

• als relevant eingestuft

○ nicht in Nutzenbewertung berücksichtigt, Ergebnisse nur ergänzend dargestellt

x gemessener Endpunkt vom pU nicht als relevant eingestuft

1) primärer Endpunkt

2) nur bei Adoleszenten

Abkürzungen: BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form; BSID-III=Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition; CHAQ=Child Health Assessment-Fragebogen; HHD=Hand held dynamometry; IVFS=Invasive Ventilator Free Survival; LEFS=Lower Extremity Functional-Skala; PDMS-2=The Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition; POMA=Performance Oriented Mobility Assessment; POSNA PODCI=Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen im Rachitisschweregrad; RSS=Rickets Severity Scale; 6MWT=Six-Minute Walk Test

### Nicht berücksichtigte Instrumente des Endpunktes Knochenmineralisierung

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:

- Beckenkammbiopsie
- DEXA
- Röntgenbildauswertungen mit RGI-C- und RSS-Scores

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.

Die Beckenkammbiopsie wurde eingesetzt, um histomorphometrische Eigenschaften des Knochens zu beschreiben. Auch hier gilt die Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz.

Für beide Endpunkte (Marker der Knochendichte) wurde die Validität als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätspunkte nicht belegt. Daher wurden sie nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

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. Da es sich hierbei um primäre Endpunkte in den Studien handelt, werden die Ergebnisse ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzenbewertung dargestellt. Die Operationalisierung und Einschätzung der Validität dieser Endpunkte erfolgt zusammen mit der Beschreibung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in Tabelle 16.

#### Nicht berücksichtigte Instrumente des Endpunktes Mechanische Funktion, Gang und Mobilität

Darüber hinaus werden Dynamometriemessungen (HHD) und POMA-G, die vom pU zur Operationalisierung der motorischen Funktion verwendet wurden, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

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.

Die Veränderung des Gangbildes wurde in der Studie ENB-006/ENB-008 bei Patienten im Alter von 5 bis 15 Jahren unter anderem mit POMA-G und MPOMA-G operationalisiert. Dabei handelt es sich um Endpunkte, die nicht im Protokoll geplant und nicht im Studienbericht dargestellt, sondern nur für das Dossier post-hoc ausgewertet wurden.

POMA-G ist ein Untertest des Performance Oriented Mobility Assessments (POMA) zur Messung von Balance und Mobilität bei älteren Menschen. POMA besteht aus dem Balance-Untertest (POMA-B, 9 Items) und dem Gang-Untertest (POMA-G, 8 Items). Der MPOMA-G enthält diverse Modifikationen, um die POMA-G-Skala an die HPP-spezifischen Einschränkungen des Gangbildes anzupassen, die der pU allerdings nicht näher ausführt.

Der pU beschreibt den POMA-G als einen verbreiteten und validierten Test, der Veränderungen im Gangbild (u. a. Schrittlänge, Oberkörperhaltung, Oberkörperschwankung) messe. Dazu ist anzumerken, dass das Instrument zur Messung der Balance und des Gangbildes bei Älteren (Pflegeheimbewohner) entwickelt wurde [22]. Bezüglich Reliabilität wurde eine Interrater-Übereinstimmung von 85 % ( $\pm 10$  %) für den Originaltest berichtet [22]. Weitere Untersuchungen bei Älteren unterstützen die konvergente und diskriminante Validität des POMA-Gesamtscores und des POMA-B ( $R=0,64-0,68$ ), aber weniger die des POMA-G ( $R=0,52-0,56$ ) [21]. POMA-B kann als Prädiktor für Stürze bei Älteren eingesetzt werden [9]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen ist unklar. Zu MPOMA-G liegen keine Informationen zur Validität vor.

Neben der unzureichend beschriebenen Validität des POMA-G/MPOMA-G bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Selektion der Patienten, die für die Auswertung dieser Endpunkte herangezogen wurden. Der pU beschreibt, dass im Rahmen des 6MWT Videoaufnahmen der

Patienten durchgeführt werden konnten. Diese Videoaufzeichnungen wurden für die Auswertung des POMA-G herangezogen, wobei Patienten aus der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 mit der Kontrollgruppe aus ALX-HPP-502s verglichen wurden. Es ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten anhand welcher Kriterien für diese Videoaufnahmen ausgewählt und welche der im Verlauf der Studie durchgeführten 6MWT per Video dokumentiert wurden. Die Auswertung der Videos ist ebenso nicht nachvollziehbar.

Aufgrund der fehlenden Validität und des selektiven Einsatzes des POMA-G/MPOMA-G werden die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Nicht berücksichtigte Instrumente des Endpunktes Schmerzen/Behinderung

Zur Operationalisierung des Endpunktes Schmerzen/Behinderung hat der pU zwei Instrumente in der Studie ENB-006/ENB-008 (Altersklasse 5–12 Jahre) eingesetzt: CHAQ und POSNA PODCI.

Der Child Health Assessment-Fragebogen (CHAQ) ist eine Adaption des Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis entwickelt. Er besteht aus den zwei Domänen Behinderung und Unbehagen. Die Scores für Behinderung/Einschränkung reichen von 0 bis 3, wobei ein Gesamtscore der Domäne Behinderung aus dem Mittelwert seiner acht Komponenten berechnet wird. Die Skala zur Messung des Unbehagens misst das Vorliegen von Schmerzen mittels einer 100 mm visuellen Analogskala, welche von „kein Schmerz“ bis „sehr starke Schmerzen“ reicht. Bei Kindern > 8 Jahre erfolgt die Datenerhebung durch Selbsteinschätzung, während für jüngere Kinder der Fragebogen durch die Eltern ausgefüllt wird.

Singh et al. (1994) wiesen für den CHAQ in einer Validierungsstudie mit 72 Kindern (Alter: 1–19 Jahre) eine gute Reliabilität, Reproduzierbarkeit und Konstruktvalidität bei rheumatoider Arthritis nach [32]. Die Veränderungssensitivität wurde in mehreren Untersuchungen als gut beschrieben [23]. Pouchet et al. (2004) verglichen die Validität des CHAQ bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis in zwei Altersklassen und berichteten ein signifikant unterschiedliches Scoring bei 8 von 30 Items in der Altersklasse  $\geq 10$  Jahre im Vergleich zur Altersklasse  $< 10$  Jahre. Dennoch war der Einfluss dieser altersbezogenen Variation (d. h. der Item Difficulty in Abhängigkeit des Alters) auf den CHAQ-Behinderungsscore gering, so dass die Autoren schlussfolgerten, dass CHAQ-Ergebnisse nicht aufgrund der normalen körperlichen Entwicklung der Patienten verzerrt werden [31]. Zur Ermittlung eines klinisch relevanten Unterschiedes sollten Patienten neben der Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes zusätzlich den CHAQ unter Annahme zweier hypothetischer Szenarien (Verschlechterung bzw. Verbesserung des Krankheitszustandes) ausfüllen. Dabei wurde für eine Verbesserung eine MID von -0,13 und für eine Verschlechterung eine MID von +0,75 ermittelt [17]. Da angenommen wird, dass die MID für hypothetische Veränderungen nicht der MID für Veränderungen entspricht, die wirklich erlebt werden, haben Brunner et al. (2005) eine weitere Untersuchung zur MID durchgeführt. Anhand eines externen Ankers (Veränderung im Wohlbefinden und Krankheitsaktivität, Verbesserung oder Verschlechterung klinischer Symptome) wurde für eine Verbesserung eine MID von -0,188 und für eine Verschlechterung von +0,125 ermittelt [14]. Aufgrund dieser kleinen MID für Veränderungen

schlussfolgerten die Autoren, dass der CHAQ möglicherweise zu unempfindlich für Kurzzeitveränderungen bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis ist.

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.

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Für 3 der 4 Studien (ENB-006/ENB-008, ENB-002/ENB-003, ENB-010) wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt, da es sich bei diesen Studien um nicht-kontrollierte Interventionsstudien handelt. Daraus ergibt sich für diese Studien auf Endpunktebene ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential.

Bei der Studie ENB-009 handelt es sich um einen RCT, in dem mit AA behandelte Patienten in den ersten 24 Wochen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen wurden. Nach Abschluss der 24-wöchigen Initialphase gingen die Patienten in eine unkontrollierte Verlängerungsphase über. Das Verzerrungspotential der Studie ENB-009 ist in Tabelle 13 dargestellt, wobei sich die Einschätzung nur auf die ersten 24 Wochen bezieht. Das Verzerrungspotential der Verlängerungsphase wird aufgrund des unkontrollierten Studiencharakters als hoch eingeschätzt.

Tabelle 13: Verzerrungspotential der kontrollierten Phase der Studie EBN-009-10 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ENB 009-10	ja	ja	nein <sup>1)</sup>	nein <sup>1)</sup>	nein	ja <sup>2)</sup>	hoch

<sup>1)</sup> offene Studie: Patient und Studienpersonal waren unblindet

<sup>2)</sup> sehr kleine Studiengröße, hohes Risiko, dass Strukturgleichheit durch Randomisierung nicht erreicht wurde. Folgende Baseline-Charakteristika deuten u. a. darauf hin:

- Fähigkeit, 6 min zu gehen: bei 3/6 in Kontrollgruppe; und bei allen Patienten in den AA-Gruppen
- Verzögertes Gehenlernen: bei 3/6 in Kontrollgruppe, bei 1/7 bzw. 1/6 in den AA-Gruppen
- Atemschwierigkeiten in der Krankengeschichte: bei 3/6 in Kontrollgruppe, bei 1/7 bzw. 0/6 in AA-Gruppen

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Auf Endpunktebene besteht ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential (Tabelle 14)

Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ENB-009-10

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Morbidität</b>					
Wachstum (Größe, Gewicht) <sup>1</sup>	nein <sup>2)</sup>	unklar <sup>3)</sup>	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>
6MWT	nein <sup>2)</sup>	unklar <sup>3)</sup>	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>
BOT-2	nein <sup>2)</sup>	unklar <sup>3)</sup>	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>
LEFS	nein <sup>2)</sup>	unklar <sup>3)</sup>	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>
BPI-SF	nein <sup>2)</sup>	unklar <sup>3)</sup>	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	nein <sup>2)</sup>	ja	nein	nein	hoch <sup>4)</sup>

1) Auswertung nur bei Patienten < 18 Jahre, N=6

2) Patient und Untersucher waren nicht verblindet

3) Analysen beziehen nicht alle randomisierten Patienten ein. Fehlende Patientendaten nicht nachvollziehbar bei Wachstum, 6MWT, BOT-2, LEFS und BPI

4) auch bedingt durch das hohe Verzerrungsrisiko auf Studienebene, das aus der geringen Studiengröße resultiert

Abkürzungen: BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten; BPI-SF= Brief Pain Inventory-Short Form; LEFS=Lower Extremity Functional-Skala; 6MWT=Six-Minute Walk Test

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Zur Beurteilung der Patientenrelevanz und Validität der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 15 bis 17.

Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

<b>Mortalität</b>	
Endpunkt	Gesamtüberleben / Overall Survival
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Der pU gibt im Modul 4 des Dossiers als Operationalisierung für das Gesamtüberleben die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Tod aus jeglicher Ursache an.</p> <p>Im Gegensatz dazu wurde für die historische Kontrolle (ENB-011) Gesamtüberleben als Zeitspanne zwischen Geburt und Tod definiert.</p> <p>Für die mit der historischen Kontrollgruppe vergleichende Überlebensanalyse wurde</p>

<b>Mortalität</b>	
	<p>die Operationalisierung der historischen Kontrolle (Zeit von Geburt bis Ereignis) verwendet.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsstudien ENB-002/ENB-003 und ENB-010: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Überleben wurde bzw. wird während der gesamten Studienzeit dokumentiert.</li> <li>○ Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert. Die Studie ENB-003 ist noch nicht abgeschlossen.</li> </ul> </li> <li>• Retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie ENB-011: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten gewonnen.</li> <li>○ Patienten, die nicht verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der Datenextraktion zensiert. Patienten mit unbekanntem Status zum Zeitpunkt der Datenextraktion wurden zum Zeitpunkt des laut Krankenakte letzten bekannten Kontakts zensiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass das Gesamtüberleben einer der zentralen Endpunkte bei einer schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankung wie HPP ist. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten sei von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie HPP ohne Perspektive auf Heilung.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und objektiv messbar.</p>

In der Kategorie Morbidität lassen sich fünf verschiedene Endpunkte zusammenfassen (Atemfunktion, Wachstumsverbesserung, Verbesserung der Knochenmineralisierung, Mobilität/Gang und Schmerz und Behinderung). Diese wurden jeweils mit unterschiedlichen Instrumenten operationalisiert (Tabelle 16).

Der Endpunkt Atemfunktion umfasste:

- Überleben ohne invasive Beatmung (Altersklasse 0–75 Monate)
- Überleben ohne invasive oder nicht-invasive Beatmung (Altersklasse 0–75 Monate)

Die Wachstumsverbesserung wurde über antropometrische Messungen (Z-Scores) operationalisiert (Altersklasse 0–18 Jahre).

Die Operationalisierung der Verbesserung Knochenmineralisierung/Rachitis erfolgte über:

- RGI-C (Altersklasse 0–18 Jahre)
- RSS (Altersklasse 0–18 Jahre)

Die Operationalisierung der mechanischen Funktion, Gang und Mobilität umfasste:

- 6MWT (Gehvermögen; Altersklasse 5–65 Jahre)
- BSID-III (körperliche Funktion/Entwicklung; Altersklasse 0–42 Monate)
- PDMS (körperliche Funktion/Entwicklung; Altersklasse 43–72 Monate)
- BOT-2 (körperliche Funktion/Entwicklung; Altersklasse 72 Monate – 65 Jahre)

Zur Operationalisierung von Schmerzen/Behinderung wurden folgende Instrumente berücksichtigt:

- POSNA PODCI (Altersklasse 5–12 Jahre)
- LEFS (Altersklasse 13–65 Jahre)
- BPI-SF (Altersklasse 13–65 Jahre)

*Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität*

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Atemfunktion: Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Im Modul 4 des Dossiers wird das IVFS als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Beginn einer invasiven Beatmung (mit endotrachealer Intubation oder Tracheostomie) aus jeglicher Ursache operationalisiert. Abweichend vom Modul 4 wird im Studienbericht auch Tod als Ereignis für die IVFS-Analyse genannt. Die Analyse bezog sich auf Patienten der Interventionsstudien, die zu Studienbeginn keine Beatmung benötigten.</p> <p>In einer gepoolten Analyse wurden AA-behandelte Patienten der Studien ENB-002/ENB-003 und ENB-010 bezüglich invasiver Beatmung innerhalb des Studienverlaufes mit Patienten aus der historischen Kontrollgruppe (ENB-011) verglichen.</p> <p>Für die mit der historischen Kontrollgruppe vergleichende Überlebensanalyse wurde die Operationalisierung der historischen Kontrolle (Zeit von Geburt bis Ereignis) verwendet.</p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung der Studien ENB-002/ENB-003 bzw. zum Zeitpunkt der Datenextraktion der historischen Kontrollstudie ENB-011 zensiert. Falls der Status zum Zeitpunkt der Datenextraktion in der Studie ENB-011 unbekannt war, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des laut Krankenakte letzten Kontaktes.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <p>Interventionsstudien ENB-002/ENB-003 und ENB-010:</p> <p>Der Gebrauch einer Atemunterstützung wurde unter Verwendung der Patientenaktendokumentation bzgl. Beatmungsunterstützung zum Zeitpunkt Baseline und zu den jeweiligen Studienvisiten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-002/ENB-003: Woche 6, 12, 18, 24; Monat 9, 12, 15, danach halbjährlich</li> <li>• ENB-010: Woche 3 und 6, danach alle 3 Monate bis Monat 24, danach halbjährlich</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie ENB-011: Historische Informationen über die Verwendung einer Atemunterstützung wurden den vorliegenden Krankenakten der Patienten entnommen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass Kinder mit perinataler/infantiler HPP zum Teil unter hartnäckigen Erstickungsanfällen und schweren Komplikationen der Atemwege leiden, die zu einer geschätzten Mortalität von 50 % bis 100 % innerhalb von 12 Monaten führen. Ursächlich dafür seien eine extrem schlechte Mineralisierung des Brustkorbs und der Wirbelsäule bei vielen Säuglingen und Kleinkindern. Diese Kinder seien oft nicht in der Lage, eigenständig zu atmen und könnten nur durch die Verwendung invasiver und nicht-invasiver mechanischer Beatmungsgeräte am Leben erhalten werden. Folglich stelle das Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) einen für diese Patienten relevanten Endpunkt dar.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> 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?</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Das Überleben ohne invasive Beatmung wird als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Atemfunktion: Überleben ohne invasive oder nicht-invasive Beatmung (= Beatmungsfreies Überleben)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Beatmungsfreies Überleben (=Überleben bis zur ersten Atmungsunterstützung) wird in den Interventionsstudien definiert als Zeitraum zwischen Studieneintritt und dem Beginn einer nicht-invasiven oder invasiven Atmungsunterstützung oder dem Tod. Die Analyse berücksichtigte nur Patienten, die zu Studienbeginn keine Atemunterstützung benötigten.</p> <p>In der historischen Kontrolle wurde beatmungsfreies Überleben definiert als Zeit von der Geburt bis zum Ereignis Beatmung (nicht-invasiv oder invasiv) oder Tod.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Siehe IVFS</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Einschränkungen der Atemfunktion seien ein charakteristisches Merkmal bei HPP der infantilen Form, welche sich in der Verwendung von Atemunterstützungen ausdrücken. Siehe Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Das beatmungsfreie Überleben wird als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt. Zu beachten ist, dass es sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt handelt, bei</p>

<b>Morbidität</b>	
	dem weniger schwerwiegende Ereignisse wie die Benutzung einer Sauerstoffmaske mit dem Ereignis Tod zusammengefasst werden.
<b>Endpunkt</b>	<b>Verbesserung der Knochenmineralisierung/Rachitisschwere: Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Zur Einschätzung der Verbesserung der Rachitissymptome wurde die Ratingskala Radiographic Global Impression of Change (RGI-C; 7-stufige Ordinalskala) verwendet. Die RGI-C bewertet Veränderungen der HPP-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedeutung der 7-Punkt-Skala: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -3: starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis,</li> <li>○ -2: mittelstarke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis,</li> <li>○ -1: minimale Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis,</li> <li>○ 0: keine Veränderung,</li> <li>○ +1: minimale Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis,</li> <li>○ +2: deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis,</li> <li>○ +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis</li> </ul> </li> <li>• Zur Bestimmung des RGI-C bewerteten radiologische Gutachter die Röntgenaufnahmen hinsichtlich der Veränderung folgender Manifestationszeichen in vier Kategorien („zu Baseline nicht vorhanden“, „verringert“, „unverändert“ oder „erhöht“): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge,</li> <li>○ metaphysäre Auftreibung,</li> <li>○ Irregularität der provisorischen Verkalkungszone,</li> <li>○ metaphysäre Radioluzenzen,</li> <li>○ metadiaphysäre Sklerose,</li> <li>○ Osteopenie,</li> <li>○ metadiaphysäre Popcorn-artige Verkalkungen,</li> <li>○ Demineralisierung der distalen Metaphyse,</li> <li>○ quer verlaufendes subphyseales strahlentransparentes Band und „Zungen“ von Radioluzenz.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die zentrale Begutachtung der Röntgenbilder erfolgte unabhängig durch jeweils drei Radiologen und war verblindet mit Ausnahme der Begutachtung zu Studienbeginn. Jeder Gutachter bestimmte anhand der Post-Baseline-Aufnahmen im Vergleich zu den Baseline-Aufnahmen den RGI-C-Score für jeden Messzeitpunkt. Der Mittelwert der drei Gutachten wurde für jede Bewertung der Röntgenbilder als Gesamtergebnis berichtet.</p> <p>Anhand der RGI-C-Daten wurden u. a. Responder-Analysen durchgeführt. Als Responder wurden Patienten definiert, die eine mittlere Veränderung im RGI-C im Vergleich zu Baseline von +2 (entspricht per Score-Definition einer „deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis“) oder mehr erreichten. Nonresponder wurden als Patienten definiert, die eine mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline von weniger als +2 erreichten.</p> <p>In der Studie ENB-009 wurde der RGI-C nur bei Jugendlichen &lt; 18 Jahren, bei</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>denen die Bewertung der Röntgenbilder ergab, dass die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen waren, erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt</b></p> <p>Röntgenaufnahmen von Handgelenken, Knie (alle Studien) und des Brustkorbes (nur ENB-002/ENB-003 und ENB-010) wurden vor und nach Einleitung der Behandlung erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-006: Baseline; nach 6, 12 und 24 Wochen Extensionsstudie ENB-008: nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate</li> <li>• ENB-002: Baseline; nach 4, 12 und 24 Wochen Extensionsstudie ENB-003: nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate (mit Ausnahme der Monate 42, 54)</li> <li>• ENB-009: Baseline; nach 24, 48 Wochen, danach alle 6 Monate</li> <li>• ENB-010: Baseline; nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten</li> <li>• Historische Kontrolle: In der Studie ALX-502 wurden die Sets der Röntgenaufnahmen mit den nachfolgenden Röntgenaufnahmen verglichen. Wenn mehrere Follow-up-Aufnahmen vorlagen, wurde das Set, das dem 24-Wochen-Intervall am nächsten war, verwendet. Geeignet für die RGI-C-Auswertung waren Röntgenbilder, wenn die Aufnahmen nicht mehr als 2 Jahre auseinanderlagen.</li> </ul> <p>In der Studie ENB-011 wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die Verbesserung der Knochenmineralisierung ist für den pU ein patientenrelevanter Endpunkt. Wird die Knochenmineralisierung verbessert, würden sich auch die Skelettstruktur und -stärke verbessern, was wiederum zu einer Verbesserung der Atemfunktion und des Überlebens führen würde.</p> <p>Die genannten Parameter (RGI-C, RSS) seien Ausdruck bzw. Folge der mangelnden TNSALP-Aktivität und somit in mittelbarem Zusammenhang mit einer mangelhaften Knochenmineralisierung zu sehen.</p> <p>Der pU beschreibt den RGI-C als ein eigens für HPP entwickeltes Instrument, das Veränderungen in der HPP assoziierten Rachitis misst. Die Entwicklung des RGI-C erfolgte durch ein Expertenpanel. Grundlage war die Identifikation der wichtigsten röntgenologischen Eigenschaften zur Beurteilung einer HPP-Erkrankung. Im Gegensatz zum RSS-Bewertungsmaßstab erfasse der RGI-C auch spezielle Symptome einer HPP-Rachitis, die über diejenigen einer ernährungsbedingten Rachitis hinausgehen. Der pU gibt an, dass der RGI-C mit einer guten Intra- und Interrater-Reliabilität verbunden ist. Dazu verweist er auf Intraklassenkorrelationen, die in den Studien ENB-002/ENB-003 und ENB-010 (ICC 0,65) sowie ENB-006/ENB-008 (ICC 0,57) gemessen wurden.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie erfolgte die Übertragung der Bewertungsergebnisse der einzelnen Manifestationszeichen auf den 7-Punkte-Score?</li> <li>• Wie wurde minimale, mittelstarke und maximale Verschlechterung/Verbesserung (anhand der Manifestationszeichen) definiert?</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Beim RGI-C handelt es sich um ein vom pU entwickeltes Instrument, dessen Validität er anhand von Daten aus der pivotalen und der supportiven Studie beschreibt.</p> <p>Die angegebenen Intraklassenkorrelationskoeffizienten als Maß der Interrater-Reliabilität von 0,65 in der Patientengruppe der Altersklasse 0–72 Monate (Studien ENB-002/ENB-003 und ENB-010) sowie von 0,57 in der Altersklasse 5–12 Jahre (Studien ENB-006/ENB-008) weisen auf eine moderate Interrater-Übereinstimmung für den RGI-C hin. Anhand Studiendaten der 5- bis 12-jährigen Patienten wurde zwischen RGI-C und dem Rickets Severity Scale (RSS, siehe unten) eine moderate Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient <math>r = -0,664</math>) gezeigt.</p> <p>Um nachzuweisen, dass der RGI-C mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert ist, wurden in der Studie ENB-006/ENB-008 Korrelationen zwischen dem RGI-C und verschiedenen Instrumenten, welche zur Operationalisierung des Wachstums und der motorischen Funktion in der Altersklasse der 5–12-jährigen Patienten verwendet wurden, untersucht. Moderate Korrelationen wurden zwischen RGI-C und dem von Eltern ausgefüllten POSNA PODCI Global Function Score (Pearson-Korrelationskoeffizient, <math>r = 0,595</math>) und zwischen RGI-C und dem Disability-Score des CHAQ (<math>r = -0,589</math>) beschrieben. Die Korrelationskoeffizienten der anderen untersuchten Endpunkte (Wachstums-Z-Scores, 6MWT, BOT-2-Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“) lagen <math>&lt; 0,5</math>. Dabei waren die Korrelationskoeffizienten für den Z-Score der Körpergröße (<math>r = 0,261</math>) und für die Prozentwerte der vorhergesagten 6MWT (<math>r = 0,284</math>) am geringsten, was auf einen sehr geringen Zusammenhang zwischen RGI-C und verbessertem Größenwachstum bzw. verbessertem Gehvermögen hindeutet.</p> <p>Die durchgeführten Untersuchungen zur Validität beziehen sich ausschließlich auf Patienten unter 13 Jahre, so dass die Aussagekraft des RGI-C bei Patienten über 13 Jahre unklar ist.</p> <p>Zusammenfassend bestehen starke Unsicherheiten bezüglich der Validität des RGI-C, die sich hauptsächlich auf die Nichtnachvollziehbarkeit der Score-Ermittlung beziehen. Ein Zusammenhang zwischen RGI-C und patientenrelevanten Endpunkten wurde nicht ausreichend dargelegt (z. B. keine Validierung mit externen Studiendaten, keine Korrelation auf Effektebene). In der Patientenpopulation der über 13-Jährigen fehlen jegliche Untersuchungen zur Validität.</p> <p>Damit ist die Validität des RGI-C als Surrogat für Morbidität nicht belegt.</p> <p>Da es sich bei dem RGI-C aber um einen primären Endpunkt in den Studien ENB-006/ENB-008, ENB-002/ENB-003 und ENB-010 handelt, werden deren Ergebnisse ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse aus ENB-009 werden hier nicht berichtet, da RGI-C kein primärer Endpunkt dieser Studie war.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Verbesserung der Knochenmineralisierung/Rachitisschwere: Rickets Severity Scale (RSS)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Rickets Severity Scale (RSS) wurde eingesetzt, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0–10 zu bewerten.</p> <p>Die RSS wurde ursprünglich zur Bewertung der ernährungsbedingten Rachitis entwickelt und berücksichtigt das Ausmaß des metaphysären Ausfransens und der Becherung an Knien und Handgelenken sowie den Anteil der betroffenen</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Wachstumsplatte. Der Gesamtscore setzt sich aus dem Handgelenks-Score (maximal 4 Punkte) und dem Knie-Score (maximal 6 Punkte) zusammen. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.</p> <p>Die Auswertung der Röntgenbilder und Bestimmung der RSS erfolgte durch einen unabhängigen Experten, dem die Röntgenbilder der mit Asfotase alfa behandelten Patienten und die der historischen Kontrollen in zufälliger Reihenfolge und verblindet vorgelegt wurden.</p> <p>In der Studie ENB-009 wurde die RSS nur bei Jugendlichen &lt; 18 Jahren, bei denen die Bewertung der Röntgenbilder ergab, dass die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen waren, erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt</b></p> <p>Röntgenaufnahmen von Handgelenken und Knien wurden vor und nach Therapieeinleitung erstellt : siehe Endpunkt RGI-C</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Siehe Begründung zu RGI-C</p> <p>Der pU beschreibt die RSS als Ergänzung zur RGI-C-Skala. Während die RSS für die ernährungsbedingte Rachitis validiert sei, wäre die RGI-C-Skala speziell für die Manifestationen der HPP entwickelt worden. Der Hauptunterschied zum RGI-C sei, dass sich die RSS nur auf das Ausfransen und die Becherung an Knien und Handgelenken fokussiert und es sich bei der RSS um eine absolute Skala handle.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Eine Validierungsstudie mit vier geschulten Ärzten, die Röntgenbilder von 67 Kindern mit aktiver Rachitis zweifach bewerteten, zeigte für die RSS eine gute Intrarater-Reliabilität <math>r \geq 0,84</math>) und Interrater-Reliabilität (ICC=0,82). Eine moderate Korrelation konnte zwischen RSS und alkalischer Phosphatase im Serum nachgewiesen werden (<math>r=0,58</math>) [33].</p> <p>Darüber hinaus liegen keine Informationen zur Validität oder klinischen Relevanzschwelle vor. Der pU verweist im Modul 4 des Dossiers auf eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem RSS-Score und dem 6MWT, die anhand der HPP-Studiendaten berechnet wurden, und begründet damit, dass die Knochengesundheit (gemessen am RSS) ein Prädiktor für das Gehvermögen sei. 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] (<math>p &lt; 0,0001</math> für alle 3 Gruppen)“. An anderer Stelle (Dossier, Modul 4, S. 445) wird die Korrelation mit <math>r = -0,661</math> (<math>p &lt; 0,0001</math>) angegeben.</p> <p>Da weder im Dossier noch im Studienbericht diese Korrelationen nachvollziehbar beschrieben wurden und für eine Surrogatvalidierung nicht ausreichend wären, wird RSS als rein radiologischer Endpunkt, der keine Verknüpfung zu patientenrelevanten Endpunkten (wie Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigungen) enthält, als nicht patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Da es sich bei RSS um einen primären Endpunkt der Studien ENB-006/ENB-008, ENB-002/ENB-003 und ENB-010 handelt, werden die Ergebnisse analog zum RGI-C ergänzend dargestellt.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Wachstumsverbesserung: Anthropometrische Parameter</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Größe, das Gewicht, der Kopfumfang (nicht in ENB-008, ENB-009) und die Armspannweite (nicht in ENB-002, ENB-006) wurden für Kleinkinder und Kinder (<math>\leq 18</math> Jahre) erhoben.</p> <p>Laut Protokoll ENB-002/ENB-003 wurden die anthropometrischen Messungen jeweils dreifach zu einem Zeitpunkt durchgeführt, wobei anschließend der Mittelwert dokumentiert wurde.</p> <p>Laut Protokoll ENB-008 erfolgte das Wiegen der Patienten ohne Schuhe sowie ohne warme bzw. schwere Kleidung.</p> <p>Für die beobachteten Werte inklusive des BMI wurden Z-Scores ermittelt, welche die Anzahl der Standardabweichungen eines jeden Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten widerspiegeln.</p> <p>Die Vergleichsdaten der Z-Scores basieren auf einer repräsentativen Stichprobe gesunder Kinder in den USA (= Wachstumscharts des Centers for Disease Control) und sind nicht spezifisch für Kinder mit besonderen Behandlungsanforderungen.</p> <p>Wachstumsparameter (Größe und Gewicht) der historischen Kontrollen wurden ebenfalls erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-002/ENB-003: Baseline, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18, danach halbjährlich</li> <li>• ENB-010: Baseline, Woche 3, 6, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18, danach halbjährlich</li> <li>• ENB-006/ENB-008: Baseline, Woche 12, 24, 48, danach halbjährlich</li> <li>• ENB-009: Baseline, Woche 6, 12, 24, 36, 48, danach halbjährlich</li> <li>• Historische Kontrollen: Alle verfügbaren Wachstumsdaten von Geburt bis zum Alter von 15 Jahren (bei Tanner-Stadium <math>\leq 2</math>) wurden aus den Krankenakten für die Studie ALX-502 extrahiert. Voraussetzung war, dass mindestens 2 Größenmessungen im Abstand von 3 Jahren im Alter von 5 bis 15 Jahren vorlagen.</li> <li>• Die historische Kontrolle ENB-011 liefert keine antropometrischen Daten.</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass ein verzögertes Wachstum und Gedeihstörungen charakteristisch für HPP-Patienten seien. In der Folge seien Patienten sowohl in den Aktivitäten des täglichen Lebens als auch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Daher sieht der pU die Verbesserung des Wachstums als einen patientenrelevanten Endpunkt an.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Erhebung unterschiedlicher anthropometrischer Parameter und einer Adjustierung nach Alter und Geschlecht inkl. der Angabe entsprechender Z-Werte erscheint plausibel.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die anthropometrischen Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die ermittelten Z-Scores basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische Z-Scores wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit Hypophosphatasie sind nicht verfügbar.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Zur Bestimmung der Verbesserung der Gehfähigkeit wurde der 6MWT eingesetzt. Mit dem 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke eines Korridors bestimmt, die die Patienten innerhalb von sechs Minuten zurücklegen konnten. Die Durchführung des Testes erfolgte nach den Kriterien der American Thoracic Society Guidelines von 2002. Teile des 6MWT konnten per Video aufgenommen werden, um Veränderungen in der Gangqualität zu bewerten. Die innerhalb der 6 Minuten zurückgelegte Entfernung wurde in Meter angegeben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>ENB-006/ENB-008 und ENB-009: Baseline, nach 3, 6 und 12 Monaten, danach halbjährlich</p> <p>Neben den absoluten Werten berichtet der pU die Ergebnisse als Prozent der vorhergesagten 6MWT, die Geschlecht, Alter und Körpergröße des Patienten berücksichtigen. Die verwendeten Normwerte basieren auf einer Stichprobe von etwa 350 Kindern.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass Einschränkungen in der Mobilität eine typische Folge der HPP-Erkrankung seien. Patienten wiesen oftmals eine eingeschränkte Gehfähigkeit auf. In den Studien ENB-006/ENB-008 und ENB-009 wurde der 6-Minuten-Gehtest eingesetzt, um den Effekt von AA auf die Mobilität, insbesondere den Bedarf an Gehhilfen, zu evaluieren.</p> <p>Der pU beschreibt den 6MWT als einfach in der Anwendung. Er liefere reproduzierbare Ergebnisse in einer großen Bandbreite an Patientenpopulationen und würde allgemein gut angenommen werden, sogar von kleinen Kindern mit Behinderungen. Seine Reproduzierbarkeit, diskriminative Validität und seine Sensitivität bezüglich der Veränderungen sei in zahlreichen Studien mit kleinen Kindern (ab einem Alter von vier Jahren) dokumentiert, darunter auch Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne. Das spräche für den Einsatz des 6MWT in anderen Erkrankungen im Kindesalter, die durch muskuloskelettale Symptome gekennzeichnet sind. McDonald et al. haben den 6MWT eingesetzt, um krankheitsbedingte Limitationen in der Mobilität bei Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne zu dokumentieren und haben den Minimal-Clinically-Important-Difference-(MCID)-Wert auf 28,5 bis 31,7 Meter festgelegt.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>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?</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Die Patientenrelevanz des 6MWT als Parameter der motorischen Funktion bei Patienten mit HPP ist nachvollziehbar.</p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit. Er wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle unterschiedlicher Indikationen eingesetzt (z. B. schwere Herzinsuffizienz, pulmonale arterielle Hypertonie).</p> <p>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.</p> <p>Der pU verweist auf Studien von McDonald et al., die die Validität 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.</p> <p>Der für DMD modifizierte 6MWT wies eine gute Test-Retest-Reliabilität auf [28]. Es wurde gezeigt, dass Verbesserungen im 6MWT von der Schrittlänge und dem Alter abhängen. Eine positive Korrelation zwischen Verbesserungen im 6MWT und Alter besteht bei gesunden Kindern, während bei DMD-Patienten ab einem bestimmten Alter (Fortschreiten der Erkrankung) die 6MWT-Werte sich verschlechtern [27].</p> <p>Die Konstruktvalidität des modifizierten 6MWT wurde durch Vergleiche mit Geschwindigkeitsmessungen (10 m-Lauf, 4 Treppenstufensteigen), Muskelkraftmessungen und der PedsQL Physical Function Scale untersucht, wobei moderate bis hohe Korrelationen bei Patienten mit DMD erzielt wurden [26]. Die verteilungsbasierte minimale klinisch relevante Veränderung (MID) der 6MWT bei Patienten mit DMD lag je nach statistischer Methode bei 28,5 bzw. 31,7 Metern [26].</p> <p>Zur Validität und zum minimalen klinisch relevanten Unterschied in der HPP-Population (unter Berücksichtigung der verschiedenen Altersklassen) liegen keine Informationen vor. Somit ist die Relevanz der dargestellten Veränderungen im 6MWT unklar.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Einzelne Skalen des Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III) wurden in ENB-002/ENB-003 und ENB-010 eingesetzt, um Veränderungen in der Grobmotorik, Feinmotorik und kognitiver Entwicklung zu bestimmen.</p> <p>Die BSID-III ist ein generisches Instrument zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter von 1 bis 42 Monaten. Der Test wird vor allem bei der Überprüfung von Entwicklungsverzögerungen und der Planung gezielter Frühförderung international eingesetzt. Beurteilt werden das aktuelle kognitive, sprachliche und motorische Funktionsniveau anhand folgender Skalen:</p>

<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sozial-emotionale Entwicklung (Fragebogen): Erfassen von sozial-emotionalen Begebenheiten, z. B. altersentsprechende emotionale Regulation, Interesse an Dingen und Geschehnissen, Kommunikationsbedürfnis usw.</li> <li>• Sprachskala ( 97 Items): besteht aus den Unterskalen rezeptive Kommunikation und expressive Kommunikation</li> <li>• Kognitive Skala (91 Items): u. a. Sensomotorik, Explorationsverhalten und Handhabung von Gegenständen usw.</li> <li>• Motorische Skala (zusammen 138 Items): besteht aus den Unterskalen Feinmotorik und Grobmotorik <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Feinmotorik (66 Items): u. a. Greifentwicklung, sensomotorische Integration (z. B. Augenbewegungen, Umblättern einer Buchseite) usw.</li> <li>○ Grobmotorik: (72 Items): u. a. Motorik der Gliedmaßen und des Rumpfes, wie statische Haltungskontrolle (Kopfkontrolle, Sitzen, Stehen) usw.</li> </ul> </li> <li>• Alltagsfertigkeiten (Adaptive Behavior): gliedert sich in unterschiedliche Subskalen (u. a. Kommunikation, Teilnahme an der Gesellschaft, Gesundheit &amp; Sicherheit usw.</li> </ul> <p>Höhere Skalenwerte weisen auf eine bessere Funktion hin.</p> <p>In den Studien wurden nur die Motorische Skala und die Kognitive Skala eingesetzt. Zusätzlich wurde in ENB-010-10 zum Teil auch der Adaptive-Behavior-Untertest verwendet.</p> <p>Die durch den Patienten erreichten Werte der Subskalen wurden wie folgt dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rohwert</li> <li>• standardisierter Wert (Skala 1–19; drückt den erreichten Wert relativ zum durchschnittlichen Wert, den gesunde Kinder des gleichen Alters erzielen, aus; der Normalwert (MW ± SD) liegt bei 10±3)</li> <li>• Gesamtskalenwert (Summe der standardisierten Werte)</li> <li>• Altersäquivalenz-Wert (zeigt an, in welchem Durchschnittsalter gesunde Kinder typischerweise den vom Patienten erreichten Rohwert erzielen)</li> <li>• Perzentile</li> </ul> <p>Der pU hat a priori keine Einschränkungen hinsichtlich der verschiedenen Ergebnisdarstellungen gemacht. Für die Nutzenbewertung werden nur die Rohwerte und die standardisierten Werte berücksichtigt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-002/ENB-003: Baseline, Woche 12 und 24, danach halbjährlich</li> <li>• ENB-010: Baseline, Monat 3–24 vierteljährlich; danach halbjährlich</li> </ul> <p>Für den Fall, dass Patienten die kognitiven Fähigkeiten (entsprechend denen 42 Monate alter Kinder) zu einem Zeitpunkt der Studie besaßen, wurde auf die weitere Testung der kognitiven Fähigkeiten verzichtet.</p> <p>Sofern Patienten während der Studie ein Alter ≥ 42 Monate erreichten, wurde der BSID-III nicht mehr angewendet und der PDMS-2 anstelle dessen eingesetzt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die Daten des BSID-III werden vom pU nicht im Dossier als patientenrelevant eingestuft. Vielmehr werden zur Bestimmung der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität nur die Daten des BOT-2 berücksichtigt.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>BSID-III ist ein standardisierter Test, der die fein- und grobmotorischen und kognitiven Fähigkeiten von Kindern bis zum Alter von 42 Monaten bewertet. Die Reliabilitätskoeffizienten (Cronbach's alpha) der Untertests der BSID-III-Skalen liegen zwischen <math>r=0,86</math> (Feinmotorik) und <math>r=0,91</math> (Grobmotorik) und belegen eine gute Reliabilität. Die inhaltliche Validität und Konstruktvalidität konnten nachgewiesen werden. Auch für die kriterienbezogene Validität liegen erste Nachweise vor [10,11]. Eine Validierung der deutschen Version ist bislang erst in Ansätzen erfolgt [25]. Keine Informationen liegen zur Veränderungssensitivität vor.</p> <p>Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Allerdings liegen für die relevante Patientenpopulation keine Daten zum klinisch relevanten Unterschied (MID) vor. Damit bleibt die Relevanz der Veränderungen im BSID-III für die HPP-Population unklar.</p>
<b>Endpunkt</b>	<p><b>Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität: Peabody Developmental Motor Scales-2 (PDMS-2)</b></p>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>In Abhängigkeit des Alters und der Fähigkeiten wurde der PDMS-2 zur Bestimmung der motorischen Fähigkeiten eingesetzt. In der Regel wurde der PDMS-2 in einem Alter von 43 bis 71 Monaten verwendet, wobei er dabei den BSID-III ersetzte.</p> <p>Der PDMS-2 ist ein standardisierter Test, um die motorische Funktion bei Kindern im Alter 0–71 Monaten einzuschätzen. Der Test bewertet sowohl die Grobmotorik (4 Skalen: Reflexe, Balance, Bewegung, Objektmanipulation (Ballfertigkeiten)) als auch die Feinmotorik (2 Skalen: Greifen, Visuomotorisches Verhalten). Jedes Item wird auf einer 3-Punkt-Skala (0–2) eingeschätzt.</p> <p>In den Studien wurden nur die drei der sechs Skalen eingesetzt, die vom pU als sensitiv zur Beschreibung der skelettalen und muskulären Eigenschaften der HPP betrachtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewegung</li> <li>• Balance und</li> <li>• Objektmanipulation</li> </ul> <p>Die erreichten Werte wurden für jede Skala auf folgende Weise dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rohwert</li> <li>• standardisierter Wert (drückt den erreichten Wert relativ dem durchschnittlichen Wert, den gesunde Kinder des gleichen Alters erzielen, aus; der Normalwert (MW <math>\pm</math> SD) liegt bei <math>10\pm 3</math>)</li> <li>• Altersäquivalenz-Wert (zeigt an, in welchem Durchschnittsalter gesunde Kinder typischerweise den vom Patienten erreichten Rohwert erzielen)</li> <li>• Perzentile</li> </ul> <p>Der pU hat a priori keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnisdarstellung gemacht. Für die Nutzenbewertung werden nur die Rohwerte und die standardisierten Werte berücksichtigt.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-003-08: alle 6 Monate</li> <li>• ENB-010-010: Baseline, zwischen Monat 3–24 vierteljährlich, danach halbjährlich</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Daten des PDSM-2 werden vom pU nicht im Dossier als patientenrelevant eingestuft. Vielmehr werden zur Bestimmung der Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität nur die Daten des BOT-2 berücksichtigt.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung der motorischen Funktion anhand des PDMS-2 für die Altersklasse 0–71 Monate ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der PDMS-2 ist ein reliables und valides Instrument zur Bestimmung motorischer Fähigkeiten von Kindern bis zu 5 Jahren. Sowohl bei gesunden Kindern als auch bei Kindern mit motorischen Funktionsbeeinträchtigungen konnten eine gute Test-Retest-Eigenschaft und eine hohe Interrater-Reliabilität gezeigt werden. Die Konstruktvalidität des PDMS-2 wurde anhand einer Faktorenanalyse untersucht und gezeigt, dass die feinmotorische Skala und die grobmotorische Skala zwei separate Konstrukte innerhalb der Bewegung messen. Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese wurde eine ausreichende Veränderungssensitivität beschrieben. Die für die standardisierten Werte verwendeten Normwerte basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder in den USA. [35-37] Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Allerdings liegen keine Informationen über den klinisch relevanten Unterschied (MID) des PDMS-2 bei Patienten mit HPP vor, so dass die Relevanz einer Änderung nicht eingeschätzt werden kann.</p>
<b>Endpunkt</b>	<p><b>Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2)</b></p>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung</u> Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten bei Patienten über 72 Monate wurde der Bruininks-Oseretsky Test der Motorischen Fähigkeiten – 2. Edition (BOT-2) verwendet, wobei nicht alle Subtests des BOT-2 in den Studien eingesetzt wurden. 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"> <li>• Feinmotorische Steuerung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Feinmotorische Genauigkeit</li> <li>○ Feinmotorische Integration</li> </ul> </li> <li>• Handkoordination <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Handgeschicklichkeit</li> <li>○ Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten)</li> </ul> </li> <li>• Körperkoordination <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beidseitige Koordination</li> <li>○ Gleichgewicht</li> </ul> </li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kraft und Gewandtheit               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schnelligkeit und Geschicklichkeit</li> <li>○ Kraft</li> </ul> </li> </ul> <p>In den Studien wurden nur die Subskala „Kraft und Gewandtheit“ mit deren zwei Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Kraft“ bzw. zusätzlich der Untertest „Gleichgewicht“ verwendet.</p> <p>Für jeden Untertest wurden drei Scores angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roh-Wert</li> <li>• standardisierter Wert/Standard-Score (drückt den erreichten Wert relativ zum durchschnittlichen Wert, den gesunde Kinder des gleichen Alters erzielen, aus; der Normalwert (MW ± SD) liegt bei 15±5)</li> <li>• Altersäquivalenz-Wert (zeigt an, in welchem Durchschnittsalter gesunde Kinder typischerweise den vom Patienten erreichten Rohwert erzielen)</li> </ul> <p>Für die Subskala Kraft und Gewandtheit wurde in der Studie ENB-009-10 ein Composite-Score berechnet (Normwert (MW±SD) liegt bei 50±10). Da der BOT-2 nur standardisierte Werte bis zu 21 Jahren bereitstellt, wurden in der Studie ENB-009-10, in denen das Durchschnittsalter der Patienten 53 Jahre beträgt, nur die Veränderungen der Rohwerte dargestellt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-003: alle 6 Monate</li> <li>• ENB-006: Baseline, Monat 3, 6, 9, 12, 15 danach halbjährlich (2 Untertest)</li> <li>• ENB-010: Baseline, Monat 3–24 vierteljährlich; danach halbjährlich (3 Untertests)</li> <li>• ENB-009: Baseline, Woche 12, 24 und 48, danach halbjährlich (3 Untertests)</li> </ul> <p>Ob der BOT-2 zu den Visiten von ENB-003-08 und ENB-010-10 eingesetzt wurde, war abhängig vom Alter und den körperlichen Fähigkeiten der Patienten.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass Einschränkungen in motorischen Fähigkeiten wesentliche Merkmale der HPP-Patienten seien. Sowohl der BOT-2 als auch sein Vorgänger, der BOTMP, sei in zahlreichen klinischen Studien als valides und reliables Instrument eingesetzt worden und wäre Grundlage für zahlreiche andere Tests, welche die motorischen Fähigkeiten messen. Der BOT-2 weise eine gute Konstruktvalidität auf und berücksichtige Beeinträchtigungen der Körperstruktur sowie Mobilitätseinschränkungen, die bei HPP-Erkrankungen wichtig sind.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Reliabilität des BOT-2 wurde an 47 Kindern untersucht und eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen geschulten Testleitern für alle Untertests gezeigt (r=0,84–0,99). Ergebnisse bezüglich Test-Retest-Reliabilität deuten darauf hin, dass für die Subskalen feinmotorische Steuerung, Handkoordination und Körperkoordination und ihre Subtests leichte Trainingseffekte auftreten (r &lt; 0,8 bei 16 von 18 Korrelationen), während eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität für die Subskala Kraft und Gewandtheit und ihre Subtests gezeigt wurde (r &gt; 0,8).</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Untersuchungen wiesen eine hohe interne Konsistenz für den Gesamtscore nach (<math>r=0,93</math>). Die interne Konsistenz der Einzelskalen variiert zwischen 0,60 bis 0,92. Eine gut konvergente Validität wurde durch den Vergleich mit ähnlichen bzw. Vorläufer-Instrumenten beschrieben (PDMS-2: <math>r=0,73</math>; TVMS-R: <math>r=0,74</math>; BOTMP: <math>r=0,80</math>) [16]. Die Normwerte für 12 Altersklassen basieren auf einer Stichprobe von 1.520 Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 21 Jahren aus den USA.</p> <p>Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Allerdings ist auch hier wie bereits bei BSID-III und PDMS-2 die Relevanz einer Veränderung in den BOT-2-Subskalen unklar, da keine Informationen zum klinisch relevanten Unterschied bei HPP-Patienten vorliegen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<p><b>Schmerzen/Behinderung:</b></p> <p><b>Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI)</b></p>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>In der Studie ENB-006/ENB-008 (Altersklasse 5–12 Jahre) wurde das Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI) eingesetzt, um Veränderungen von Funktionsbeeinträchtigungen und Schmerzen zu messen.</p> <p>POSNA PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Es wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt.</p> <p>Die PODCI-Skalen umfassen die Bewertung folgender Domänen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• physische Funktion der oberen Extremitäten,</li> <li>• Transfer- und Mobilitätsaufgaben,</li> <li>• Sport/physikalische Funktion,</li> <li>• Schmerz/Wohlbefinden,</li> <li>• Glück und Zufriedenheit und</li> <li>• Therapieerwartungen.</li> </ul> <p>Zudem gibt es eine globale Funktionsskala, die sich aus dem Durchschnitt der durchschnittlichen Item-Werte der Funktionseinzelskalen (ohne Subskalen Glück und Zufriedenheit und Therapieerwartungen) zusammensetzt. Die standardisierten Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.</p> <p>Bei Kindern <math>\leq 10</math> Jahren füllten die Eltern die Elternversion des POSNA-PODCI-Fragebogens aus. Kinder, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns 11 Jahre waren, füllten die Fragebogenversion für Heranwachsende selbstständig aus.</p> <p>Laut Studienbericht basiert die Ergebnisanalyse auf den Daten des Elternfragebogens.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <p>ENB-006/ENB-008: Baseline, Woche 12, 24, 48, danach halbjährlich</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Aufgrund der häufig bei HPP zu beobachtenden physikalischen Einschränkungen umfassen die relevantesten Komponenten der PODCI die „Transfer und Mobilitätsskala“ (bewertet Aufgaben wie aus dem Bett aufstehen oder baden) und die „Sport-/Physikalische-Funktion-Skala“ (bewertet die Teilnahme an bzw.</p>

<b>Morbidität</b>	
	Ausführung von Aktivitäten wie Radfahren, Klettern, Freizeitsport und -spiele mit anderen). Der PODCI-Fragebogen ist in vielen orthopädischen Kindererkrankungen validiert und wurde ausgewählt, weil MCID-Werte für pädiatrische Patienten veröffentlicht sind.
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> 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?</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es gibt eine Validierungsstudie mit 470 Kindern im Alter von 2–18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen [15]. Der Test zeigte eine gute Test-Retest-Reliabilität: Die Cronbachs-alpha-Werte für Interne Konsistenz variierten zwischen 0,76 für die Glück- und Zufriedenheitsskala des Kinderfragebogens bis zu 0,95 für die Transfer- und Mobilitätsskala des Elternfragebogens. Die Reliabilität des Kinderfragebogens war generell geringer als die des Elternfragebogens.</p> <p>Allgemein schätzten sich die Kinder höher ein (bessere Funktion) als ihre Eltern, außer dass die Eltern höhere Erwartungen als ihre Kinder an eine Therapie hatten.</p> <p>Die Konstruktvalidität des POSNA PODCI wurde durch Vergleich mit einer ärztlichen Einschätzung der globalen Funktion, der Einschränkung durch Schmerzen und des Schweregrades ausreichend beschrieben. Die stärksten Korrelationen wurden zwischen der ärztlichen Einschätzung der globalen Funktion und der globalen Funktionsskala des POSNA, der Skala „physischer Funktion der oberen Extremitäten“, der Skala „Sport/physikalische Funktion“ und der Skala „Transfer und Mobilität“ gefunden. Der POSNA PODCI zeigte eine ausreichende Korrelation mit dem Child Health Questionnaire. Anhand der POSNA-Skalen war eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden und zwischen der Beteiligung der oberen oder unteren Extremitäten möglich.</p> <p>Die Sensitivität, Verbesserungen über einen 9-monatigen Zeitraum zu detektieren, wurde bei Patienten mit moderatem bis schwerem Schweregrad beschrieben [15].</p> <p>Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese wurde anhand eines statistischen Ansatzes die MID für die Skalen des POSNA PODCI untersucht, wobei eine mittlere Score-Veränderung, die für einen mittleren bzw. großen Effekt (effect size 0,5 bzw. 0,8) notwendig ist, als klinisch relevant definiert wurde. Basierend auf einer mittleren Effektgröße wurde für die globale Funktionsskala des Elternfragebogens eine MID von 3,8 und für den Kinderfragebogen von 5,1 abgeleitet. Basierend auf einer Effektgröße von 0,8 liegen die entsprechenden MID bei 6,0 und 8,2 [29].</p> <p>Beeinträchtigung im täglichen Leben und Schmerzen werden als patientenrelevante Endpunkte bewertet. Allerdings liegen keine Informationen zur Validität des POSNA PODCI bei Kindern mit HPP vor. Ebenfalls ist die klinische Relevanzschwelle in dieser Population nicht bekannt. Bei der Interpretation der Eltern- bzw. Kinderfragebögen sind die unterschiedlichen Ergebnisse zur Validität zu beachten.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Behinderung: Lower Extremity Functional Scale (LEFS)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung:</b>	<u>Operationalisierung:</u> Der Endpunkt Verringerung von Behinderung wurde in der Studie ENB-009 (Altersklasse $\geq 13$ Jahre) mit der Lower Extremity Functional Scale (LEFS)

<b>Morbidität</b>	
<b>Begründung seitens des pU</b>	<p>operationalisiert.</p> <p>Der LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten im Alltag (z. B. aus der Badewanne steigen, einen Gegenstand aufheben, 10 Treppenstufen steigen, auf unebenem Untergrund rennen).</p> <p>Jedes Item wird dabei auf einer 5-Punkte-Skala eingeschätzt:</p> <p>(0) extreme Schwierigkeiten oder Aktivität kann nicht durchgeführt werden  (1) ziemlich viele Schwierigkeiten  (2) moderate Schwierigkeiten  (3) klein wenig Schwierigkeiten  (4) keine Schwierigkeiten/ keine Einschränkung</p> <p>Aus den Einzelitems errechnet sich der Gesamtscore (Skala 0–80, höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt</b></p> <p>ENB-009: Baseline, Woche 12, 24, 48, danach halbjährlich</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU gibt an, dass die LEFS in zahlreichen orthopädischen Erkrankungen validiert worden sei. Eine MCID von <math>\geq 9</math> wurde definiert.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Verbesserung der Funktionseinschränkungen der unteren Extremitäten wird als patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Eine Validierungsstudie [13] mit 107 erwachsenen Patienten mit einer muskuloskelettalen Dysfunktion der unteren Extremitäten zeigte sowohl eine gute Test-Retest-Reliabilität (Intraclass-Korrelationskoeffizient <math>R=0,86</math>) als auch eine gute Interne Konsistenz (Cronbachs <math>\alpha =0,96</math>). Außerdem wurden anhand von Korrelationen zwischen dem LEFS und dem SF-36 die Konstruktvalidität beschrieben (Korrelationskoeffizient für den Physical Function Subscore <math>r=0,80</math>, für den Physical Component Summary Score <math>r=0,64</math>, für mentale Komponente <math>r=0,30</math>)</p> <p>Die Veränderungssensitivität wurde durch den Vergleich mit einer prognostischen Einschätzung auf einer 7-Punkte-Skala sowie durch den Vergleich mit dem SF-36 in dieser Patientenpopulation nach Beginn einer physikalischen Therapie untersucht. Es zeigte sich eine bessere Korrelation zwischen der Veränderung im prognostischen Score und der Veränderung im LEFS als zwischen der Veränderung im prognostischen Score und der Veränderung im SF-36.</p> <p>Der Minimale klinisch relevante Unterschied (MID) wurde anhand zweier Methoden untersucht, zum einen über einen statistischen Ansatz (<math>MID=\pm 9</math>) und zum anderen durch Befragung von Ärzten zum klinisch relevanten Unterschied auf der LEFS-Skala in Abhängigkeit des Initialwertes (<math>MID\pm 10</math>) [13].</p> <p>Es liegen keine Informationen zur Validität und klinischen Relevanz für die HPP-Population vor. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie ist unklar.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Schmerzen: Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</b>

<b>Morbidität</b>	
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Zur Operationalisierung des Schmerzverhaltens wurde in der Studie ENB-009 (Altersklasse <math>\geq 13</math> Jahre) der Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF) eingesetzt. Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der innerhalb der letzten 24 Stunden wahrgenommenen Schmerzen. Der Bogen enthält Items zur Schmerzintensität (4 Items, sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (7 Items, reaktive Dimension) und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache.</p> <p>Auf Skalen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) wird jeweils die Intensität der „stärksten“, „marginalen“, „durchschnittlichen“ Schmerzen und „Schmerzen im Moment“ beschrieben. Hier werden Punktwerte für die einzelnen Items angegeben. Für die reaktive Dimension wird ein durchschnittlicher Punktwert angegeben.</p> <p>Ein niedrigerer Wert wird mit weniger Schmerz assoziiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt</b> ENB-009: Baseline, Woche 12, 24, 48, danach halbjährlich</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass Schmerzen typische Symptome bei HPP seien und BPI-SF als valides Instrument geeignet sei, um das Ausmaß des Schmerzes sowie dessen Auswirkungen auf die Ausübung von Tätigkeiten des täglichen Lebens zu bewerten.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU stellt dar, dass Schmerzen für HPP-Patienten ein relevantes Symptom sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Auch der Einschätzung des pU, dass der BPI-SF ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes darstellt, kann gefolgt werden.</p> <p>Keine Informationen liegen zum klinisch relevanten Unterschied (MID) in der HPP-Population vor, so dass die Relevanz von Veränderungen im BPI-SF offen bleibt.</p>

Tabelle 17: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

<b>Sicherheit</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde kontinuierlich erfasst. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung der Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Safety-Population durchgeführt. In die Safety-Population wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Ein <u>unerwünschtes Ereignis</u> (UE) wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes (einschließlich Laborparameter) eines Patienten, unabhängig davon, ob das</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.</p> <p>Der Prüfarzt schätzte die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht zusammenhängend,</li> <li>• wahrscheinlich nicht zusammenhängend,</li> <li>• wahrscheinlich zusammenhängend oder</li> <li>• zusammenhängend mit der Medikation.</li> </ul> <p>Ein <u>schwerwiegendes UE (SUE)</u> ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohend</li> <li>• stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung</li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Alle UEs, die keines der obigen Kriterien erfüllten, wurden als nicht schwerwiegendes UE betrachtet.</p> <p>Jedes UE wurde hinsichtlich des Schweregrades nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) klassifiziert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die Sicherheitsendpunkte wurden vom pU nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entgegen der Einschätzung des pU werden die Sicherheitsendpunkte als patientenrelevant eingeschätzt:</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Statistische Modelle und Tests:

#### **Fallzahlberechnung**

Studie ENB-002: Basierend auf einem Vorher-Nachher-Vergleich (Baseline vs. nach Behandlung) innerhalb der einarmigen Patientenpopulation für Endpunkt RSS (10-Punkte Skala): mit 6 Patienten 70 %ige Power für Veränderung um 1,7 Punkte und 80 %ige Power für Veränderung um 1,9 Punkte.

Studie ENB-006: Basierend auf einem Vergleich mit historischen Kontrollen für Endpunkt RGI-C-Score (7 Kategorien): mit 12 Patienten nach 24-wöchiger Asfotase-Behandlung und 20 historischen Kontrollen eine 88 %ige Power für einen Score von 2 Punkten (deutliche Verbesserung) bei einem Drittel der unter Asfotase behandelten Patienten versus einem Score von -1 Punkten (minimale Verschlechterung) bei einem Drittel der historischen Kontrollen ( $\alpha=0,05$  zweiseitig).

Studie ENB-009: Fallzahl wurde anhand der zu erwartenden Machbarkeit einer zu erzielenden Patientenrekrutierung abgeschätzt. Im Nachhinein erfolgte eine grobe Powerabschätzung für die eingeschlossenen N=13 behandelten und N=6 unbehandelten Patienten anhand der Laborparameter PPI und PLP.

Studie ENB-010: keine Fallzahlberechnung erfolgt

#### **Methoden zur Analyse der Endpunkte**

##### *Gesamtüberleben und beatmungsfreies Überleben*

Die Überlebenszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, die zum Datenschnitt noch lebten (für Gesamtüberleben) bzw. noch lebten und keine Atemunterstützung erhielten, wurden zensiert. Der Vergleich der Überlebensraten mit den historischen Kontrollen erfolgte mittels Log-rank-Test. Für die Sensitivitätsanalyse zur Abschätzung des Einflusses des Diagnosejahres auf die Überlebenszeit wurde für den Vergleich der mit AA behandelten Patienten und der historischen Kontrollen ein Cox-Modell mit den Faktoren Diagnosejahr und Behandlungsgruppe verwendet.

##### *Übrige Endpunkte*

Für die Vorher-Nachher-Vergleiche (Baseline vs. Zeitpunkte nach Behandlung) innerhalb der einarmigen Patientenpopulationen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben verwendet (für Endpunkte 6MWT, BOT-2, POSNA PODCI, Körpergröße, Gewicht und RGI-C, RSS).

Der statistische Vergleich von Patienten, die mit AA behandelt wurden, und den unbehandelten beziehungsweise historischen Kontrollen erfolgte mittels des Wilcoxon-Rangsummentests (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) für unverbundene Stichproben (für Endpunkte RGI-C, 6MWT, BOT-2, LEFS und BPI-SF).

Alle anderen Endpunkte wurden nur deskriptiv mittels deskriptiven Statistiken analysiert.

### **Subgruppenanalysen:**

Laut statistischen Analysenplänen waren – außer für Studie ENB-009 für Alter <18 versus ≥18 Jahre – keine Subgruppenanalysen a-priori geplant.

### **Sensitivitätsanalysen:**

Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Einfluss des Diagnosejahres und des Alters bei Studieneintritt/Alter bei Diagnose berücksichtigen.

### **Studienpopulationen:**

*Studie ENB-006 (Version 1.0)*

**Full Analysis (FA) Set (N=13):** Umfasste alle Patienten, die eine beliebige Behandlung mit Asfotase alfa erhielten, sowie geeignete historische Kontrollen, unabhängig davon, ob die Studie abgebrochen oder die Studie beendet war.

**Safety Set (N=13):** Umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

*Studie ENB-002 (Version 2.0)*

**Full Analysis (FA) Set (N=11):** Umfasste alle Patienten, die mit AA behandelt wurden. FA-Analysen können last observation carried forward (LOCF)-Verfahren oder worst-case Imputationen beinhalten.

**Safety Set (N=11):** Umfasste alle Patienten, die eine Asfotase-alfa-Behandlung erhielten, unabhängig davon, ob sie im Follow-Up verloren gingen oder aus der Studie ausstiegen. Dieses ist identisch zum FA-Set. Safety-Analysen beinhalten keine Imputationen.

*Studie ENB-010 (Version 1.0)*

**Full Analysis (FA) Set (N=59):** Umfasste alle Patienten mit einer Asfotase-alfa-Behandlung, unabhängig davon, ob sie im Follow-Up verloren gingen oder aus der Studie ausstiegen. Imputationen könnten zur Analyse der Wirksamkeit verwendet worden sein, wenn in dem dazugehörigen Abschnitt vermerkt.

**Safety Set (N=59):** Umfasste alle Patienten, die eine Asfotase-alfa-Behandlung erhielten, unabhängig davon, ob sie im Follow-Up verloren gingen oder aus der Studie ausstiegen. Dieses ist identisch zum FA-Set. Safety-Analysen beinhalten keine Imputation.

*Studie ENB-009*

**Full Analysis (FA) Set (N=19):** Umfasste alle Patienten, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, in denen die Patienten randomisiert wurden.

**Safety Set (N=19):** Umfasste alle Patienten, die in der Studie eingeschrieben waren und eine Behandlung erhielten, unabhängig vom lost to follow-up oder dem Ausscheiden aus der Studie. Die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, die die Patienten erhalten haben.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgt entsprechend der Altersgruppen 0 ≤ 5 Jahre und 5 ≤ 65 Jahre (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte nach Altersgruppen

Endpunkt	Kategorie	0 ≤ 5 Jahre		5 ≤ 65 Jahre	
		ENB-002	ENB-010	ENB-006	ENB-009
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•		
Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)	Morbidität	•	•		
Beatmungsfreies Überleben		•	•		
RGI-C		• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	•
RSS		• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	•
Wachstum (Größe, Gewicht, BMI)		•	•	•	• <sup>2)</sup>
6MWT				•	•
BSID-III		•	•		
PDMS-2		•	•		
BOT-2		•	•	•	•
POSNA PODCI				•	
LEFS					•
BPI-SF					•
Unerwünschte Ereignisse		Sicherheit	•	•	•

1) primärer Endpunkt

2) nur bei Adoleszenten

Abkürzungen: BOT-2=Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form; BSID-III=Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition; IVFS= Invasive Ventilator Free Survival; LEFS=Lower Extremity Functional-Skala; PDMS-2=The Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition; POSNA PODCI=Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RGI-C=Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen im Rachitisschweregrad; RSS=Rickets Severity Scale; 6MWT=Six-Minute Walk Test

### Altersgruppe: 0 bis ≤ 5 Jahre

Allgemeine Angaben:

Vorab werden die allgemeinen Angaben zu den Studien ENB-002 und ENB-010 tabellarisch dargestellt.

*Tabelle 19: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-002*

	<b>AA N=11</b>
In die Studie aufgenommen, N (%)	11 (100,0)
Behandelte Patienten (PTP), N (%)	11 (100,0)
Studie PTP abgebrochen, N (%)	1 (9,1)
Studie PTP beendet, N (%)	10 (90,9)
Behandelte Patienten ETP, N (%)	10 (100,0)
Studie ETP abgebrochen <sup>1)</sup> , N (%)	2 (18,2)
Studie ETP fortlaufend, N (%)	9 (81,8)

1) Studienabbruch: 1 Patient ist gestorben und 1 Patient hatte eine Infusions-assoziierte Reaktion (IAR)

Abkürzungen: ETP=Verlängerungsphase, PTP=Primäre Behandlungsphase

*Tabelle 20: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-010*

	<b>AA N=59</b>
In die Studie aufgenommen, N (%)	59 (100,0)
Behandelte Patienten, N (%)	59 (100,0)
Studie beendet, N (%)	0 (0,0)
Studie abgebrochen <sup>1)</sup> , N (%)	6 (10,2)
Studie fortlaufend, N (%)	53 (89,8)

1) Studienabbruch: 5 Patienten starben aufgrund unerwünschter Ereignisse und 1 Patient zog seine Teilnahme zurück und verstarb kurze Zeit später.

## Mortalität

**Altersgruppe: 0 bis ≤ 5 Jahre**

### Gesamtüberleben

Zur Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen. Angaben zur Mortalität basieren auf dem letzten Datenschnitt mit Daten für die Studie ENB-002 (29. Oktober 2014) und für die Studie ENB-010 (12. November 2014), da beide Studien noch laufen. Soweit nicht anders angegeben beziehen sich die Ergebnisse auf das Full Analysis Set (FAS).

#### **ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)**

In der FAS-Population (N=59) traten bis zur 192. Woche insgesamt 6 Todesfälle (10,2 %) auf (siehe Tabelle 21).

#### **ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)**

In der FAS-Population (N=11) trat ein Todesfall (9,1 %) in der 32. Woche auf (Beobachtungszeitraum: 312 Wochen) (siehe Tabelle 21).

*Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Interventionsstudien*

Statistik	ENB-010 <sup>1)</sup> (N=59)	ENB-002 <sup>2)</sup> (N=11)
Anzahl Todesfälle, N (%)	6 (10,2 %)	1 (9,1 %)
Überlebenszeit (in Tagen)		
<i>Median</i>	1403,00	-
<i>Min; Max</i>	22;1403	2;2185

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 12. November 2014

<sup>2)</sup> Datenschnitt: 29. Oktober 2014

Abkürzungen: Max=Maximum; Min=Minimum

#### **ENB-011 (historische Kontrollgruppe)**

Von den 48 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren zum Zeitpunkt der Datenabstraktion 35 Patienten verstorben. Die mediane Anzahl an Tagen (95 % CI) bis zum Ereigniseintritt – ab Geburt gerechnet – lag bei 270,5 Tagen (155,0;428,0). Während die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten weniger als 70 % betrug, lag diese nach 24 Monaten bei 31,3 %.

#### **Gepoolte Analyse zum Gesamtüberleben (ENB-002 und ENB-010 vs. ENB-011)**

Der pU führte eine vergleichende Überlebensanalyse für Patienten aus den Interventionsstudien (ENB-002 und ENB-010) gegenüber der historischen Kontrolle (ENB-011) durch. Allerdings beziehen sich die Ergebnisse auf einen früheren Datenschnitt (20. November 2013). Für die Vergleichbarkeit beider Gruppen wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. So mussten die zu vergleichenden Gruppen u. a. eine dokumentierte ALPL-Genmutation und eine oder mehrere vor dem 6. Lebensmonat dokumentierte HPP-Charakteristik aufweisen:

Atemeinschränkung, Vitamin-B6-Krampfanfälle und/oder rachitische Deformität des Brustkorbs. Insgesamt wurden 37 Patienten in der AA-Gruppe und 48 Patienten in der historischen Kontrollgruppe für den Vergleich herangezogen. Patienten der AA-Gruppe und der historischen Kontrollgruppe, die zum letzten Assessment nicht gestorben waren, wurden zensiert. Darüber hinaus wurden Patienten der historischen Kontrollgruppe entsprechend dem letzten Status zensiert, wenn der aktuelle Status unbekannt war.

Für Patienten unter Behandlung mit AA war das Gesamtüberleben signifikant gegenüber der historischen Kontrollgruppe verbessert. Während 4 von 37 (10,8 %) der Patienten in der AA-Gruppe verstarben, waren dies in der historischen Kontrollgruppe 35 von 48 Patienten (72,9 %) ( $p < 0,0001$ ). Die Patienten in der historischen Kontrollgruppe hatten eine mediane Überlebenszeit von 270,5 Tagen, während bei den AA-behandelten Patienten die mediane Überlebenszeit nicht abgeschätzt werden konnte, da mehr als die Hälfte dieser Patienten jenseits des Datenschnittpunktes überlebte (siehe Tabelle 22, siehe Abbildung 5).

*Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013)*

Parameter	AA-Gruppe (N=37)	Historische Kontrollen (N=48)
Anzahl Todesfälle N (%)	4 (10,8)	35 (72,9)
KM-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben (in Tagen)	-	270,5
95 % CI <sup>1)</sup>	-	(155,00;428,00)
Min; Max	-	1; 7211
p-Wert <sup>2)</sup>	< 0,0001	-

<sup>1)</sup> Brookmeyer-Cowley für das Konfidenzintervall vom Median

<sup>2)</sup> p-Wert basiert auf dem Log-rank-Test

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; KM-Schätzer =Kaplan-Meier-Schätzer; Max=Maximum; Min=Minimum; CI=Konfidenzintervall

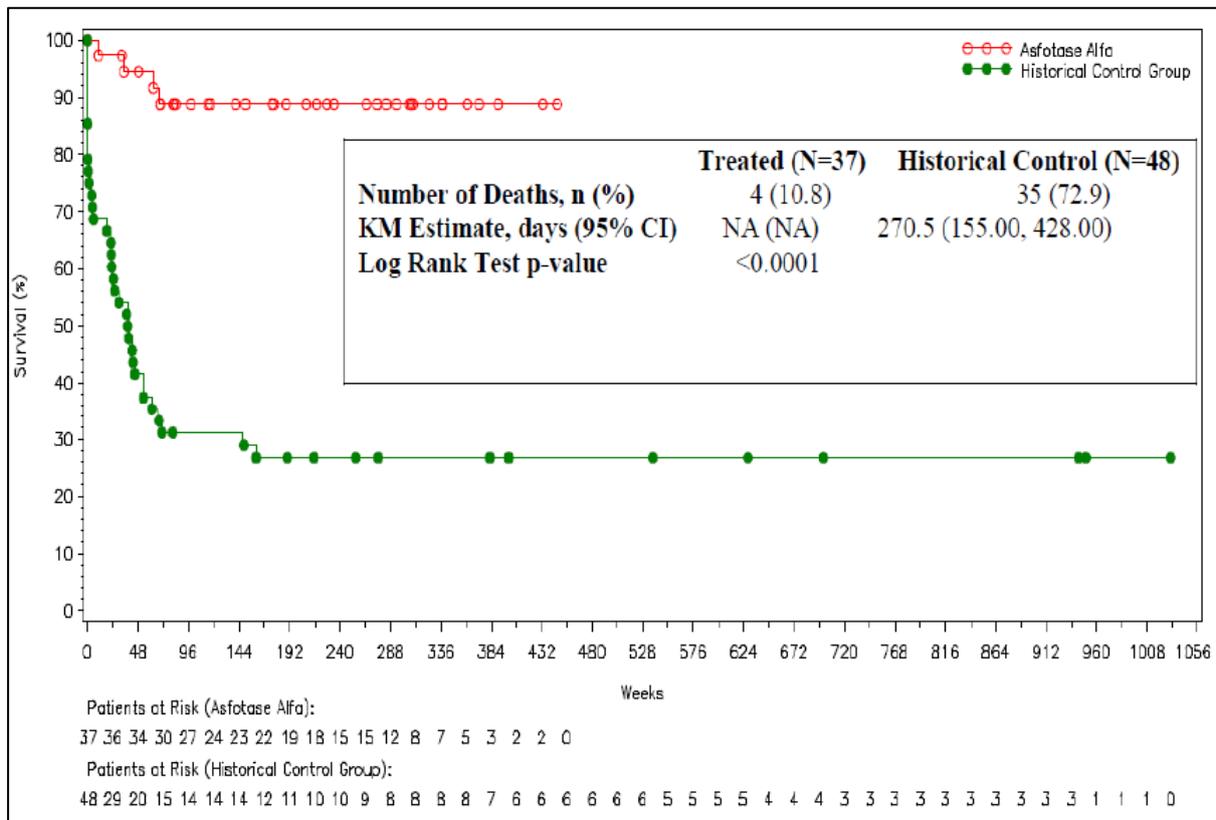


Abbildung 5: Gesamtüberleben der AA-behandelten Patienten mit perinatalem/infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013)

### Senisitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010 vs. ENB-011)

Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Einfluss des Diagnosejahres und des Alters bei Studieneintritt/Alter bei Diagnose berücksichtigen.

Der Diagnosezeitpunkt (Diagnosejahr) hatte in der historischen Kontrollgruppe einen Einfluss auf das Gesamtüberleben; Patienten, die in der jüngeren Zeit diagnostiziert wurden, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben. Ein weiteres Merkmal war das Alter bei Studieneinschluss. Das mittlere Einschlussalter bei Patienten mit AA-Behandlung lag bei 38 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehr als 30 % in der historischen Kontrollgruppe verstorben.

#### Diagnosezeitpunkt:

Der Anteil Überlebender in der historischen Kontrollgruppe nahm mit dem Diagnosejahr zu. Das Überleben für Patienten, die im Jahr 2000 oder später geboren wurden, war höher als die der Patienten, die vor 2000 ihre Diagnose erhalten hatten. Die mediane Anzahl der Tage von Geburt bis zum Tod betrug für Patienten, die ihre Diagnose vor 1990 erhielten, 32 Tage (95 % CI: 1,0;210,0), 1990–1999 267,5 Tage (95 % CI: 11,0;NA) und ab 2000 494 Tage (95 % CI: 170,0;NA). Die kumulierten Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben nach 60 Monaten

ab Geburt lagen bei 0 % (vor 1990), 28,6 % (1990 bis 1999) und 42,3 % (2000 bis heute) (siehe Tabelle 23).

*Tabelle 23: Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum (ENB-011, N=48)*

Parameter	vor 1990 (N=13)	1990 bis 1999 (N=14)	2000 bis heute (N=21)
Anzahl Todesfälle N (%)	13 (100,0)	10 (71,4)	12 (57,1)
Anzahl zensierter Patienten N (%)	0 (0,0)	4 (28,6)	9 (42,9)
Mediane Anzahl der Tage bis zum Tod <sup>1)</sup> (95 % CI)	32,0 (1,0;210,0)	267,5 (11,0;k.A.)	494,0 (170,0;k.A.)
Kumulierte Wahrscheinlichkeit für Überleben bis zu...(95 % CI)*			
3 Monate	0,462 (0,192, 0,696)	0,714 (0,406, 0,882)	0,810 (0,569, 0,924)
12 Monate	0,154 (0,025, 0,388)	0,357 (0,130, 0,594)	0,619 (0,381, 0,788)
24 Monate	0,077 (0,005, 0,292)	0,286 (0,088, 0,524)	0,476 (0,257, 0,667)
60 Monate	0,0 (k.A.)	0,286 (0,088, 0,524)	0,423 (0,213, 0,620)

1) gerechnet ab Geburt

\* Schätzungen basieren auf Kaplan-Meier-Methode. Konfidenzintervalle verwenden Greenwood-Formel für die Varianz.

Abkürzungen: KM-Schätzer =Kaplan-Meier-Schätzer; Max=Maximum; Min=Minimum; CI=Konfidenzintervall

Ein Cox-Regressionsmodell wurde für die Berücksichtigung des Diagnosejahres für die Evaluation der Überlebenszeit bei den behandelten und unbehandelten Patienten genutzt. Bezogen auf 37 AA-Patienten vs. 48 Patienten der historischen Kontrolle war die Wahrscheinlichkeit, dass die behandelten Patienten überlebten, höher als bei der historischen Kontrollgruppe – unabhängig vom Diagnosejahr (Hazard Ratio = 6,348; 95 % CI: 2,055; 19,614, p=0,0013).

#### *Alter bei Studieneinschluss:*

In der Analyse zur Kontrolle des Alters bei Studieneinschluss wurde eine Kaplan-Meier-Funktion für unbehandelte Patienten auf Basis der historischen Gesamtdaten geschätzt. Die tatsächliche Überlebenszeit war mit einer AA-Behandlung signifikant größer als die geschätzte Überlebenszeit im unbehandelten Fall (Log-rank-Test, p=0,0127). Mehrere Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Annahmen zum Einschlussalter wurden durchgeführt:

- Da das mittlere Einschlussalter bei Patienten mit AA-Behandlung (N=37) bei 38 Wochen lag, wurden für den Vergleich nur Patienten aus der historischen Kontrollgruppe herangezogen, die mindestens 38 Wochen überlebten (N=25). Im ausgewerteten Zeitraum starben 4 von 37 Patienten (10,8 %) in der AA-Gruppe und 12 von 25 Patienten (48 %) in der historischen Kontrollgruppe. Im Ergebnis zeigte sich,

dass das Überleben bei mit AA behandelten Patienten signifikant höher war als in der historischen Kontrollgruppe ( $p=0,0021$ ).

- Ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe, die zumindest 14 Tage überlebt hatten ( $N=36$ ), wurden mit behandelten Patienten, die bis zu 72 Wochen in der Studie eingeschlossen wurden ( $N=21$ ), verglichen. Im ausgewerteten Zeitraum starben 4 von 21 Patienten (19 %) der behandelten Patienten im Vergleich zu 23 von 36 Patienten (63,9 %) der Patienten der historischen Kontrollgruppe. Das Gesamtüberleben bei den behandelten Patienten war signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe ( $p=0,0035$ ).
- In einer konservativeren Analyse wurden ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe, die mindestens 38 Wochen überlebt hatten ( $N=25$ ), mit behandelten Patienten ( $N=21$ ), die zum Studieneintritt jünger als 72 Wochen waren, verglichen. Hier zeigte sich kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei behandelten Patienten gegenüber Kontrollpatienten ( $p=0,1049$ ). Hier starben im evaluierten Zeitraum 19,0 % der behandelten Patienten und 48,0 % der unbehandelten Patienten.

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];  $p=0,2765$ ).

## Morbidity

### Altersgruppe: 0 bis ≤ 5 Jahre

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidity für die Altersgruppe der 0 ≤ 5-Jährigen werden die Ergebnisse zu dem Überleben ohne invasive Beatmung und beatmungsfreies Überleben dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse zur mechanischen Funktion, Gang und Mobilität anhand der Instrumente BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 beschrieben. Darüber hinaus wird der Endpunkt Wachstum abgebildet.

#### Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) und beatmungsfreies Überleben

Angaben zum Überleben ohne invasive Beatmung und beatmungsfreies Überleben basieren auf dem letzten Datenschnitt mit Daten für die Studie ENB-002 (29. Oktober 2014) und für die Studie ENB-010 (12. November 2014), da beide Studien noch laufen. In die Analyse gingen nur Patienten ein, die zum Baseline nicht auf eine Atemunterstützung angewiesen waren. Die Darstellung der Ergebnisse beginnt mit der Studie, in denen eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.

Aufgrund der unterschiedlichen Endpunktdefinition im Modul 4 und im Studienbericht ist nicht nachvollziehbar, ob der Tod vom Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung umfasst ist (siehe Kapitel 2.5.3). Aufgrund der daraus resultierenden Unsicherheiten ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Auf eine Darstellung der vom pU berichteten Sensitivitätsanalysen wird aus diesem Grund verzichtet.

### ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)

In der FAS-Population (N=59) waren zu Baseline 40 Patienten (67,8 %) auf keine Atemunterstützung angewiesen. Davon traten bei 5/40 Patienten (12,5 %) bis zur 192. Woche das Ereignis invasive Beatmung auf und bei 7/40 Patienten (17,5 %) das Ereignis Beatmung jeglicher Art (siehe Tabelle 24).

### ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)

Während in der FAS-Population (N=6) bei keinem der Patienten bis zur Woche 312 das Ereignis invasive Beatmung eintrat, lag der Anteil bei 33,3 % (2 von 6 Patienten), bei denen das Ereignis Beatmung jeglicher Art aufgetreten ist (siehe Tabelle 24).

*Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) und beatmungsfreies Überleben in den Interventionsstudien*

Statistik	ENB-010 <sup>1)</sup> (N=40)	ENB-002 <sup>2)</sup> (N=6)
	Woche 192	Woche 312
<b>Überleben ohne invasive Beatmung<sup>3)</sup></b>		
Anzahl Ereignisse, N (%)	5 (12,5)	0 (0,0)
Überlebenszeit (in Tagen)		
<i>Median</i>	1403,00	-
<i>Min; Max</i>	42;1403	1625;2183
<b>Beatmungsfreies Überleben<sup>3)</sup></b>		
Anzahl Ereignisse, N (%)	7 (17,5)	2 (33,3)
Überlebenszeit (in Tagen)		
<i>Median</i>	k.A.	-
<i>Min; Max</i>	42;329	22;1814

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 12. November 2014

<sup>2)</sup> Datenschnitt: 29. Oktober 2014

<sup>3)</sup> In die Analyse gingen nur Patienten ein, die zum Baseline nicht auf eine Atemunterstützung angewiesen waren.

Abkürzungen: Max=Maximum; Min=Minimum

### ENB-011 (historische Kontrolle)

Insgesamt wurden 36 Patienten invasiv beatmet oder starben, während 12 Patienten zensiert wurden. Die mediane Anzahl der Tage (95 % CI) bis zur invasiven Beatmung oder Tod nach Geburt waren 236 Tage (78, 300) und die 24-Monats-Überlebensrate betrug 0,250 (95 % CI 0,139;0,378). Die Ergebnisse zum beatmungsfreien Überleben waren fast identisch zu dem Überleben ohne invasive Beatmung.

### Gepoolte Analyse zum Überleben ohne invasive Beatmung (ENB-002-08/ENB-003-08 vs. ENB-011)

Analog zum Gesamtüberleben führte der pU eine vergleichende Analyse für Patienten aus den Interventionsstudien (ENB-002 und ENB-010) gegenüber der historischen Kontrollstudie (ENB-011) durch. Auch diese Ergebnisse beziehen sich auf einen früheren Datenschnitt (20. November 2013). Sowohl Patienten der AA-Gruppe als auch der historischen Kontrollgruppe, die nicht gestorben sind oder nicht-invasiv beatmet wurden, wurden zum Zeitpunkt der Datenabstraktion zensiert. Patienten die zu Studienbeginn invasiv beatmet wurden, wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Insgesamt wurden 25 Patienten in der AA-Gruppe und 48 Patienten in der historischen Kontrollgruppe für den Vergleich herangezogen.

Während in der behandelten Patientengruppe 4 von 25 Patienten (16,0 %) eine invasive Beatmung benötigten, waren dies in der historischen Kontrollgruppe 36 von 48 Patienten (75,0%) ( $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 32).

*Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung der AA-behandelten Patienten vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013).*

Parameter	AA-Gruppe (N=25)	Historische Kontrolle (N=48)
Anzahl Ereignisse, N (%)	4 (16,0)	36 (75,0)
KM-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben, (in Tagen)	-	236,0
95% CI <sup>1)</sup>	-	(78,00;300,00)
Min; Max	-	1;7211
p-Wert <sup>2)</sup>	< 0,0001	-

1) Brookmeyer-Cowley für das Konfidenzintervall vom Median

2) p-Wert basiert auf dem Log-rank-Test

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; KM-Schätzer=Kaplan-Meier-Schätzer; Max=Maximum; Min=Minimum; CI=Konfidenzintervall

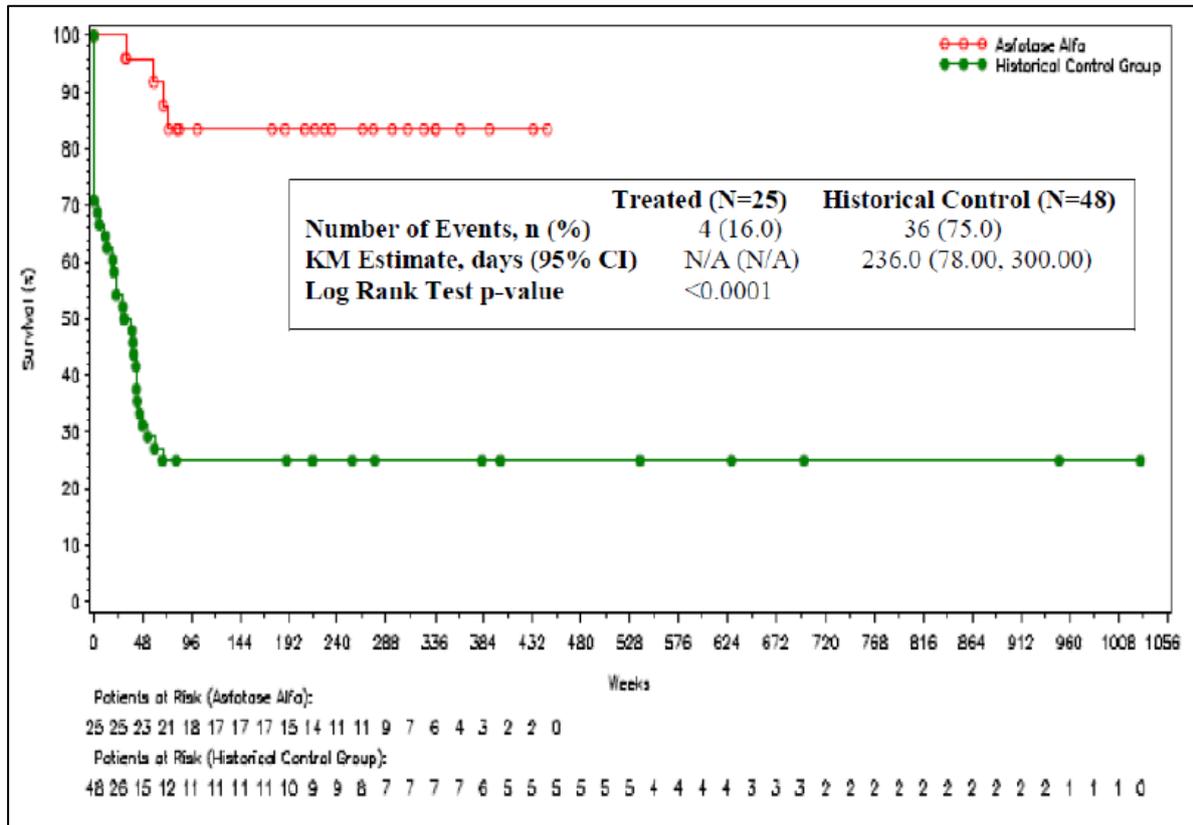


Abbildung 6: Überleben ohne invasive Beatmung der AA-behandelten Patienten mit perinatalem/ infantilem Beginn vs. Patienten der historischen Kontrollgruppe (Datenschnitt: 20. November 2013)

### Mechanische Funktion, Gang und Mobilität

Die gewählte Reihenfolge zur Darstellung der Ergebnisse der Instrumente: BSID-III, PDMS-2 und BOT-2 resultieren aus bestehenden Altersrestriktionen beim Einsatz der einzelnen Instrumente (Tabelle 16).

### **Bayley-Entwicklungsskala im frühkindlichen und kindlichen Alter III (BSID-III)**

#### **ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)**

Für den BSID-III liegen Baselinewerte von 38 Patienten vor; die standardisierten Werte lagen im Durchschnitt für kognitive Fähigkeiten bei 6,5 [3,94], für feinmotorische Fähigkeiten bei 6,8 [3,44] und für grobmotorische Fähigkeiten bei 3,1 [2,52]). In allen Subtests zeigte sich eine Verbesserung, allerdings sind die Fallzahlen in Woche 144 nur noch sehr klein, weshalb eine Aussage schwierig ist (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BSID-III“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010)

Statistik	AA 6 mg/kg/Woche (N=59)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 24	Woche 144
<b>Kognitive Fähigkeiten – Standardisierter Score<sup>2)</sup></b>			
N	38	21	3
MW (SD)	6,5 (3,94)	0,7 (3,10)	0,3 (2,08)
<b>Feinmotorische Fähigkeiten – Standardisierter Score<sup>2)</sup></b>			
N	38	21	3
MW (SD)	6,8 (3,44)	0 (3,26)	0,7 (4,51)
<b>Grobmotorische Fähigkeiten – Standardisierter Score<sup>2)</sup></b>			
N	38	21	3
MW (SD)	3,1 (2,52)	-0,3 (1,91)	0,7 (1,15)

1) Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation

2) Normwert des BSID-III (gesunde Kinder): MW (SD) = 10 (3)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### **ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)**

Der BSID-III wurde bei 9 von 11 Patienten eingesetzt. Diese hatten einen standardisierten Wert von 1 bei den grobmotorischen Fähigkeiten. Der pU präsentiert seine Ergebnisse durch eine grafische Darstellung der altersäquivalenten individuellen Patientenwerte. Die Mehrheit der Patienten zeigt über den Zeitverlauf in allen drei Subtests eine Verbesserung, die jedoch keine Aussage zulässt.

### **Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten – 2. Ausgabe (BOT-2)**

#### **ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)**

Entsprechend der Altersrestriktionen des BOT-2 (Patienten zwischen 4 und 21 Jahren) wurde der Einsatz in der entsprechenden Altersgruppe (N=8) durchgeführt. Aufgrund der Altersrestriktion wurde bei keinem der Studienteilnehmer zu Beginn ein BOT-2-Assessment durchgeführt. Der pU präsentiert seine Ergebnisse ausschließlich durch eine grafische Darstellung der altersäquivalenten individuellen Patientenwerte. Die Mehrheit der Patienten zeigt über den Zeitverlauf in den Subtests Laufgeschwindigkeit/Agilität und Kraft eine Verbesserung, die jedoch keine Aussagen zulässt.

#### **ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)**

Der pU präsentiert seine Ergebnisse in Form von standardisierten und altersäquivalenten individuellen Patientenwerten. Der BOT-2 wurde bei 5 von 9 Patienten eingesetzt, allerdings nicht über den gesamten Studienverlauf. Aufgrund fehlender aggregierter Daten, der geringen Fallzahl und der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume lassen sich keine Aussagen schlussfolgern (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ (ENB-002)

Asfotase Alfa N = 11									
Running Speed and Agility									
Patient	Age at Enrollment (months)	Week 240		Week 264		Week 288		Week 312	
		Scaled Score	AE Score (years)						
002-01-01	8.3	--	--	5	< 4	6	< 4	5	< 4
002-04-01	33.3	7	4:4 – 4:5	7	5:4 – 5:5	--	--	--	--
002-04-02	7.4	7	< 4	7	< 4	--	--	--	--
002-05-01	6.9	--	--	--	--	8	4:2 – 4:3	--	--
002-06-01	7.4	3	< 4	3	< 4	2	< 4	--	--

Strength									
Patient	Age at Enrollment (months)	Week 240		Week 264		Week 288		Week 312	
		Scaled Score	AE Score (years)						
002-01-01	8.3	--	--	10	4Y 6M – 4Y 7M	6	4:2 – 4:3	6	4:4 – 4:5
002-04-01	33.3	8	4:6 – 4:7	7	4:8 – 4:9	--	--	--	--
002-04-02	7.4	10	4:2 – 4:3	8	4:2 – 4:3	--	--	--	--
002-05-01	6.9	--	--	--	--	10	4:1 – 4:11	--	--
002-06-01	7.4	3	4:0 – 4:1	11	6:0 – 6:2	8	5:6 – 5:7	--	--

AE = age-equivalent; M = months; Y = years; "--" indicates no data available.  
 BOT-2 is completed for patients at least 72 months old. The normal mean (SD) for BOT 2 scaled scores is 15 (5).  
 Source: Listings 16.2.4.1.1.0 and 16.2.6.3.8.0

) Normwert (Scaled Score) des BOT-2 (gesunde Kinder): MW (SD) = 15 (5)

### Peabody Developmental Motor Scales II (PDMS-2)

#### ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)

Der PDMS-2 kam bei 15 von 59 Patienten zum Einsatz. In Woche 24 und 120 stiegen die standardisierten Werte im Durchschnitt im Vergleich zum Baseline bei allen Patienten leicht an, die jedoch keine Aussage zulassen (siehe Tabelle 28).

#### ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)

Aufgrund der Altersrestriktion wurde bei keinem der Studienteilnehmer zu Beginn ein PDMS-2-Assessment durchgeführt. Der PDMS-2 wurde in der Woche 72 bei 2 Patienten und in der Woche 240 bei 5 Patienten durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich keine Aussagen ableiten (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „PDMS-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002)

Statistik	ENB-010 (N=59)			ENB-002 (N=11)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 24	Woche 120	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 72 <sup>2)</sup>	Woche 240 <sup>2)</sup>
<b>Gleichgewicht – Standardisierter Score<sup>3)</sup></b>						
N	15	11	1	-	2	5
MW (SD)	5,7 (2,66)	0,7 (1,42)	2,0 (-)	-	4,5 (0,71)	7,6 (1,67)

Statistik	ENB-010 (N=59)			ENB-002 (N=11)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 24	Woche 120	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 72 <sup>2)</sup>	Woche 240 <sup>2)</sup>
<b>Bewegung – Standardisierter Score<sup>3)</sup></b>						
N	15	11	1	-	2	5
MW (SD)	4,1 (1,94)	1,8 (1,33)	7,0 (-)	-	2,0 (k.A.)	7,4 (3,36)
<b>Objektmanipulation – Standardisierter Score<sup>3)</sup></b>						
N	15	11	1	-	2	5
MW (SD)	5,9 (3,03)	0,7 (1,85)	2,0 (-)	-	7,0 (1,41)	7,4 (1,52)

1) Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

2) Ergebnisse stellen keine Veränderung zum Baseline dar.

3) Normwert (Scaled Score) des PDMS (gesunde Kinder): MW (SD) = 10 (3)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

## Wachstum

### **ENB-010 (Alter: 0–72 Monate; Dosierung = zulassungskonform)**

Die durchschnittlichen Körpergröße- und Gewichts-Z-Scores in der Studie ENB-010 zeigten während des Studienverlaufes eine steigende Tendenz zu Woche 24 und Woche 168 im Vergleich zum Baseline auf (siehe Tabelle 29).

*Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Größe- und Gewicht-Z-Score“ – Veränderung zum Baseline (ENB-010)*

Statistik	AA (N=59)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Woche 24	Woche 168
<b>Körpergröße - Z-Scores<sup>2)</sup></b>			
N	58	41	10
MW (SD)	-3,11 (2,126)	0,21 (1,134)	0,24 (1,754)
<b>Gewicht - Z-Scores<sup>1)</sup></b>			
N	59	42	10
MW (SD)	-3,17 (3,484)	0,55 (1,593)	0,26 (1,950)

1) Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

2) Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### ENB-002 (Alter: 0,5–35 Monate; Dosierung = variabel)

Analog zur Studie ENB-010 zeigte sich auch hier im Behandlungsverlauf eine Zunahme der durchschnittlichen Körpergröße- und Gewichts-Z-Scores zu Woche 24 und Woche 288 im Vergleich zum Baseline auf. Zu Woche 288 verbesserten sich die Z-Scores für Körpergröße um 0,69 und für Gewicht um 2,46 im Vergleich zum Baseline (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Größe- und Gewicht-Z-Score“ – Veränderung zum Baseline (ENB-002)

Statistik	AA (N=11)		
	Baseline <sup>2)</sup>	Woche 24	Woche 288
<b>Körpergröße - Z-Scores<sup>1)</sup></b>			
N	11	10	4
MW (SD)	-4,14 (2,220)	0,18 (1,096)	0,69 (1,549)
<b>Gewicht - Z-Scores<sup>1)</sup></b>			
N	11	10	4
MW (SD)	-3,40 (1,542)	-0,53 (1,157)	2,46 (3,025)

1) Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts, Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

2) Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### 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.

### ENB-010 (Alter: 0–72 Monate; Dosierung = zulassungskonform)

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der HPP assoziierten Rachitis nach 24 Wochen im Vergleich zum Baseline. Zusätzlich forderte die EMA diese Veränderung ebenfalls für die Woche 48 darzustellen. Im Vergleich zum Baseline zeigte sich in der 24. Woche (RGI-C=1,67 [p<0,0001]) als auch in der 48. Woche (RGI-C=2,00 [p<0,0001]) eine signifikante Verbesserung (siehe Tabelle 31).

### ENB-002 (Alter: 0,5–35 Monate; Dosierung = variabel)

Analog zur Studie ENB-010 war auch hier der primäre Endpunkt die Veränderung der HPP assoziierten Rachitis nach 24 Wochen im Vergleich zum Baseline. Im Vergleich zum Baseline zeigte sich in der 24. Woche (RGI-C=2,00 [p=0,0039]) eine signifikante Verbesserung. 7 von 11 Patienten (63,6 %) erreichten einen RGI-C-Score von 2 bis < 3 in Woche 24 (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Ergebnisse zum primären Endpunkt „RGI-C“ - Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002)

Statistik	ENB-010 (N=59)		ENB-002 (N=11)	
	Woche 24	Woche 48 <sup>2)</sup>	Woche 24	Woche 240
<b>RGI-C Score</b>				
N	45	33	11	9
MW (SD)	1,51 (1,084)	1,78 (0,981)	1,67 (0,856)	2,26 (0,401)
Median	1,67	2,00	2,00	2,00
Min; Max	-2,33;3,00	-1,00;3,00	0;2,33	2,00;3,00
p-Wert <sup>1)</sup>	< 0,0001	< 0,0001	0,0039	0,0039
<b>RGI-C Stufen</b>				
-3 bis < -2 n (%)	1 (2,2)	0	0	-
-2 bis < -1 n (%)	1 (2,2)	0	0	-
-1 bis < 0 n (%)	1 (2,2)	2 (6,1)	0	-
0 bis < 1 n (%)	5 (11,1)	4 ( 12,1)	2 (18,2)	-
1 bis < 2 n (%)	15 (33,3)	4 ( 12,1)	2 (18,2)	-
2 bis < 3 n (%)	18 (40,0)	20 ( 60,6)	7 (63,6)	-
3 n (%)	4 (8,9)	3 ( 9,1)	0	-

<sup>1)</sup> Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; wenn der Mittelwert bei der Visite 0 ist, dann t-Test.

<sup>2)</sup> Von der European Medicines Agency (EMA) geforderter Endpunkt

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### ENB-010 (Alter: 0–72 Monate; Dosierung = zulassungskonform)

Der mittlere (mediane) RSS-Score zum Zeitpunkt Baseline betrug 4,78 (4,25) und verbesserte sich signifikant bis zur Woche 24 (siehe Tabelle 32).

### ENB-002 (Alter: 0,5–35 Monate; Dosierung = variabel)

Der mittlere RSS-Gesamtscore verbesserte sich vom Zeitpunkt Baseline signifikant um -3,67 ( $p=0,0012$ ) bis zur Woche 24 und bis zur Woche 240 um -7,06 ( $p=0,0039$ ) (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Ergebnisse zum primären Endpunkt „RSS“ - Veränderung zum Baseline (ENB-010 und ENB-002)

Studie	ENB-010 (N=59)			ENB-002 (N=11)		
	Baseline <sup>2)</sup>	Woche 24	Woche 168	Baseline <sup>2)</sup>	Woche 24	Woche 240
<b>RSS Score</b>						
N	58	41	9	10	9	9
MW (SD)	4,78 (3,140)	-2,13	-1,83	8,25 (1,736)	-3,67	-7,06

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Asfotase alfa (Strensiq®)**

Studie	ENB-010 (N=59)			ENB-002 (N=11)		
Median	4,25	-1,00	-1,50	8,25	-4,00	-7,50
Min; Max	0,0;10,0	-9,0;4,0	-7,5;1,5	5,5;10,0	-8,0;0,0	-9,5;-4,0
p-Wert <sup>1)</sup>	-	< 0,0001	0,0664	-	0,0156	0,0039

<sup>1)</sup> P-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

<sup>2)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; CI=Konfidenzintervall Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### Altersgruppe: 5 bis ≤ 66 Jahre

Allgemeine Angaben:

Vorab werden die allgemeinen Angaben zu den Studien ENB-006 und ENB-009 tabellarisch dargestellt.

*Tabelle 33: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-006*

	AA 2 mg/kg/Woche N=6	AA 3 mg/kg/Woche N=7	AA kombiniert N=13
In die Studie aufgenommen, N (%)	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Randomisierte Patienten, N (%)	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Behandelte Patienten (PTP), N (%)	6 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)
Studie PTP abgebrochen <sup>1)</sup> , N (%)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Studie PTP beendet, N (%)	6 (100,0)	6 (85,7)	12 (92,3)
Behandelte Patienten (ETP), N (%)	-	-	12 (100,00)
Studie ETP abgebrochen, N (%)	-	-	0 (0,0)
Studie ETP fortlaufend, N (%)	-	-	12 (100,00)

<sup>1)</sup> Studienabbruch aufgrund vorgeplanter Skoliose-Operation

Abkürzungen: ETP=Verlängerungsphase, PTP=Primäre Behandlungsphase

Tabelle 34: Allgemeine Angaben zur Studie ENB-009

	AA 2,1mg/kg/Woche N=7	AA 3,5mg/kg/Woche N=6	AA kombiniert N=13	Unbehandelte Kontrollgruppe N=6
In die Studie aufgenommen, N (%)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)
Randomisierte Patienten, N (%)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)
Behandelte Patienten, N (%)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)
Studie abgebrochen <sup>1)</sup> , N (%)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	1 (16,7)
PTP beendet, N (%)	7 (100,0)	6 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)
ETP fortlaufend, N (%)	5 (71,4)	6 (100,0)	11 (84,6)	5 (83,3)

<sup>1)</sup> Studienabbruch: Patienten zogen ihre Teilnahme zurück.

Abkürzungen: ETP=Verlängerungsphase, PTP=Primäre Behandlungsphase

### Mortalität

Altersgruppe: 5 ≤ 66 Jahre

Die Erfassung der Mortalität war kein gesonderter Endpunkt in den Studien ENB-006 und ENB-009.

### Morbidität

Altersgruppe: 5 ≤ 66 Jahre

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität für die Altersgruppe der 5 ≤ 65-jährigen Patienten werden die Ergebnisse zur mechanischen Funktion, Gang und Mobilität anhand der Instrumente 6MWT und BOT-2 beschrieben. Darüber hinaus werden die Endpunkte Wachstum sowie die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität Schmerzen und Behinderung anhand der Instrumente POSNA PODCI, LEFS und BPI-SF dargestellt. Für die Darstellung der genannten Endpunkte in der Altersgruppe werden die Studien ENB-006 und ENB-009 mit dem letzten Datenschnitt vom 5. November 2014 herangezogen. 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.

## Mechanische Funktion, Gang und Mobilität

### 6-Minuten-Gang-Test (6MWT)

#### ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre; Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)

In der kombinierten AA-Gruppe (N=13) zeigte sich im Median eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im Vergleich zum Baseline um 124,00 Meter ( $p < 0,0001$ ) zu Woche 24 und um 221,00 Meter ( $p < 0,0001$ ) zu Woche 240. Ausgehend von 60,98 % stiegen die medianen erwartbaren Prozente in Woche 24 um 17,66 % und in Woche 240 auf 25,85 %.

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Six-Minute Walk Test (6MWT)“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006)

Endpunkt	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240
<b>Laufstrecke (m)</b>									
N	6	6	6	7	5	5	13	11	11
MW (SD)	367,17 (100,478)	114,83 (50,114)	214,67 (91,697)	326,00 (84,026)	138,00 (85,735)	199,20 (78,881)	345,00 (90,515)	125,36 (65,896)	207,64 (82,209)
Median	369,50	112,00	207,50	308,00	181,00	221,00	350,00	124,00	221,00
Min; Max	217,0; 491,0	59,0; 182,0	112,0; 323,0	190,0; 430,0	42,0; 230,0	115,0; 279,0	190,0; 491,0	42,0; 230,0	112,0; 323,0
p-Wert <sup>3)</sup>	-	0,0025	0,0023	-	0,0228	0,0048	-	< 0,0001	< 0,0001
<b>Laufstrecke – erreichte Prozent vom vorhergesagten Wert<sup>2)</sup></b>									
N	6	6	6	7	5	5	13	11	11
MW (SD)	62,23 (14,442)	17,93 (8,139)	24,81 (14,214)	56,33 (15,962)	21,11 (13,646)	21,36 (14,379)	59,06 (14,956)	19,38 (10,506)	23,24 (13,674)
Median	66,32	16,88	23,10	56,87	26,52	25,85	60,98	17,66	25,85
Min;Max	40,8; 81,6	8,2; 29,3	11,4; 42,9	29,1; 79,6	5,4; 34,0	3,6; 37,1	29,1; 81,6	5,4;34,0	3,6;42,9
p-Wert <sup>3)</sup>	-	0,0029	0,0079	-	0,0258	0,0293	-	0,0001	0,0002

1) Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

2) Die erhobenen Werte wurden prozentual im Vergleich zu gesunden Kindern umgerechnet (nach Geschlecht, Alter und Größe der Patienten).

3) P-Wert basiert auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; wenn der Mittelwert bei der Visite 0 ist, dann t-Test.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert; m=Meter; Wo=Wochen

#### ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)

Nach 24 Wochen Behandlung mit AA zeigte sich in der kombinierten AA-Gruppe (N=13) eine mediane Verbesserung von 35,0 Metern und in der unbehandelten Kontrollgruppe eine Verschlechterung um 6,5 Meter. 3 von 6 Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe waren aufgrund körperlicher Beeinträchtigungen nicht in der Lage, 6 Minuten zu gehen. Die Baseline-Mittelwerte und Mediane in der Kontrollgruppe waren deutlich niedriger als in der kombinierten AA-Gruppe und den einzelnen Interventionsgruppen. Ausgehend von 79,10 % reduzierten sich die medianen erwartbaren Prozente in der unbehandelten Kontrollgruppe in Woche 24

um -3,70 % und verbesserten sich zu Woche 144 auf 19,70 % im Vergleich zum Baseline. Ein ähnliches Bild zeigt sich in den einzelnen Interventionsgruppen, jedoch ohne statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Baseline. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Six-Minute Walk Test – 6MWT“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009)

Endpunkt	AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)			AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)			AA kombiniert (N=13)			Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 144
<b>Laufstrecke (m)</b>												
N	7	7	4	6	6	5	13	13	9	6	4	3
MW (SD)	380,3 (158,32)	64,7 (73,04)	170,5 (61,05)	444,5 (118,26)	43,5 (43,18)	-15,6 (101,30)	409,9 (139,53)	54,9 (59,71)	67,1 (127,08)	217,8 (218,87)	13,5 (69,77)	46,3 (65,73)
Median	315,0	35,0	168,0	447,5	31,5	-7,0	402,0	35,0	104,0	220,5	-6,5	76,0
Min; Max	223;620	1;182	106;240	300;598	-2;121	-176;104	223;620	-2;182	-176;240	6;440	-46;113	-29;92
p-Wert <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	0,1303	-	-	-	-
<b>Laufstrecke – erreichte Prozent vom vorhergesagten Wert<sup>2)</sup></b>												
N	6	6	2	6	6	4	12	12	6	3	3	3
MW (SD)	65,90 (21,540)	8,78 (11,566)	32,80 (16,546)	80,75 (16,483)	8,77 (8,944)	8,18 (11,494)	73,33 (19,863)	8,78 (9,857)	16,38 (17,197)	76,93 (16,656)	1,40 (13,399)	13,17 (12,637)
Median	58,55	4,50	32,80	81,10	5,85	3,60	72,50	4,70	13,60	79,10	-3,70	19,70
Min; Max	42,4;98,7	0,9;32,0	21,1;44,5	57,9;101,3	0;25,0	0,5;25,0	42,4;101,3	0;32,0	0,5;44,5	59,3;92,4	-8,7;16,6	-1,4;21,2
p-Wert <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	0,2945	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Prognostizierte Prozent wurden nur berechnet, wenn der Patient den Test über die vollen 6 Minuten absolviert hat,

<sup>3)</sup> P-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Überprüfung jeder Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert; m=Meter; Wo.=Woche

### Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten (BOT-2)

#### ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)

Zu Beginn der Erhebung lag der standardisierte Wert für den medianen Laufgeschwindigkeits- und Agilitätswert für die kombinierte AA-Gruppe (N=13) bei 3,00 Punkten und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 3,00 Punkte bis zur Woche 24 ( $p=0,0001$ ) und um 8,00 Punkte bis zur Woche 240 ( $p<0,0001$ ). Der standardisierte Wert für den medianen Kraftwert lag in der kombinierten AA-Gruppe bei 4,00 Punkten und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 5,00 Punkte bis zur Woche 24 ( $p=0,0003$ ) und um 9,00 Punkte bis zur Woche 240 ( $p<0,0001$ ). In beiden Subtests zeigte sich für die einzelnen Dosierungsgruppen 6 mg/kg/Woche und 9 mg/kg/Woche eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Baseline zu Woche 24 und 240 (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006)

Endpunkt	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240
<b>Subtest: Laufgeschwindigkeit und Agilität (standardisierte Werte)<sup>3)</sup></b>									
N	6	6	6	7	5	5	13	11	11
MW (SD)	5,00 (2,280)	3,67 (2,733)	8,33 (4,546)	2,57 (1,512)	3,60 (0,548)	9,40 (2,408)	3,69 (2,213)	3,64 (1,963)	8,82 (3,601)
Median	4,50	2,50	8,50	2,00	4,00	8,00	3,00	3,00	8,00
Min; Max	3,0;9,0	1,0;8,0	2,0;15,0	1,0;5,0	3,0;4,0	7,0;12,0	1,0;9,0	1,0;8,0	2,0;15,0
p-Wert <sup>2)</sup>	-	0,0218	0,0065	-	0,0001	0,0009	-	0,0001	< 0,0001
<b>Subtest: Krafttest (standardisierte Werte)<sup>3)</sup></b>									
N	6	6	6	7	5	5	13	11	11
MW (SD)	7,33 (3,983)	4,33 (3,882)	8,50 (5,822)	3,43 (2,370)	6,00 (1,871)	10,20 (2,775)	5,23 (3,678)	5,09 (3,113)	9,27 (4,563)
Median	7,50	2,50	8,00	3,00	6,00	9,00	4,00	5,00	9,00
Min; Max	2,0;13,0	1,0;11,0	0,0;18,0	1,0;7,0	4,0;9,0	8,0;15,0	1,0;13,0	1,0;11,0	0,0;18,0
p-Wert <sup>2)</sup>		0,0411	0,0159		0,0020	0,0012		0,0003	< 0,0001

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> P-Wert basiert auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; wenn der Mittelwert beider Visiten 0 ist, dann t-Test.

<sup>3)</sup> Normwert des BOT-2 (gesunde Kinder): MW (SD) = 15 (5)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert; m=Meter; Wo=Woche

#### ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)

Zu Beginn der Erhebung lag der Gesamtscore für den medianen Laufgeschwindigkeits- und Agilitätswert für die kombinierte AA-Gruppe (N=13) bei 6,0 Punkten und verbesserte sich im Vergleich zum Baseline um 4,0 Punkte bis zur Woche 24 ( $p<0,0001$ ) und um 3,5 Punkte bis zur Woche 192. Der Gesamtscore für den medianen Kraftwert lag in der kombinierten AA-

Gruppe bei 12,0 Punkten und verbesserte sich im Vergleich zum Baseline um 3,0 Punkte bis zur Woche 24 ( $p=0,0001$ ) und um 1,0 Punkte bis zur Woche 240 ( $p<0,0001$ ). In beiden Subtests zeigte sich für die einzelnen Dosierungsgruppen 2,1 mg/kg/Woche und 3,5 mg/kg/Woche eine Verbesserung zu Woche 24 und 192 im Vergleich zum Baseline. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „BOT-2“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009)

	AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)			AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)			AA kombiniert (N=13)			Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)			
	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24 <sup>3)</sup>	Wo. 48 <sup>4)</sup>	Wo. 192
<b>Subtest: Laufgeschwindigkeit und Agilität (Gesamtscore)</b>													
N	7	6	-	6	5	-	13	11	8	3	2	2	-
MW (SD)	13,1 (15,27)	6,3 (4,13)	-	16,5 (13,61)	1,8 (2,59)	-	14,7 (14,03)	4,3 (4,10)	3,4 (3,46)	12,3 (7,57)	-0,5 (0,71)	2,5 (0,71)	-
Median	6,0	6,0	-	11,5	1,0	-	6,0	4,0	3,5	9,0	-0,5	2,5	-
Min; Max	0;39	1;12	-	5;38	-1;5	-	0;39	-1;12	-2;9	7;21	-1;0	2;3	-
p-Wert <sup>2)</sup>								0,1026					
<b>Subtest: Krafttest (Gesamtscore)</b>													
N	7	6	-	6	5	-	13	11	7	5	2	3	-
MW (SD)	12,3 (12,00)	2,3 (2,88)	-	16,7 (12,45)	3,8 (2,77)	-	14,3 (11,91)	3,0 (2,79)	0,0 (4,86)	9,6 (6,88)	4,0 (4,24)	0,3 (2,89)	-
Median	6,0	3,0	-	14,0	3,0	-	12,0	3,0	1,0	10,0	4,0	2,0	-
Min; Max	0;33	-2;5	-	2;33	1;8	-	0;33	-2;8	-9;5	0;17	1;7	-3;2	-
p-Wert <sup>2)</sup>								0,8333					

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation

<sup>2)</sup> Vergleich zwischen AA-kombiniert und unbehandelter Kontrollgruppe

<sup>3)</sup> Die ersten 24 Wochen ohne Behandlung (PTP)

<sup>4)</sup> 48 Wochen = 24 Wochen unter Asfotase alfa Behandlung (ETP)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert; m=Meter; Wo=Wochen

## Schmerzen und Behinderung

### Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA PODCI)

#### ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)

Das PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Zu Beginn der Erhebung lag der mediane standardisierte Wert für die kombinierte AA-Gruppe (N=13) bei 27,0 und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 20,2 Punkte bis zur Woche 24 ( $p=0,0028$ ) und um 22,5 Punkte bis zur Woche 240. Ein ähnliches Bild zeigte sich ausschließlich in der AA-Gruppe 9 mg/kg/Woche (N=7). Demgegenüber zeigte sich in der AA-Gruppe 6 mg/kg/Woche (N=6) ausschließlich eine signifikante Verbesserung in Woche 240 im Vergleich zum Baseline (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „POSNA PODCI“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006)

Endpunkt	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)		
	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 240
<b>POSNA PODCI<sup>3)</sup> – Standardisierter Wert (durch ein Elternteil beantwortet)</b>									
N	6	6	6	7	6	6	13	12	12
MW (SD)	27,7 (20,27)	17,0 (24,15)	17,2 (14,92)	23,7 (13,84)	23,3 (11,31)	27,8 (12,92)	25,5 (16,47)	20,2 (18,28)	22,5 (14,43)
Median	28,0	26,5	15,0	27,0	23,0	27,0	27,0	23,0	22,0
Min; Max	-2;55	-15;38	2;39	5;40	10;40	2;47	-2;55	-15;40	2;47
p-Wert <sup>2)</sup>	-	0,1453	0,0372	-	0,0039	0,0002	-	0,0028	0,0002

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> P-Wert basiert auf dem t-Test, wenn der Mittelwert bei der Visite 0 ist.

<sup>3)</sup> POSNA-PODCI-Werte sind von 0 bis 100 skaliert, höhere Werte sprechen für eine Verbesserung der Gesundheit

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

### Lower Extremity Functional Scale (LEFS) & Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

#### ENB-009 (Alter: 13–65 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)

##### LEFS

Nach 24 und 192 Wochen Behandlung mit AA zeigte sich in der kombinierten AA-Gruppe (N=13) jeweils eine mediane Verbesserung um 5,0 Punkte im Vergleich zum Baseline. Die unbehandelte Kontrollgruppe (N=6) verbesserte sich im Vergleich zum Baseline zu Woche 24 (ohne AA-Exposition) um 2 Punkte und zu Woche 48 (unter AA-Exposition) um 8,0 Punkte. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 40).

*BPI-SF*

Nach 24 Wochen zeigte sich sowohl in der kombinierten AA-Gruppe (N=13) als auch in den einzelnen Dosierungsgruppen (2,1 mg/kg/Woche [N=7] und 3,5 mg/kg/Woche [N=6]) eine Verringerung des Schmerzscore im Vergleich zum Baseline. So reduzierte sich der mediane Schmerzscore in der kombinierten AA-Gruppe zu Woche 24 um 2 Punkte und zu Woche 192 um 4 Punkte. In der unbehandelten Kontrollgruppe (N=6) verringerte sich der Schmerzscore im Vergleich zum Baseline zu Woche 24 (ohne AA-Exposition) um 4 Punkte und zu Woche 48 (unter AA-Exposition) um 0,4 Punkte. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „LEFS und BPI-SF“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009)

	AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)			AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)			AA kombiniert (N=13)			Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)			
Endpunkt	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24	Wo. 192	Baseline <sup>1)</sup>	Wo. 24 <sup>3)</sup>	Wo. 48 <sup>4)</sup>	Wo. 192
<b>LEFS<sup>5)</sup> – Funktion (Total)</b>													
N	7	7	-	6	6	-	13	13	9	5	4	4	-
MW (SD)	40,0 (25,04)	12,3 (17,13)	-	41,7 (15,62)	3,2 (13,09)	-	40,8 (20,39)	8,1 (15,51)	11,2 (17,94)	35,8 (4,66)	5,5 (13,70)	8,0 (8,52)	-
Median	28,0	5,0	-	36,0	5,5	-	35,0	5,0	5,0	35,0	2,0	8,0	-
Min; Max	17;78	-2;40	-	29;70	-15;23	-	17;78	-15;40	-6;45	30;41	-7;25	-2;18	-
p-Wert <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	0,7248	-	-	-	-	-
<b>BPI-SF – Total<sup>6)</sup></b>													
N	7	7	-	6	6	-	13	13	9	6	4	5	-
MW (SD)	10,3 (10,78)	-4,3 (7,04)	-	17,8 (8,18)	-2,7 (6,38)	-	13,8 (10,07)	-3,5 (6,51)	-5,9 (7,30)	12,3 (7,17)	-4,0 (6,00)	-0,4 (9,86)	-
Median	8,0	-3,0	-	20,0	-0,5	-	15,0	-2,0	-4,0	12,0	-3,0	-2,0	-
Min; Max	0;30	-17;3	-	3;25	-11;4	-	0;30	-17;4	-17;5	5;25	-11;1	-9;16	-
p-Wert <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	0,7315	-	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Wert bei oder vor der Baseline-Visite bei der Kontrollgruppe oder der Zeitpunkt der ersten AA-Gabe in der AA-Gruppe,

<sup>2)</sup> Vergleich zwischen AA-kombiniert und unbehandelter Kontrollgruppe

<sup>3)</sup> Die ersten 24 Wochen ohne Behandlung (PTP)

<sup>4)</sup> 48 Wochen = 24 Wochen unter Asfotase alfa Behandlung (ETP)

<sup>5)</sup> LEFS-Werte sind von 0 bis 80 skaliert, höhere Werte sprechen für eine Verbesserung der Funktion in den unteren Extremitäten.

<sup>6)</sup> BSI-SF-Werte setzen sich aus 11 Schmerzbewertungen zusammen; niedrigere Werte sprechen für eine Reduzierung des Schmerzes.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert; m=Meter; Wo.=Woche

## Wachstum

### **ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)**

Zu Beginn der Studie lag der mediane Z-Score in der kombinierten AA-Gruppe für die Körpergröße bei -1,26 und der Z-Score für das Gewicht bei -1,21. Im Hinblick auf die Körpergröße zeigte sich in der Woche 240 im Vergleich zum Baseline eine signifikante Verbesserung des Z-Scores im Median um 0,65 ( $p=0,0017$ ). Für das Gewicht zeigte sich sowohl in der Woche 24 ( $p=0,0077$ ) als auch in der Woche 240 ( $p=0,0003$ ) im Vergleich zum Baseline eine signifikante Gewichtsverbesserung im Z-Score (siehe Tabelle 41).

### **ALX-502 (historische Kontrolle)**

Im Vergleich zur Interventionsstudie lag der Z-Score für die Körpergröße bei Patienten in der historischen Kontrollgruppe zu Studienbeginn im Mittel bei -1,86. Im Zeitraum verringerte sich der Z-Score sowohl für das Gewicht als auch für die Körpergröße (siehe Tabelle 41).

### **ENB-009 (Alter: 13–66 Jahre; Dosierung = nicht zulassungskonform)**

Der Endpunkt Wachstum wurde nur für die adoleszenten Patienten erhoben. Dies umfasste 3 Patienten in der AA-Gruppe und 3 Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe. Im Hinblick auf die Wachstumsparameter (Körpergröße und Gewicht) zeigte sich im Laufe der Zeit eine Verbesserung, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu interpretieren ist. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 42).

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Wachstum“ – Veränderung zum Baseline (ENB-006)

	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)			Historische Kontrollgruppe (N=32) <sup>4)</sup>		
Endpunkt	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 240	Baseline	Wo. 24	Wo. 72
<b>Körpergröße - Z-Score<sup>1)</sup></b>												
N	6	6	6	7	6	6	13	12	12	32	14	7
MW (SD)	-2,25 (2,301)	0,01 (0,149)	0,82 (0,344)	-1,68 (1,423)	0,01 (0,146)	0,55 (0,754)	-1,94 (1,818)	0,01 (0,141)	0,68 (0,576)	-1,07 (1,286)	-0,12 (0,309)	-0,22 (0,389)
Median	-1,30	0,07	0,84	-1,26	0,01	0,47	-1,26	0,04	0,65	-0,86	-0,13	-0,24
Min; Max	-6,6;-0,6	-0,3;0,1	0,3;1,3	-3,8;0	-0,2;0,2	-0,5;1,9	-6,6;0	-0,3;0,2	-0,5;1,9	-4,9;2,6	-0,7;0,5	-0,8;0,2
p-Wert <sup>2)</sup>		0,8656	0,0022		0,8122	0,1338		0,7570	0,0017	-	0,1531	0,2188
<b>Gewicht - Z-Score<sup>1)</sup></b>												
N	6	6	6	7	6	6	13	12	12	32	14	8
MW (SD)	-2,63 (2,767)	0,48 (0,351)	1,50 (0,811)	-0,80 (1,736)	0,32 (0,510)	0,96 (0,770)	-1,64 (2,365)	0,40 (0,426)	1,23 (0,806)	-1,15 (1,410)	-0,04 (0,518)	-0,16 (0,589)
Median	-1,52	0,47	1,34	-0,96	0,53	0,97	-1,21	0,50	1,16	-0,86	-0,08	-0,27
Min; Max	-8,2;-1,0	0;1,0	0,7;2,8	-3,5;2,3	-0,5;0,8	-0,2;2,2	-8,2;2,3	-0,5;1,0	-0,2;2,8	-5,0;2,1	-0,8;1,3	-1,0;1,1
p-Wert <sup>2)</sup>	-	0,0202	0,0061	-	0,1854	0,0284		0,0077	0,0003	-	0,5830	0,2500

<sup>1)</sup> Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts. Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

<sup>2)</sup> P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Tests.

<sup>3)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

<sup>4)</sup> Studie ALX-502

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert

Tabelle 42: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „Wachstum (nur bei Adoleszenten)“ – Veränderung zum Baseline (ENB-009)

Endpunkt	AA 2,1 mg/kg/Woche (N=2)			AA 3,5 mg/kg/Woche (N=1)			AA kombiniert (N=3/6)			Unbehandelte Kontrollgruppe (N=3)		
	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 144	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 144	Baseline <sup>3)</sup>	Wo. 24	Wo. 144	Baseline	Wo. 24	Wo. 144
<b>Körpergröße - Z-Score<sup>1)</sup></b>												
N	2	2	-	1	1	-	3	3	2	3	1	-
MW (SD)	-1,82 (2,054)	0,08 (0,021)	-	-1,09 (NA)	-0,01 (NA)	-	-1,58 (1,514)	0,05 (0,055)	0,16 (0,143)	-4,64 (2,107)	-0,01 (NA)	-
Median	-1,82	0,08	-	-1,09	-0,01	-	-1,09	0,06	0,16	-4,96	-0,01	-
Min; Max	-3,28; -0,37	0,06; 0,09	-	-1,09; -1,09	-0,01; -0,01	-	-3,28; -0,37	-0,01; 0,09	0,06; 0,26	-6,57; -2,39	-0,01; -0,01	-
p-Wert <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	1,0000	-	-	-	-
<b>Gewicht - Z-Score<sup>1)</sup></b>												
N	2	2	-	1	1	-	3	3	2	3	1	-
MW (SD)	0,05 (0,598)	-0,20 (0,272)	-	0,02 (NA)	0,38 (NA)	-	0,04 (0,423)	-0,01 (0,384)	-1,83 (1,634)	-2,59 (3,338)	-0,55 (NA)	-
Median	0,05	-0,20	-	0,02	0,38	-	0,02	-0,01	-1,83	-1,11	-0,55	-
Min; Max	-0,38; -0,47	-0,39; -0,01	-	0,02; 0,02	0,38; 0,38	-	-0,38; 0,47	-0,39; 0,38	-2,99; -0,68	-6,41; -0,25	-0,55; -0,55	-
p-Wert <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	0,5000	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Z-Scores für Länge, Gewicht und BMI basieren auf den CDC 2000 Wachstumscharts Das Chart „Geburt bis 36 Monate“ wurde für Patienten im Alter von 0 bis 36 Monaten verwendet, das Chart „2 bis 20 Jahre“ wurde für Patienten, die älter als 36 Monate waren, verwendet.

<sup>2)</sup> Die P-Werte basieren auf exakten Wilcoxon-Rangsummen-Tests, die jede Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe (keine Behandlung) vergleichen.

<sup>3)</sup> Baseline ist definiert als der letzte Messwert vor oder am Tag der ersten Gabe der Studienmedikation.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; Max=Maximum; Min=Minimum; SD=Standardabweichung; MW=Mittelwert

RGI-C und RSS (primäre Endpunkte)**ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)**

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. Im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe (N=16; 1 Zentrum der ALX-502) zeigte sich bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere im Vergleich zum Baseline ( $p=0,0007$ ). Die Ergebnisse in Woche 24 waren in beiden AA-Dosierungsgruppen ähnlich. Demgegenüber lag der mediane RGI-C-Score für die historische Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Woche 24 und 96 bei 0.

Konsistent mit den RGI-C-Ereignissen nahmen die RSS-Scores im Zeitverlauf ab. Die mediane Veränderung zum Baseline war zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu den beobachteten Werten der historischen Kontrollgruppe statistisch signifikant (siehe Tabelle 43).

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität „RGI-C und RSS“ – Veränderung zum Baseline (Studie: ENB-006)

	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)			Historische Kontrollgruppe (N=16)		
Endpunkt	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96
<b>RGI-C Score</b>												
N	6	6	6	7	7	7	13	13	13	16	16	15
MW (SD)	1,89 (0,502)	1,67 (0,298)	1,56 (0,502)	1,71 (0,780)	1,62 (0,756)	1,81 (0,813)	1,79 (0,646)	1,64 (0,569)	1,69 (0,573)	0,23 (0,933)	0,33 (0,886)	0,18 (0,907)
Median	2,00	1,67	1,67	2,00	1,67	2,00	2,00	1,67	2,0	0,0	0,33	0,00
Min; Max	1,0;2,3	1,3;2,0	1,0;2,0	0;2,3	0,0;2,3	0;2,3	0;2,3	0;2,3	0;2,3	-1,3;2,0	-1,3;2,0	-1,0;2,0
p-Wert <sup>2)</sup>	0,0057	0,0080	0,0123	0,0077	0,0143	0,0059	0,0007	0,0015	0,0011	-	-	-
<b>RGI-C-Stufen</b>												
-3 bis ≤ -2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-2 bis ≤ -1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)
-1 bis ≤ 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (31,3)	3 (18,8)	7 (46,7)
0 bis ≤ 1	0	0	0	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	5 (31,3)	7 (43,8)	4 (26,7)
1 bis ≤ 2	2 (33,3)	4 (66,7)	3 (50,0)	1 (14,3)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (23,1)	7 (53,8)	3 (23,1)	4 (25,0)	4 (25,0)	3 (20,0)
2 bis ≤ 3	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	5 (71,4)	3 (42,9)	6 (85,7)	9 (69,2)	5 (38,5)	9 (69,2)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,7)
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>RSS Score<sup>3)</sup></b>												
N	6	6	6	6	6	6	12	12	12	16	16	15

Endpunkt	AA 6 mg/kg/Woche (N=6)			AA 9 mg/kg/Woche (N=7)			AA kombiniert (N=13)			Historische Kontrollgruppe (N=16)		
	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96	Wo. 24 <sup>1)</sup>	Wo. 48 <sup>1)</sup>	Wo. 96
MW (SD)	-1,58 (1,201)	-1,25 (0,935)	-1,25 (1,332)	-1,83 (0,606)	-1,75 (1,037)	-2,17 (0,753)	-1,71 (0,916)	-1,50 (0,977)	-1,71 (1,137)	-0,13 (0,719)	-0,25 (0,775)	0,07 (0,904)
Median	-1,25	-1,25	-1,50	-1,75	-1,75	-2,00	-1,50	-1,25	-2,00	0,00	-0,50	0,00
Min; Max	-3,5;-0,5	-2,5;0,0	-3,0;0,5	-2,5;-1,0	-3,0;-0,5	-3,5;-1,5	-3,5;-0,5	-3,0;0,0	-3,5;0,5	-1,0;1,5	-1,0;1,5	-1,5;1,5
p-Wert <sup>2)</sup>	0,0172	0,0545	0,0628	0,0027	0,0173	0,0033	0,0008	0,0070	0,0025	-	-	-

<sup>1)</sup> Der letzte verfügbare Wert wurde verwendet, um fehlende Werte zu ersetzen (LOCF-Methode).

<sup>2)</sup> Der p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rang-Summen-Test, dieser vergleicht den medianen RGI-C-Score/ RSS-Score der kombinierten AA-Behandlungsgruppe mit der historischen Kontrollgruppe.

<sup>3)</sup> Baseline-RSS: AA (6mg/kg/Woche): MW (SD) 2,67 (1,966); Median (Min; Max): 2,25 (0,5;6,0)

AA (9mg/kg/Woche): MW (SD) 2,86 (0,556); Median (Min; Max): 3,0 (2,0;3,5)

AA (kombiniert): MW (SD) 2,77 (1,333); Median (Min; Max): 3,0 (0,5;6,0)

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; MW=Mittelwert; CI=Konfidenzintervall; Min=Minimum; Max=Maximum; RGI-C=radiographic global impression of change

## Subgruppenanalysen

Im Dossier wurden mehrere Subgruppenanalysen berichtet. Nachfolgend wird nur auf die Subgruppenanalysen eingegangen, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

- ENB-009: Subgruppenanalyse erwachsener und adoleszenter Patienten nach Alter bei Studieneinschluss (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)

Eine im Studienprotokoll der Studie ENB-009 (13–66 Jahre) prädefinierte Subgruppenanalyse war die Stratifizierung nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) für alle Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte. In Anbetracht der geringen Studienteilnehmerzahl der Studie ENB-009 (N=19), welche sich innerhalb der Subgruppenkategorie noch weiter reduzierte – Adoleszente (< 18 Jahre; Kontrollgruppe N=3) und kombinierte AA-Gruppe (N=3); Erwachsene (≥ 18 Jahre; Kontrollgruppe N=3) und kombinierte AA-Gruppe (N=10) – lassen sich keine Aussagen ableiten.

In der Gruppe der Erwachsenen zeigte sich in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe (N=10) in der Woche 24 gegenüber Baseline eine signifikante Verbesserung der zurückgelegten Distanz (in Metern) und des prozentualen Anteils der prognostizierten Wegstrecke ( $p=0,0364$ ;  $p=0,0140$ ) im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe (N=3). Insgesamt waren die Ergebnisse aller Endpunkte in der Subgruppe der Erwachsenen konsistent mit den Gesamtergebnissen der Studie ENB-009.

- ENB-006, ENB-002, ENB-009, ENB-010: Einfluss von Geschlecht, Alter, Dosis, Frequenz der Verabreichung und Antikörperstatus auf den Schweregrad der Rachitis, das Wachstum und das Gesamtüberleben bei Patienten mit infantiler und juveniler HPP:

Für HPP-Patienten mit infantilem und juvenilem HPP-Beginn (N=43) zeigten die Analysen der Subsets keinen Unterschied in den verschiedenen Merkmalen Geschlecht, Alter, Dosis, Frequenz der Verabreichung und Antikörperstatus hinsichtlich der Verbesserung der Schwere der Rachitis, gemessen mittels RGI-C oder RSS. Analog dazu konnten für die Wachstumsparameter (Körpergröße, Gewicht) und Gesamtüberleben keine Unterschiede festgestellt werden.

## Sicherheit

Die Darstellung der Ergebnisse zu den UEs und SUEs beginnt mit der Studie, die entsprechend der Fachinformation als zulassungskonform zu bewerten ist.

Im CHMP-Assessment-Report benennt die EMA folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; dazu zählen: Reaktionen an der Injektionsstelle und Lipohypertrophie, Kraniosynostose und ektopische Kalzifikation.

## Unerwünschte Ereignisse (UE) + Schwerwiegende UE (SUEs)

**Altersgruppe: 0 bis ≤ 5 Jahre**

### **ENB-010 (Alter: 0 ≤ 5 Jahre; Dosierung = zulassungskonform)**

Zur Betrachtung der UEs, die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 59 Patienten der Studie ENB-010 herangezogen. Die UEs wurden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet (Datenschnitt: 12. November 2014).

Für jeden der 59 Patienten (100 %) wurde mindestens ein UE berichtet. Insgesamt wurden 1509 UEs dokumentiert. Die bei der Behandlung mit AA aufgetretenen UEs waren in ihrem Schweregrad überwiegend mild (1059/1509 [100,0 %]) oder moderat (334/1509 [22,1 %]). 116 (7,7 %) der UEs waren schwer. 58 Patienten erlebten milde UEs, 48 moderate UEs und 20 Patienten erlitten schwere UEs. Die überwiegenden UEs (1139/1509 [75,5 %]) wurden von den Prüfern als nicht therapie-assoziiert bewertet und die Mehrzahl der therapie-assoziierten UEs waren Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) (346/370 [93,5 %]) sowie injektions-assoziierte Reaktionen (IAR) (5/370 [1,3 %]).

Überwiegend traten moderate SUEs (79/198 [39,9 %]) oder schwere SUEs (85/198 [42,9 %]) bei der Behandlung mit AA auf. Die überwiegenden SUEs (190/198 [95,9 %]) wurden von den Prüfern als nicht therapie-assoziiert bewertet. Sechs Patienten (6/59, 10,2 %) starben nach Beginn der Behandlung mit AA (siehe Tabelle 44).

Von den insgesamt 1509 aufgetretenen Ereignissen waren die meisten Ereignisse folgenden SOC's zuzuordnen: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (446 Ereignisse bei 48 Patienten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (151 Ereignisse bei 46 Patienten) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (243 Ereignisse bei 46 Patienten). Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren: Fieber (Patienten [N=31], Ereignisse [N=82]), Hautausschlag an der Injektionsstelle (Patienten [N=21], Ereignisse [N=167]), Erbrechen (Patienten [N=22], Ereignisse [N=36]), Zahnverlust (Patienten [N=21], Ereignisse [N=47]), Gastroenteritis (Patienten [N=12], Ereignisse [N=15]) und Nasopharyngitis (Patienten [N=12], Ereignisse [N=28]). Weiterhin wurden bei 30 von 59 Patienten Ereignisse folgender SOC's registriert: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Ereignisse [N=72]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ereignisse [N=34]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Ereignisse [N=146], z. B. Husten, Kurzatmigkeit).

Die Anzahl der Ereignisse, die von der EMA mit besonderem Interesse betrachtet wurden, sind nachfolgend zusammengefasst:

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Ereignisse: N=346, Patienten: N=34 [57,6]
- Lipohypertrophie: keine Ereignisse
- Kraniosynostose: Ereignisse: N=11, Patienten: N=9 [15,3]
- ektopische Kalzifikation: Ereignisse: N=2, Patienten: N=2

**Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-010; Datenschnitt: 12. November 2014)**

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (N=59)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	1509	59 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	1139	59 (100,0)
Therapie-assoziierte UE <sup>2)</sup>	370	38 (64,4)
Milde UE	1059	58 (98,3)
Moderate UE	334	48 (81,4)
Schwere UE	116	20 (33,9)
Studienabbruch durch UE	3	3 (5,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	346	34 (57,6)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	5	2 (3,4)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	198	34 (57,6)
Nicht therapie-assoziierte SUE	190	31 (52,5)
Therapie-assoziierte SUE <sup>2)</sup>	8	6 (10,2)
Milde SUE	34	12 (20,3)
Moderate SUE	79	26 (44,1)
Schwere SUE	85	18 (30,5)
Studienabbruch durch SUE	3	2 (3,4)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	2	1 (1,7)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	2	2 (3,4)
Tod	-	6 (10,2)

<sup>1)</sup> Patientenanteile, N in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

<sup>2)</sup> Therapie-assoziierte UEs/SUEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.

<sup>3)</sup> Ist definiert als systemisches Zeichen/Symptom/Befund (z. B. generalisierter Juckreiz, Blutdruckabfall oder Atemnot), welcher innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation auftritt.

<sup>4)</sup> Ist definiert als Reaktion, die an der Applikationsstelle lokal auftritt.

Abkürzungen: UE=unerwünschtes Ereignis; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### **ENB-002 (Alter: 0,5 ≤ 36 Monate; Dosierung = variabel)**

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 11 Patienten der Studie ENB-002 herangezogen. Die UEs wurden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet (Datenschnitt: 29. Oktober 2014).

Für alle 11 Patienten (100 %) der Studie wurden UEs berichtet. Insgesamt wurden 702 UEs für die 11 in der Studie eingeschlossenen Patienten berichtet. 10 Patienten (90,9 %) zeigten

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Asfotase alfa (Strensiq®)**

73 schwerwiegende UEs (SUEs). Die bei der Behandlung mit AA aufgetretenen UEs waren in ihrem Schweregrad überwiegend mild (528/702 [75,2 %]) oder moderat (140/702 [19,9 %]). Zudem wurde die Mehrheit der UEs von den Prüfarzten als nicht therapie-assoziiert bewertet (582/702 [82,9 %]). Insgesamt traten in der gesamten Studie 31 schwere UEs bei 8 Patienten auf. Demgegenüber traten bei der Behandlung mit AA überwiegend moderate (34/73 [46,6 %]) oder schwere SUEs (33/73 [45,2 %]) auf.

Drei Patienten hatten ein Ereignis, das zum Absetzen der Studienmedikation führte. Eine Patientin hatte injektions-assoziierte Reaktionen (IARs) in der PTP, woraufhin die Eltern ihr Einverständnis für die Studie zurückzogen. Ein zweiter Patient entwickelte in der ETP einen septischen Schock und starb kurz darauf. Bei einem weiteren Patienten wurde die Studienmedikation für vier Tage aufgrund einer Lungenentzündung unterbrochen. Die Ereignisse septischer Schock und Lungenentzündung wurden den SUEs zugerechnet (siehe Tabelle 45).

Von den insgesamt 702 UEs, sind bei allen Patienten (N=11) 110 Ereignisse der Systemorganklasse (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zuzuordnen. Hierzu zählen u. a. Fieber (Patienten [N=7], Ereignisse [N=20]), Hautausschlag an der Injektionsstelle (Patienten [N=5], Ereignisse [N=29]), Hämatom an der Injektionsstelle (Patienten [N=3], Ereignisse [N=6]) sowie Schmerzen (Patienten [N=3], Ereignisse [N=4]). Darüber hinaus traten bei 10 von 11 Patienten (90,9 %) 213 Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Darunter fallen u. a.: Infektionen der oberen Atemwege (Patienten [N=7], Ereignisse [N=67]), Lungenentzündung (Patienten [N=7], Ereignisse [N=14]), Mittelohrentzündung (Patienten [N=6], Ereignisse [N=19]) sowie Nasopharyngitis (Patienten [N=4], Ereignisse [N=6]). Weiterhin wurden bei 10 von 11 Patienten folgende SOCs registriert: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Ereignisse [N=40]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ereignisse [N=34]) und Untersuchungen (Ereignisse [N=28]). Bei 9 von 10 Patienten traten nachfolgend genannte SOCs auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Ereignisse [N=65], z. B. Erbrechen, Verstopfung, Zahnverlust) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Ereignisse [N=58], z. B. Atemnot, Schlafapnoe-Syndrom).

Die Anzahl der Ereignisse, die von der EMA mit besonderem Interesse betrachtet wurden, sind nachfolgend zusammengefasst:

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Ereignisse: N=73, Patienten: N=7 [63,6 %]
- Lipohypertrophie: Ereignisse: N=1, Patienten: N=1 [9,1 %]
- Kraniosynostose:(Ereignisse: N=12, Patienten: N=7 [63,6 %])
- ektopische Kalzifikation: keine Ereignisse

*Tabelle 45: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-002; Datenschnitt: 29. Oktober 2014)*

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Alle behandelten Patienten (N=11)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	702	11 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	582	10 (90,9)
Therapie-assoziierte UE <sup>2)</sup>	120	11 (100,0)
Milde UE	528	10 (90,9)
Moderate UE	140	11 (100,0)
Schwere UE	34	8 (72,7)
Studienabbruch durch UE	6	3 (27,3)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	73	7 (63,6)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	29	7(63,3)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	73	10 (90,9)
Nicht therapie-assoziierte SUE	70	10 (90,9)
Therapie-assoziierte SUE	3	2 (18,2)
Milde SUE	6	3 (27,3)
Moderate SUE	34	10 (90,9)
Schwere SUE	33	8 (72,7)
Studienabbruch durch SUE	2	2 (18,2)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	0	0 (0,0)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	0	0 (0,0)
Tod	-	1 (9,1)

<sup>1)</sup> Patientenanteile, N in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

<sup>2)</sup> Therapie-assoziierte UEs/SUEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.

<sup>3)</sup> Ist definiert als systemisches Zeichen/Symptom/Befund (z. B. generalisierter Juckreiz, Blutdruckabfall oder Atemnot), welches innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation auftritt.

<sup>4)</sup> Ist definiert als Reaktion, die an der Applikationsstelle lokal auftritt.

Abkürzungen: UE=unerwünschtes Ereignis; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

## Unerwünschte Ereignisse (UE) + Schwerwiegende UE (SUEs)

**Altersgruppe: 5 bis ≤ 66 Jahre**

### **ENB-006 (Alter: 5–12 Jahre, Dosierung = entspricht nur teilweise der Zulassung)**

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 13 Patienten der Studie ENB-006 herangezogen. Die UEs wurden auf Basis des klinischen Studienberichts berichtet (Datenschnitt: 5. November 2014).

Im Studienverlauf traten insgesamt 552 UEs über beide Behandlungsgruppen auf. Jeder Patient berichtete von mindestens einem Ereignis. Die meisten UEs waren in ihrem Schweregrad mild (472/552 [85,5 %]) oder moderat (78/552 [14,1 %]), eines war schwer. Fast die Hälfte aller Ereignisse (262/552 [47,5 %]) stand laut Prüfärzten in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation, wovon die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) waren (250/262 [95,4 %]), die bei 12 Patienten (92,3 %) berichtet wurden. 4 Patienten (30,8 %) erfuhren eine IAR und 6 Patienten (46,2 %) hatten eine ektopische Kalzifikation. Die Häufigkeit des Auftretens des Großteils der moderaten UEs war mit Ausnahme der ISRs zwischen den zwei Dosierungsgruppen ähnlich. Obwohl die Anzahl der Patienten sehr klein war, traten moderate ISRs in der Gruppe der Patienten mit einer Dosierung von 6 mg/kg/Woche häufiger auf (siehe Tabelle 46).

Von den insgesamt 552 aufgetretenen Ereignissen in der kombinierten AA-Gruppe (308 Ereignisse in der AA-Gruppe [6 mg/kg/Woche] und 244 Ereignisse in der AA-Gruppe [9 mg/kg/Woche]) waren 266 Ereignisse (N=13) der SOC allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle zuzuordnen. Hierzu zählen u. a. Hautausschlag an der Injektionsstelle (Patienten [N=12], Ereignisse [N=72]), Fleck an der Injektionsstelle (Patienten [N=9], Ereignisse [N=66]), Juckreiz an der Injektionsstelle (Patienten [N=13], Ereignisse [N=7]) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (Patienten [N=6], Ereignisse [N=18]). Darüber hinaus traten weitere SOCs auf: Schmerzen (Patienten [N=7], Ereignisse [N=10]), Infektion der oberen Atemwege (Patienten [N=9], Ereignisse [N=41]), Schmerzen in den Extremitäten (Patienten [N=6], Ereignisse [N=8]) und Erbrechen (Patienten [N=6], Ereignisse [N=10]).

Die Anzahl der Ereignisse, die von der EMA mit besonderem Interesse betrachtet wurden, sind nachfolgend zusammengefasst:

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Ereignisse: N=250, Patienten: N=12 [92,3 %]
- Lipohypertrophie: Ereignisse: N=26, Patienten: N=8 [9,1 %] → 6 von 8 Patienten bekamen 1 mg/kg/6xWoche und 2 Patienten 2 mg/kg/3xWoche
- Kraniosynostose: Ereignisse: N=12, Patienten: N=7 [53,8 %]
- ektopische Kalzifikation: Ereignisse: N=7, Patienten: N=6 [46,2 %]

*Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-006; 5. November 2014)*

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	AA 6 mg/kg/(Woche)		AA 9 mg/kg/(Woche)		AA kombiniert (N=13)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	308	6 (100,0)	244	7 (100,0)	552	13 (100,0)
Nicht therapie-assozierte UE	172	6 (100,0)	118	7 (100,0)	290	13 (100,0)
Therapie-assozierte UE <sup>2)</sup>	136	6 (100,0)	126	6 (85,7)	262	12 (92,3)
Milde UE	270	6 (100,0)	202	7 (110,0)	472	13 (100,0)
Moderate UE	37	6 (100,0)	41	6 (85,7)	78	12 (92,3)
Schwere UE	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Studienabbruch durch UE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	130	6 (100,0)	120	6 (85,7)	250	12 (92,3)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	5	1 (16,7)	5	3 (42,9)	10	4 (30,8)
ektopische Kalzifikation	4	3 (50,0)	3	3 (42,9)	7	6 (46,2)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Studienabbruch durch SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Patientenanteile, N in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

<sup>2)</sup> Therapie-assozierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziert oder möglicherweise therapie-assoziert eingestuft wurden.

<sup>3)</sup> Ist definiert als systemisches Zeichen/Symptom/Befund (z. B. generalisierter Juckreiz, Blutdruckabfall oder Atemnot), welches innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation auftritt.

<sup>4)</sup> Ist definiert als Reaktion, die an der Applikationsstelle lokal auftritt.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; UE=unerwünschtes Ereignis; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### **ENB-009 (Alter: 13–66 Jahre, Dosierung = variabel)**

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle 19 Patienten der Studie ENB-009 herangezogen. Der Großteil der UEs war im Schweregrad mild (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 230/315 Ereignisse [67,6 %]) und stand nach Ansicht der Prüfarzte in keinem Zusammenhang mit der

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Asfotase alfa (Strensiq®)**

Studienmedikation (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 173/315 Ereignisse [54,9 %]). Im Studienverlauf kam es zu keinem Todesfall und keinem Studienabbruch durch die Studienmedikation. Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die in den ersten 24 Wochen der ETP eine AA Medikation erhielten, wurden in diesem Zeitraum insgesamt 79 UEs festgestellt, wovon 71 [89,9 %] im Schweregrad als mild eingestuft wurden. Bei 142 [45,1 %] Patienten in der kombinierten mit AA behandelten Gruppe wurden UEs berichtet, die nach Ansicht der Prüfer in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Dies war bei 59 Patienten [74,7 %] der Kontrollgruppe der Fall. Zwischen den Altersgruppen der erwachsenen und adoleszenten Patienten gab es im Hinblick auf den Schweregrad der UEs keine wesentlichen Unterschiede (siehe Tabelle 47).

Während der PTP traten in der kombinierten AA-Gruppe insgesamt 315 Ereignisse auf (234 Ereignisse in der AA-Gruppe [2,1 mg], 81 Ereignisse in der AA-Gruppe [3,5 mg] und 46 Ereignisse in der unbehandelten Kontrollgruppe). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren den SOC's allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (158 Ereignisse bei 10 Patienten) zuzuordnen. Hierzu zählen u.a. Hautausschlag an der Injektionsstelle (Patienten [N=5], Ereignisse [N=66]), Hämatom an der Injektionsstelle (Patienten [N=4], Ereignisse [N=16]) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (Patienten [N=4], Ereignisse [N=17]). Von den 158 Ereignissen traten die meisten Ereignisse in der AA-Gruppe [2,1 mg] (142 Ereignisse [N=5] vs. 16 Ereignisse [N=5] in der AA-Gruppe [3,5 mg]) auf. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei dem Ereignis Schmerzen in den Extremitäten: AA-Gruppe [2,1 mg/kg/Woche] (13 Ereignisse [N=2]) vs. AA-Gruppe [3,5 mg/kg/Woche] (7 Ereignisse [N=3]) vs. unbehandelte Kontrollgruppe (1 Ereignis [N=1]) sowie bei Kopfschmerzen: AA-Gruppe [2,1 mg/kg/Woche] (4 Ereignisse [N=2]) vs. AA-Gruppe [3,5 mg/kg/Woche] (1 Ereignis [N=1]) vs. unbehandelte Kontrollgruppe (1 Ereignis [N=1]). Konsistent mit der PTP zeigte sich in der ETP (AA-Exposition zwischen 24 und 192 Wochen), dass von den insgesamt 909 aufgetretenen Ereignissen die Mehrheit den SOC's allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (326 Ereignisse bei 19 Patienten) zuzuordnen sind. Ein ähnliches Bild zeigte sich für alle Patienten in der ETP. Hierzu zählen u. a. Hautausschlag an der Injektionsstelle (Patienten [N=11], Ereignisse [N=87]), Verfärbung an der Injektionsstelle (Patienten [N=7], Ereignisse [N=59]) und Hämatom an der Injektionsstelle (Patienten [N=7], Ereignisse [N=20]).

Die Anzahl der Ereignisse, die von der EMA mit besonderem Interesse betrachtet wurden, sind nachfolgend zusammengefasst (Daten der kumulativen Exposition unter AA):

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Ereignisse: N=359, Patienten: N=18 [94,7 %]
- Lipohypertrophie: Ereignisse: N=11, Patienten: N=4 [21,1 %]
- Kraniosynostose: keine Ereignisse
- ektopische Kalzifikation: Ereignisse: N=11, Patienten: N=9 [47,4 %]

Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ENB-009; Datenschnitt: 5. November 2014)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen (ETP)		kumulative Exposition unter AA	
	Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)		AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)		AA kombiniert (N=13)		Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA (N=19)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	46	6 (100,0)	234	7 (100,0)	81	6 (100,0)	315	13 (100,0)	79	6 (100,0)	909	19 (100,0)
Nicht therapie-assoziierte UE	45	6 (100,0)	104	7 (100,0)	69	6 (100,0)	173	13 (100,0)	20	5 (83,3)	528	19 (100,0)
Therapie-assoziierte UE <sup>2)</sup>	1	1 (16,7)	130	4 (57,1)	12	2 (33,3)	142	6 (46,2)	59	4 (66,7)	381	18 (94,7)
Milde UE	21	6 (100,0)	174	7 (100,0)	56	5 (83,3)	230	12 (92,3)	71	5 (83,3)	697	19 (100,0)
Moderate UE	17	4 (66,7)	39	5 (71,4)	23	5 (83,3)	62	10 (76,9)	5	3 (50,0)	167	19 (100,0)
Schwere UE	8	3 (50,0)	21	2 (28,6)	2	2 (33,3)	23	4 (30,8)	3	1 (16,7)	45	8 (42,1)
Studienabbruch durch UE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>4)</sup>	1	1 (16,7)	130	4 (57,1)	12	2 (33,3)	142	6 (46,2)	61	4 (66,7)	359	18 (94,7)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen (ETP)		kumulative Exposition unter AA	
	Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)		AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)		AA kombiniert (N=13)		Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA (N=19)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Injektionsbedingte Reaktion <sup>3)</sup>	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (5,3)
ektopische Kalzifikation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	11	9 (47,4)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	4	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)	15	7 (36,8)
Nicht therapie-assoziierte SUE	4	2 (33,3)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	2	1 (16,7)	9	6 (31,6)
Therapie-assoziierte SUE <sup>2)</sup>	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6	1 (5,3)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Moderate SUE	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (16,7)	2	2 (15,4)	0	0 (0,0)	12	6 (31,6)
Schwere SUE	4	2 (33,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	3	1 (5,3)
Studienabbruch durch SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Kategorien der unerwünschten Ereignisse	Erste Behandlungsphase (PTP)								Erste 24 Behandlungswochen (ETP)		kumulative Exposition unter AA	
	Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA 2,1 mg/kg/Woche (N=7)		AA 3,5 mg/kg/Woche (N=6)		AA kombiniert (N=13)		Unbehandelte Kontrollgruppe (N=6)		AA (N=19)	
	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>	Ereignisse N	Patienten N (%) <sup>1)</sup>
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>3)</sup>	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Injektionsbedingte Reaktion <sup>4)</sup>	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (5,3)
ektopische Kalzifikation	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Tod		0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Patientenanteile, N in Prozent, beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

<sup>2)</sup> Therapie-assoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als therapie-assoziiert oder möglicherweise therapie-assoziiert eingestuft wurden.

<sup>3)</sup> Ist definiert als systemisches Zeichen/Symptom/Befund (z. B. generalisierter Juckreiz, Blutdruckabfall oder Atemnot), welches innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation auftritt.

<sup>4)</sup> Ist definiert als Reaktion, die an der Applikationsstelle lokal auftritt.

Abkürzungen: AA=Asfotase alfa; UE=unerwünschtes Ereignis; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

## 2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitete das Ausmaß des Zusatznutzens aus den Daten der vier eingeschlossenen Interventionsstudien unterschiedlich ab. Der pU wählte hierbei eine differenzierte Betrachtung nach Altersgruppe und Endpunkt. Der pU begründete seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

*„Die Zusammenfassung des Zusatznutzens der AA-Therapie wird basierend auf dem Alter der für die verschiedenen Studien aufgenommenen Patienten und in Abstimmung mit dem klinischen HPP-Phänotyp präsentiert.“ (siehe Tabelle 48).*

*Tabelle 48: Zusammenfassung des Zusatznutzensausmaßes je patientenrelevantem Endpunkt nach Altersgruppe*

Statistik	Endpunktkategorie	Zusatznutzen
<b>Altersgruppe 0–5 Jahre</b>		
Gesamtüberleben	Mortalität	erheblich
Überleben ohne Beatmung (invasiv und nicht-invasiv)	Morbidität	erheblich
Wachstum	Morbidität	beträchtlich
Knochenmineralisierung	Morbidität	beträchtlich
<b>Altersgruppe 6–12 Jahre</b>		
Knochenmineralisierung	Morbidität	beträchtlich
Wachstum	Morbidität	beträchtlich
Gang und Mobilität	Morbidität	beträchtlich
Schmerz und Behinderung	Morbidität	beträchtlich
<b>Altersgruppe 13–17 Jahre</b>		
Knochenmineralisierung	Morbidität	nicht quantifizierbar
Wachstum	Morbidität	nicht quantifizierbar
Gang und Mobilität	Morbidität	nicht quantifizierbar
Schmerz und Behinderung	Morbidität	nicht quantifizierbar
<b>Altersgruppe ≥ 18 Jahre</b>		
Knochenmineralisierung	Morbidität	nicht quantifizierbar
Wachstum	Morbidität	nicht quantifizierbar
Gang und Mobilität	Morbidität	nicht quantifizierbar
Schmerz und Behinderung	Morbidität	nicht quantifizierbar

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Asfotase alfa

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

Die Formulierung der Indikation umfasst Patienten mit einem perinatalen/infantilen HPP-Beginn (Krankheitsbeginn < 6 Monate) und Patienten mit einem juvenilen HPP-Beginn (Krankheitsbeginn zwischen 6 Monate bis 18 Jahre). Damit einhergehend ist die Patientenpopulation hinsichtlich ihrer klinischen Charakterisierung heterogen, da die Art und das Ausmaß der Symptome in Abhängigkeit vom HPP-Beginn auftreten, d. h. dass die Zulassungspopulation sowohl HPP-Patienten mit lebensbedrohlichen Symptomen (Ateminsuffizienz) einschließt als auch Patienten, die aufgrund von Skelettdeformitäten unter eingeschränkten motorischen Funktionen und Schmerzen unterschiedlichen Schweregrades leiden.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung vier Interventionsstudien berücksichtigt, die im Folgenden kurz zusammengefasst und dann hinsichtlich ihres Studiendesigns und ihrer verwendeten Methodik diskutiert werden.

#### 3.2 Design und Methodik der berücksichtigten Studien

##### Allgemeines

Bei den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien handelt es sich – mit Ausnahme eines RCTs (ENB-009) – um unkontrollierte Interventionsstudien, deren Ergebnisse zum Teil mit Daten aus zwei historischen Kontrollen verglichen wurden.

Zwei Interventionsstudien untersuchen AA bei HPP-Patienten der Altersklasse 0 – ≤ 5 Jahre mit perinatalem/infantilem HPP-Beginn (ENB-002, ENB-010), eine Studie bei Patienten der Altersklasse 5–12 Jahre mit sowohl perinataler/infantiler als auch juveniler HPP (ENB-006) und eine weitere Studie bei Patienten im Alter von 13–66 Jahren mit hauptsächlich juvenilem HPP-Beginn (ENB-009). Zu beachten ist, dass die Studie ENB-010 die einzige Studie ist, in der über den gesamten Studienzeitraum die zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.

##### Interventionsstudien

Die Studie ENB-002/ENB-003 beinhaltet eine 24-wöchige einarmige multizentrische Studie mit HPP-Patienten im Alter von 0–36 Monaten (ENB-002, N=11) und ihre bis zu 6,5 Jahre dauernde Extensionsphase (ENB-003, N=10; noch laufend). Die Studienziele bestanden in der Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA in dieser Population. Die Intervention in ENB-002-08 umfasste eine initale einmalige i.v.-Dosis von 2 mg/kg KG AA und nachfolgend (in einer Woche Abstand zur Initialdosis) subkutane AA-Injektionen von 1 mg/kg/Tag dreimal pro Woche für 24 Wochen. In ENB-003-08 folgte eine Dosisescalation in mehreren Schritten bis zu maximal 3 mg/kg/Tag dreimal wöchentlich.

Die Studie ENB-010 ist eine einarmige multizentrische Studie (noch laufend und rekrutierend, N=59 zum Datenschnitt November 2014) zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von AA bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von  $\leq 5$  Jahren mit einer maximalen Studiendauer von 72 Monaten. Die Dosierung in dieser Studie beträgt 6 mg/kg/Woche AA, entweder sechsmal pro Woche 1 mg/kg AA s.c. oder dreimal pro Woche 2 mg/kg s.c. AA. Bei Veränderungen in Gewicht und/oder zur Verbesserung von Sicherheit und Wirksamkeit waren Dosiseinstellungen möglich.

Die Studie ENB-006 ist eine derzeit noch laufende multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von AA bei Kindern zwischen 5 und 12 Jahren mit HPP. In der 24-wöchigen primären Studienphase (PTP) wurden zwei Dosierungen (2 mg/kg dreimal wöchentlich (N=6) oder 3 mg/kg dreimal wöchentlich (N=7)) ohne Kontrollgruppe verglichen. In der darauffolgenden Extensionsphase (bis 78 Monate) erhielten die Patienten (N=12) zunächst 3 mg/kg/Woche. Mit der 4. Prüfplanänderung erhöhte sich die Dosis auf 6 mg/kg/Woche.

Bei der Studie ENB-009 (N=19) handelte es sich während der ersten 24 Wochen um eine randomisiert kontrollierte open-label Studie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie von AA bei HPP-Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Zulassungspopulation ist anzumerken, dass bei 2 von 19 Patienten HPP erst im Erwachsenenalter auftrat und von einem Patienten keine Angaben diesbezüglich vorlagen. Die restlichen Patienten wiesen einen juvenilen (N=12) bzw. infantilen HPP-Beginn (N=4) auf. Für den 24-wöchigen RCT wurden die Patienten einer Kontrollgruppe oder einer der zwei Behandlungsgruppen zugewiesen (2,1 mg/kg/Woche AA [N=7], 3,5 mg/kg/Woche AA [N=6], keine AA-Behandlung [N=6]).

Nach Abschluss der 24-wöchigen Kontrollphase erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls die AA-Therapie, sodass es sich nach der 24. Woche um eine unkontrollierte Studie handelte. In der Open-Label-Extensionsphase wurden alle Patienten täglich mit 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) für etwa 24 weitere Wochen behandelt. Danach (Woche 48) wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, die Behandlungsdauer aller Patienten beträgt derzeit mindestens 96 Wochen.

#### Diskussion der Validität der Studienergebnisse

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.

Aus Mangel an prospektiven Kontrollgruppen hat der pU die Studienergebnisse als Veränderung zum Baseline (vor Therapiebeginn) analysiert. Solche Vorher-Nachher-Vergleiche sind naturgemäß mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden, welches durch das unverblindete Studiendesign verstärkt wird. Die einzige randomisiert kontrollierte Studie, in der die AA-Therapie mit einer Behandlung ohne AA über einem Zeitraum von 24 Wochen verglichen wurde, weist aufgrund der fehlenden Verblindung sowie der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten für die bewerteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential

auf. Darüberhinaus wird ein (kontrollierter) Beobachtungszeitraum von 24 Wochen als zu kurz angesehen, um Effekte von AA, wie z. B. eine durch eine verbesserte Knochenstruktur vermittelte Funktionsverbesserung, nachzuweisen.

Wie in Kapitel 2.5 dargestellt wurden in den Studien verschiedene Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit gemessen. Für die Nutzenbewertung der perinatalen/infantilen HPP lag der Fokus auf dem Gesamtüberleben, daneben wurde zusätzlich Überleben ohne invasive Beatmung bzw. beatmungsfreies Überleben berücksichtigt. Da es sich bei der juvenilen Form um eine Erkrankung handelt, die weniger durch lebensbedrohliche Komplikationen charakterisiert ist, hat der pU in den entsprechenden Studien Endpunkte untersucht, die die Verbesserung in Wachstum, Schmerz und motorischer Funktion beschreiben, welche relevant für das Krankheitsbild sind. Diese Endpunkte wurden auch in den Studien der perinatalen/ infantilen Form adressiert. 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. Für die Limitationen der einzelnden Instrumente wird auf das Kapitel 2.5.2 verwiesen.

In Abhängigkeit des Patientenalters bzw. der Erkrankungsschwere variierten die Erhebungsinstrumente der Morbiditätsendpunkte zwischen den einzelnen Studien. Im Zusammenhang mit der geringen Probandenzahl der einzelnden Studien ergeben sich daraus Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse, da pro Instrument zum Teil nur sehr wenige Daten von Patienten vorliegen, die wenig Aussagekraft besitzen. Eine weitere Einschränkung resultiert daraus, dass aufgrund des altersabhängigen Einsatzes von Instrumenten (z.B. BOT-2, PDMS-2, BSID-III) entweder keine Baseline-Daten gemessen wurden (Patient war noch zu jung zu Studienbeginn) und/oder dass die Datenerhebung mit einem Instrument im Laufe der Studie abgebrochen wurde (Patient war zu alt für das entsprechende Instrument geworden).

### Historische Kontrollen

Der pU hat versucht, durch Einsatz historischer Kontrollen für einen Teil der Endpunkte die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen. Dazu hat der pU zwei retrospektive Beobachtungsstudien zum natürlichen HPP-Verlauf durchgeführt.

Die Studie ENB-011 ist eine multizentrische, multinationale, retrospektive Studie bei Patienten mit perinataler/infantiler HPP (N=48) zum natürlichen Verlauf (einschließlich klinischer Progression) aus deren Krankenakten. Im Mittel lag der HPP-Beginn dieser Patienten bei 34,2 Tagen (Median [Min-Max]: 1 [0–179 Tage]). Die ENB-011 liefert Daten zum Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung, die als Vergleich mit den gepoolten Daten aus den Interventionsstudien ENB-002/EBN-003 und ENB-010 der Patienten mit perinataler/infantiler HPP herangezogen worden.

Die zweite retrospektive Beobachtungsstudie ist ALX-502 (N=32), die den natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit juveniler HPP untersucht. ALX-HPP-502 hat ebenfalls einen multizentrischen und multinationalen Charakter und basiert auf Auswertungen von

Krankenakten. Der mittlere HPP-Beginn lag bei 17,5 Monaten (Median [Min-Max]: 14,5 Monate [7–41 Monate]). Diese Studie diente als historische Kontrolle der Studien ENB-006 für die Endpunkte Wachstum und Verbesserung der HPP-assoziierten Rachitis (gemessen am RGI-C).

Bei Verwendung historischer Kontrollen ergeben sich neben den in prospektiven nicht randomisierten Studien auftretenden Verzerrungsmöglichkeiten (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) weitere Störgrößen. Ein Beispiel dafür ist der Faktor Zeit, der u. a. mit geänderten Indikationsstellungen oder einer generell verbesserten medizinischen Versorgung (optimierte Begleitbehandlung) einhergeht. Der pU adressiert diesen Bias in Form einer Sensitivitätsanalyse, indem er das Diagnosejahr der Patienten als Adjustierungsvariable in einem Cox-Regressionsmodell berücksichtigt.

Für die perinatale/infantile Form erscheint der Vergleich zum objektiven Endpunkt Gesamtüberleben zwischen den Interventionsstudien und der historischen Kontrolle (unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen) plausibel. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wird dadurch unterstützt, dass es sich bei der perinatalen/infantilen Form der HPP bezüglich Symptomatik und Schweregrad um eine relativ homogene Patientenpopulation handelt. Weitere Argumente sind die ähnlichen Einschlusskriterien der Studien ENB-011 und ENB-002 plus ENB-010 sowie die dargelegte Ähnlichkeit der Baseline-Charakteristika. Auffälligkeiten bestanden allerdings in Bezug auf das Alter der Patienten. So betrug das mediane Alter der AA-behandelten Patienten bei Studieneinschluss 38 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren mehr als 30 % der Patienten der historischen Kontrolle bereits verstorben. Um diesen Bias, der zu einem Überlebensvorteil bei den behandelten Patienten führt, zu adressieren, hat der pU Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Im Gegensatz zur perinatal/infantilen Form ist die Patientenpopulation der juvenilen HPP hinsichtlich der klinischen Symptome heterogener zusammengesetzt. Dies ist bedingt durch die Definition des HPP-Beginns zwischen  $\geq 6$  Monaten und  $< 18$  Jahren und dem damit einhergehenden unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung der Patienten. Darüber hinaus ist beim Vergleich der Interventionsstudie EBN-006/EBN-008 mit der historischen Kontrolle ALX-502 auffällig, dass in der Interventionsstudie etwa nur zwei Drittel der Patienten eine juvenile und ein Drittel eine infantile HPP aufwiesen, während in der historischen Kontrolle alle Patienten an juveniler HPP litten. Es muss daher von Ungleichgewichten in den Baseline-Charakteristika, auch hinsichtlich nicht gemessener Variablen, ausgegangen werden, wodurch ein hohes Risiko für Confounding entsteht. Darüberhinaus 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). Insgesamt leiten sich aus dem Vergleich der Interventionsstudie EBN-006 mit der historischen Kontrolle keine aussagekräftigen Ergebnisse ab.

### 3.3 Wirksamkeit

Der pU hat in seiner Studie Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erfasst.

#### Mortalität

##### **Altersklasse 0-≤ 5 Jahre**

In der Altersklasse 0-≤ 5 Jahre zeigte sich unter Asfotase alfa ein signifikanter Vorteil hinsichtlich Mortalität im Vergleich zur historischen Kontrolle (Anzahl der Todesfälle 4/37 [mediane Überlebenszeit nicht schätzbar] vs 35/48 [mediane Überlebenszeit bei 270,5 Tagen]). Das Ergebnis basiert auf einer gepoolten Analyse zum Gesamtüberleben (definiert als Zeit zwischen Geburt bis zum Tod) zum Datenschnitt November 2013 der Studien ENB-002/ENB-03 und ENB-010 im Vergleich zu ENB-011. Laut FDA ergibt sich auch unter Berücksichtigung des aktuelleren Datenschnitts vom November 2014 für AA ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Mortalität (HR 0,089 [95 % CI 0,039; 0,202;  $p < 0,0001$ ] [34]).

Mehrere Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit des Effekts zu untersuchen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war auch nach Berücksichtigung des Diagnosejahres als kontinuierliche Variable in einem Cox-Regressionsmodell bei AA-behandelten Patienten signifikant höher als in der historischen Kontrolle (HR=6,348, 95 % CI 2,055; 19,614;  $p=0,0013$ ). Zwei von drei Sensitivitätsanalysen, die den Einfluss des Patientenalters bei Studienbeginn auf die Mortalität untersuchten, unterstützten ebenfalls die Ergebnisse des Überlebensvorteils durch AA. Allerdings konnte mit der konservativsten Sensitivitätsanalyse, bei der Kontrollpatienten, die eine Mindestüberlebenszeit von 38 Wochen erreichten (N=25), mit AA-behandelten Patienten, die höchsten 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],  $p=0,2765$ ). Zusammenfassend zeigen die Sensitivitätsanalysen, dass das Ergebnis des verbesserten Überlebens unter AA mit einer starken Ergebnisunsicherheit verbunden ist, die aus der Verwendung historischer Kontrollen resultiert.

#### Morbidität

##### **Altersklasse 0-≤ 5 Jahre**

##### *Überleben ohne invasive Beatmung*

Laut gepoolter Analyse der Studien ENB-002 und ENB-010 zum Datenschnitt November 2013 zeigte sich für den Endpunkt Überleben ohne invasive Beatmung ein signifikanter Vorteil für Patienten unter AA-Therapie (N=23) im Vergleich zur historischen Kontrolle (N=48). Eine abschließende Bewertung dieses Morbiditätseindikators 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.

### *Wachstum, mechanische Funktion, Gang und Mobilität*

Die für diese Altersklasse rein deskriptiv berichteten 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 lassen aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Fallzahlen keine validen Aussagen zum Nutzen von AA in diesen Endpunkten zu.

#### **Altersklasse 5–12 Jahre**

In die Nutzenbewertung für diese Altersklasse gingen Daten von maximal 13 mit AA behandelten Patienten mit sowohl perinataler/infantiler (N=5) als auch juveniler (N=8) HPP ein. Im Laufe der AA-Therapie konnte bei den 5- bis 12-jährigen HPP-Patienten eine signifikante Verbesserung im Wachstum, gemessen an den Z-Scores für Gewicht und Größe, erreicht werden, während in der historischen Kontrolle die Patienten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit aufwiesen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials dieses Vergleichs sind keine validen Schlussfolgerungen möglich.

Basierend auf den eingesetzten BOT-2-Untertests und den 6MWT erreichten diese Patienten eine signifikant verbesserte motorische Funktion im Vergleich zum Baseline. Eine signifikante Reduktion von Schmerzen und Behinderung wurde nach 24 Wochen AA-Therapie im Vergleich zum Baseline basierend auf den Daten des POSNA PODCI ebenfalls gezeigt, allerdings waren die Veränderungen zum Baseline in der Langzeittherapie nicht mehr signifikant. Aufgrund fehlender Kontrollen und der geringen Studiengröße ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse sehr limitiert.

#### **Altersklasse 13–66 Jahre**

In dieser Alterklasse wurde eine Studie mit 19 HPP-Patienten mit hauptsächlich juvenilem HPP-Beginn berücksichtigt. Sowohl für den 6MWT als auch für die verwendeten BOT-2-Untertests konnte nach 24 Wochen AA-Therapie keine signifikante Verbesserung in der motorischen Funktion im Vergleich zu der unbehandelten Kontrolle erreicht werden. Auch in Bezug auf die Veränderung zu Studienbeginn wurden keine signifikanten Veränderungen durch die AA-Therapie gezeigt. Ebenso traten keine signifikanten Unterschiede im Schmerzverhalten (BPI-SF) und hinsichtlich Funktionseinschränkungen der unteren Extremitäten (LEFS) nach 24 Wochen AA-Behandlung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe auf. Deskriptiv wurde in diesen Endpunkten während der Langzeittherapie eine Verbesserung im Vergleich zum Baseline gesehen.

Aufgrund der geringen Anzahl an Adoleszenten und der fehlenden Kontrollgruppe nach 24 Wochen waren die Veränderungen im Wachstum über die Langzeittherapie nicht interpretierbar.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Es liegen bewertungsrelevante Ergebnisse für Mortalität und Morbidität für die Zulassungspopulation vor. Sie sind jedoch mit einer hohen Ergebnisunsicherheit verbunden,

da sie aus mit historischen Kontrollen vergleichenden Analysen bzw. aus intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichen abgeleitet wurden.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben deuten darauf hin, dass Asfotase alfa bei Patienten mit perinataler/infantiler HPP mit einem Vorteil gegenüber der historischen Kontrolle assoziiert ist. Aus Endpunkten der Morbidität sind aufgrund der fehlenden Kontrollen bzw. Unklarheiten in der Definition keine Aussagen ableitbar.

Eine sehr hohe Unsicherheit besteht hinsichtlich der Wirksamkeit bei juveniler HPP. In der Altersklasse 5–12 bestehen Assoziationen zwischen AA und einem verbesserten Wachstum. Hinsichtlich Verbesserung der motorischen Funktion, der Schmerzen und Behinderung lassen die Daten keine aussagekräftigen Schlüsse zu.

In der Altersklasse der 13- bis 66-jährigen Patienten mit juveniler HPP weisen 24-Wochen-Daten darauf hin, dass kein Vorteil von AA gegenüber einer unbehandelten Kontrolle in den Morbiditätsendpunkten besteht. Langzeitdaten sind aufgrund der fehlenden Kontrolle nicht interpretierbar.

### **3.4 Lebensqualität**

Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Die Bewertung der Sicherheit basiert auf 102 Patienten aus vier Interventionsstudien (N=79 in der Altersklasse 0–5 Jahre, N=13 in der Altersklasse 5–12 Jahre, N=19 in der Altersklasse 13–66 Jahre).

Zu häufigen unerwünschten Ereignissen, die in den Interventionsstudien berichtet wurden, zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (am häufigsten), Lipohypertrophie und Erythema, Nephrolithiasis, Ablagerungen im Auge oder an der Binde- oder Hornhaut (ektopische Kalzifikation), Schmerzen in den unteren Extremitäten.

Insgesamt traten 286 schwerwiegende UE bei 51 Patienten auf, wobei die meisten SUE in der Altersklasse 0–72 Monate berichtet wurden (271 Ereignisse bei 44 Patienten). Zu den SUE zählten Kraniosynostose, Lungenentzündung und andere Erkrankungen der Atemwege, chronische Hepatitis, Schwerhörigkeit. Neun Patienten wiesen 17 SUEs auf, die als therapiebedingt eingeschätzt wurden. Bei sechs Patienten führten UEs zum Studienabbruch (u. a. Fieber, septischer Schock, Lungenentzündung). Alle sieben aufgetretenen Todesfälle wurden auf HPP-assoziierte Komplikationen zurückgeführt.

Laut EMA zählen Reaktionen an der Injektionsstelle und Lipohypertrophie, Kraniosynostose und ektopische Kalzifikation zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, wobei Kraniosynostose und ektopische Kalzifikation als bekannte Komplikationen bei HPP beschrieben werden.

#### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Eine abschließende Bewertung der Sicherheit von AA ist aufgrund fehlender Kontrolldaten und der geringen Studiengrößen nicht möglich.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Therapie soll von einem mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Patienten können sich die Injektion nur dann selbst verabreichen, wenn sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind. Das Schulungsprogramm, welches durch den pharmazeutischen Unternehmer im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden bereitzustellen ist, dient dazu, Patienten und Betreuungspersonen eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik zu geben, um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird jedes Jahr sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Asfotase alfa ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Die Nutzenbewertung von Asfotase alfa basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ENB-006/ENB-008 und den drei supportiven Studien ENB-002/ENB-003, ENB-010 und ENB-009. Es handelt sich dabei um drei unkontrollierte Open-Label-Studien (ENB-006/ENB-008, ENB-002/ENB-003 und ENB-010) und um eine für 24 Wochen randomisierte kontrollierte Open-Label-Studie, der sich eine unkontrollierte Extensionsphase anschloss (ENB-009). Die unkontrollierten Daten zu Mortalität und z. T. zu Morbidität wurden mit historischen Kontrollen zum natürlichen Verlauf der HPP (ENB-011, ALX-502) verglichen. Aufgrund des Studiendesigns wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt. Zu beachten ist, dass nur in der Studie ENB-010 über den gesamten Studienverlauf die zulassungskonforme Dosierung von 6 mg/kg/ Woche eingesetzt wurde.

Die Ergebnisse der vier Studien werden getrennt nach Altersgruppen in den folgenden Tabellen unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Asfotase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 49: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 0 ≤ 5 Jahre mit perinataler/invantiler HPP*

Endpunkt	Asfotase alfa (gepoolte Daten aus ENB-002/ 003 und ENB-010)	Historische Kontrolle (ENB-011)	Effekt
Mortalität			
Gesamtüberleben <sup>1)</sup> Ereignisse, N (%) Mediane Überlebenszeit p-Wert (Asfotase vs Kontrolle)	4/37 (10,8 %) nicht schätzbar p<0,0001	35/48 (72,9 %) 270,5 Tage	↑
Morbidität			
Wachstum (Größe, Gewicht)	deskriptive Verbesserung im Vgl. zum Baseline	-	n.b.
Motorische Funktion (BSID-III, PDMS-2; BOT-2)	deskriptive Verbesserung im Vgl. zum Baseline	-	n.b.
Sicherheit			
SUE	44/70 (62,9 %)	-	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	6/70 (8,6 %)	-	n.b.

Endpunkt	Asfotase alfa (gepoolte Daten aus ENB-002/ 003 und ENB-010)	Historische Kontrolle (ENB-011)	Effekt
Reaktion an der Injektionsstelle	41/70 (58,6 %)	-	n.b.
Lipohyperthrophie	1/70 (1,43 %)	-	n.b.
Kraniosynostose	16/70 (22,9 %)	-	n.b.
Ektopische Kalzifikation	2/70 (2,86 %)	-	n.b.

1) Datenschnitt November 2013

Abkürzungen: BSID-III=Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3. Edition; PDMS-2=Peabody Developmental Motor Scales II; BOT-2=Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2. Edition; n.b.=nicht beurteilbar; SUE=schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

**Tabelle 50: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 5 - ≤ 12 Jahre mit perinataler/invantiler und juveniler HPP**

Endpunkt	Asfotase alfa (ENB-006/ENB-008) N=13	Historische Kontrolle (ALX-502) N=32	Effekt
Morbidität			
<i>Wachstum</i> Körpergröße (Z-Score, MW [SD])	<u>Baseline</u> (N=13): -1,94 (1,82) <u>Woche 240</u> (N=12): Veränderung im Vgl. zum Baseline um +0,68 (0,58); p <sup>1</sup> =0,0017	<u>Baseline</u> (N=32): -1,07 (1,29) <u>Woche 72</u> (N=7): Veränderung im Vgl. zum Baseline um -0,22 (0,39); p <sup>1</sup> =0,2188	n.b.
<i>Wachstum</i> Körpergewicht (Z-Score, MW [SD])	<u>Baseline</u> (N=13): -1,64 (2,37) <u>Woche 240</u> (N=12): Veränderung im Vgl. zum Baseline um +1,23 (0,81); p <sup>1</sup> =0,0003	<u>Baseline</u> (N=32): -1,15 (1,41) <u>Woche 72</u> (N=8): Veränderung im Vgl. zum Baseline um -0,16 (0,59); p <sup>1</sup> =0,2500	n.b.
<i>Motorische Funktion</i> BOT-2 (Standardisierter Wert <sup>2</sup> , MW [SD])	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ <u>Baseline</u> (N=13): 3,69 (2,21) <u>Woche 240</u> (N=11): Veränderung im Vgl. zum Baseline um +8,82 (3,60); p <sup>1</sup> <0,0001  „Krafttest“ <u>Baseline</u> (N=13): 5,23 (3,68) <u>Woche 240</u> (N=11): Veränderung im Vgl. zum Baseline um +9,27 (4,56); p <sup>1</sup> <0,0001	-	n.b.
<i>Motorische Funktion</i> 6MWT (erreichte Prozent vom vorhergesagten Wert, MW [SD])	<u>Baseline</u> (N=13): 59,1% (15,0) <u>Woche 240</u> (N=11): Veränderung im Vgl. zu Baseline um +23,2 % (13,7); p <sup>1</sup> =0,0002	-	n.b.

Endpunkt	Asfotase alfa (ENB-006/ENB-008) N=13	Historische Kontrolle (ALX-502) N=32	Effekt
Schmerzen/Behinderung (POSNA PODCI)	stat. sign. Verbesserung nach 24 Wochen im Vgl. zum Baseline; nach Langzeittherapie Ergebnisse nicht mehr signifikant	-	n.b.
Sicherheit			
SUE	0/13	-	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/13	-	n.b.
Reaktion an der Injektionsstelle	12/13 (92,3 %)	-	n.b.
Lipohyperthrophie	8/13 (61,5 %)	-	n.b.
Kraniosynostose	7/13 (53,8 %)	-	n.b.
Ektopische Kalzifikation	6/13 (46,2 %)	-	n.b.

<sup>1)</sup> p-Wert für Vergleich zum Baseline

<sup>2)</sup> Normwert des BOT-2 (gesunde Kinder): MW (SD) = 15 (5)

Abkürzungen: BOT-2=Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten, 6MWT=Six-Minute Walk Test, n.b.=nicht beurteilbar  
POSNA PODCI=Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument,  
SUE=schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

**Tabelle 51: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse für die Altersgruppe 13–66 Jahre mit hauptsächlich juveniler HPP (24-wöchige kontrollierte Phase)**

Endpunkt	Asfotase alfa (ENB-009) (N=13)	Unbehandelte Kontrolle (ENB-009) (N=6)	p-Wert	Effekt
Morbidität				
<i>Motorische Funktion</i> BOT-2 <sup>1)</sup> (Veränderung zum Baseline, MW [SD])	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ (N=11): 4,3 (4,1)  „Krafttest“ (N=11): 3,0 (2,8)	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ (N=2): 0,5 (0,7)  „Krafttest“ (N=2): 4,0 (4,2)	0,1026  0,8333	↔.
<i>Motorische Funktion</i> 6MWT (Veränderung zum Baseline im erreichten Prozentwert des vorhergesagten Wertes, MW [SD])	N=12 8,78 % (9,86)	N=3 1,40 % (13,40)	0,1303	↔.

Endpunkt	Asfotase alfa (ENB-009) (N=13)	Unbehandelte Kontrolle (ENB-009) (N=6)	p-Wert	Effekt
Schmerzen BPI-SF (Veränderung zum Baseline, MW [SD])	N=13 -3,5 (6,5)	N=4 -4,0 (6,0)	0,7315	↔
Behinderung LEFS (Veränderung zum Baseline, MW [SD])	N=13 8,1 (15,5)	N=4 5,5 (13,70)	0,7248	↔
Sicherheit				
SUE	2/13 (15,4 %)	2/6 (33,3 %)	-	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/13	0/6	-	n.b.
Reaktion an der Injektionsstelle	6/13 (46,2 %)	1/6 (16,7 %)	-	n.b.
Unerwünschte Ereignisse kumulativ über den gesamten Studienverlauf, N=19)				
SUE	7/19 (36,8 %)	-	-	n.b.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/19	-	-	n.b.
Reaktion an der Injektionsstelle	18/19 (94,7 %)	-	-	n.b.
Lipohyperthrophie	4/19 (21,1 %)	-	-	n.b.
Kraniosynostose	0/19	-	-	n.b.
Ektopische Kalzifikation	9/19 (47,4 %)	-	-	n.b.

1) Rohwert, da Normwerte für standardisierten Score nur bis zum Alter von 21 Jahren verfügbar sind

Abkürzungen BOT-2=Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2. Edition; BPI-SF=Brief Pain Inventory- Short Form; LEFS=Lower Extremity Functional Scale; 6MWT=Six-Minute Walk Test; n.b.=nicht beurteilbar

## Referenzen

1. **Alexion Europe.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Asfotase alfa (Strensiq). 2015.
2. **Alexion Pharmaceuticals.** ALX-HPP-502: A Retrospective, Noninterventional, Epidemiologic Study of the Natural History of Patients With Juvenile-Onset Hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll]. 2014.
3. **Alexion Pharmaceuticals.** ALX-HPP-502s: A Single-Center, Noninterventional Substudy of ALX-HPP-502 to Assess Functional Natural History Data of Patients With Juvenile-Onset HPP who Served as Historical Controls in ENB-006-09 [Studienbericht inkl. Studienprotokoll]. 2014.
4. **Alexion Pharmaceuticals.** ENB-011-10: A Retrospective, Non-Interventional Epidemiologic Study of the Natural History of Patients with Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll]. 2014.
5. **Alexion Pharmaceuticals.** ENB-002-08: A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of Study ENB-0040 (Enobia's human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP); ENB-003-08: Extension study of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan]. 2015.
6. **Alexion Pharmaceuticals.** ENB-006-09: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP); ENB-008-10: Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan]. 2015.
7. **Alexion Pharmaceuticals.** ENB-009-10: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan]. 2015.
8. **Alexion Pharmaceuticals.** ENB-010-10: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in Infants and Children  $\leq 5$  Years of Age with Hypophosphatasia (HPP) [Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan]. 2015.
9. **An S, Lee Y, Lee G.** Validity of the performance-oriented mobility assessment in predicting fall of stroke survivors: a retrospective cohort study. *Tohoku J Exp Med* 2014; 233 (2): 79-87.

10. **Bayley N.** Technical Report 1: Using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, to Assess Individuals with Severe Delays. San Antonio (USA): Harcourt Assessment 2006.
11. **Bayley N.** Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III). In: Proqolid. 2014;  
[http://www.proqolid.org/instruments/bayley\\_scales\\_of\\_infant\\_and\\_toddler\\_development\\_third\\_edition\\_bayley\\_iii](http://www.proqolid.org/instruments/bayley_scales_of_infant_and_toddler_development_third_edition_bayley_iii), Zugriff am 26.11.2015.
12. **Beck C, Stenzel M, Schneider P, Girschick HJ.** Hypophosphatasie - aktuelle Diagnostik und Therapie. Journal für Mineralstoffwechsel 2009; 16 (3): 116-22.
13. **Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL.** The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network. Phys Ther 1999; 79 (4): 371-83.
14. **Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, Johnson AL, Kress A, Lovell DJ, Giannini EH.** Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. J Rheumatol 2005; 32 (1): 150-61.
15. **Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ.** The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop 1998; 18 (5): 561-71.
16. **Deitz JC, Kartin D, Kopp K.** Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Phys Occup Ther Pediatr 2007; 27 (4): 87-102.
17. **Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM.** The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44 (8): 1768-74.
18. **European Medicines Agency (EMA).** Strensiq (asfotase alfa): Assessment report; EMA/CHMP/383178/201. London (GBR): European Medicines Agency (EMA) 2015;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003794/WC500194340.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003794/WC500194340.pdf), Zugriff am 18.11.2015.
19. **European Medicines Agency (EMA).** Strensiq (asfotase alfa): CHMP day 180 2nd List of Outstanding Issues; EMA/CHMP/337470/2015 [unveröffentlicht]. London (GBR): European Medicines Agency (EMA) 2015;
20. **European Medicines Agency (EMA).** Strensiq (asfotase alfa): Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report; EMEA/H/C/003794 [unveröffentlicht]. London (GBR): EMA 2015;
21. **Faber MJ, Bosscher RJ, van Wieringen PC.** Clinimetric properties of the performance-oriented mobility assessment. Phys Ther 2006; 86 (7): 944-54.
22. **Hayes K, Johnson M.** Measures of adult general performance tests: The Berg Balance Scale, Dynamic Gait Index (DGI), Gait Velocity, Physical Performance Test (PPT), Timed

- Chair Stand Test, Timed Up and Go, and Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA). *Arthritis & Rheumatism* 2003; 49 (5S): S28-S42.
23. **Klepper S.** Measures of Pediatric Function: The Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI), and Pediatric Orthopedic Surgeons of North America (POSNA) Pediatric Musculoskeletal Functional Health Questionnaire. *Arthritis Care Res* 2003; 49 (5S): S5-S14.
  24. **Lehnert H.** Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014.
  25. **Macha T, Petermann F.** Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – Deutsche Fassung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2015; 63 (2): 139-43.
  26. **McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz SW.** 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* 2013; 48 (3): 357-68.
  27. **McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L, Elfring GL, Reha A, Miller LL.** The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve* 2010; 42 (6): 966-74.
  28. **McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, Atkinson L, Reha A, Hirawat S, Miller LL.** The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010; 41 (4): 500-10.
  29. **Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, Damiano D, Barnes D, Tytkowski C.** Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50 (12): 918-25.
  30. **Orphanet.** Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben, Nummer 1: Alphabetische Liste der Krankheiten (Orphanet Berichtsreihe - Orphan Drugs Datenerhebung). Paris (FRA): Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) 2015; [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf), Zugriff am 30.11.2015.
  31. **Pouchot J, Ecosse E, Coste J, Guillemin F.** Validity of the childhood health assessment questionnaire is independent of age in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (4): 519-26.
  32. **Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP.** Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (12): 1761-9.

33. **Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC.** Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000; 46 (3): 132-9.
34. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Strensiq: application number 125513Orig1s000: statistical review(s). Silver Spring (USA): FDA 2015; [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125513Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000StatR.pdf), Zugriff am 04.12.2015.
35. **van Hartingsveldt MJ, Cup EH, Oostendorp RA.** Reliability and validity of the fine motor scale of the Peabody Developmental Motor Scales-2. *Occup Ther Int* 2005; 12 (1): 1-13.
36. **Van Waelvelde H, Peersman W, Lenoir M, Engelsman BC.** Convergent validity between two motor tests: movement-ABC and PDMS-2. *Adapt Phys Activ Q* 2007; 24 (1): 59-69.
37. **Wang HH, Liao HF, Hsieh CL.** Reliability, sensitivity to change, and responsiveness of the peabody developmental motor scales-second edition for children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2006; 86 (10): 1351-9.
38. **Whyte MP.** Hypophosphatasia. In: **Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D** (Eds): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th edition. New York: McGraw-Hill; 1995. S. 4095-4111.