

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	104
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	108
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa	17
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa	77
Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa.....	97
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	102
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	106
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	107
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	109
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	110
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	111
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	112
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	112

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute Walk Test; 6-Minuten-Gehtest
AA	Asfotase alfa
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BOT-2	Bruininks-Oseretzky Test of Motor Proficiency - Second Edition
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
BSC	Best-Supportive-Care
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development III
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire
CPAP	Continuous positive airway pressure
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry; Dual-Röntgen-Absorptiometrie
FA	Full Analysis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hydroxylapatit
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HHD	Handheld Dynamometry; Handdynamometrie
HPP	Hypophosphatasie
IAR	Injektions-assoziierte Reaktion
ISR	Injection site reaction; Reaktion an der Injektionsstelle
KI	Konfidenzintervall
LEFS	Lower Extremity Functional Scale
LOCF	Last Observation Carried Forward
Max	Maximum
MCID	Minimal clinically important difference
MCS	Mental component summary score; mentaler Komponentenwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
NA	Not applicable; nicht zutreffend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Physical component summary score; physischer Komponentenwert
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales 2nd Edition
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
POSNA	Pediatric Orthopaedic Society of North America
PPi	Anorganisches Pyrophosphat
PTP	Primary treatment period
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health Survey (36-item)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNSALP	Tissue non-specific alkaline phosphatase; Gewebeunspezifische alkalische Phosphatase
TUG	Timed up and go Test
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300, 80687 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Antje Emmermann
Position:	Market Access Lead
Adresse:	Landsberger Straße 300, 80687 München
Telefon:	+49 151 24506349
Fax:	+49 89 51 51 87 21
E-Mail:	Antje.Emmermann@alexion.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Europe SAS
Anschrift:	103-105, Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret France

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Asfotase alfa
Handelsname:	Strensiq®
ATC-Code:	A16AB13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Strensiq® ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen eine Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln. Strensiq® ist die erste und einzige zugelassene, spezifische Enzymersatztherapie für HPP-Patienten, welche die Ätiologie der Erkrankung adressiert.

Der Mangel an gewebeunspezifischer alkalischer Phosphatase (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNSALP)-Aktivität bei HPP-Patienten kann mit Hilfe einer subkutanen Injektion von Asfotase alfa (AA; Strensiq®) behoben werden, indem AA die Aufgabe des defizitären körpereigenen Enzyms übernimmt und somit der gestörten Mineralisierung der Knochen entgegengewirkt werden kann.

AA ist ein humanes rekombinantes TNSALP-Deca-Aspartat-Fusionsprotein. Es handelt sich um ein lösliches Glykoprotein, dessen Struktur zwei identische Polypeptidketten mit der Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen TNSALP, (ii) einer humanen Immunglobulin-G1 (IgG1)-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht. Während die körpereigene alkalische Phosphatase ein Enzym ist, dessen Wirkung auf den Knochen durch eine Verankerung innerhalb der Zellmembran vermittelt wird, ermöglicht die Deca-Aspartat-Peptiddomäne von AA die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anreicherung von TNSALP im Knochengewebe über die Bindung an Hydroxylapatit (HA). Diese Verankerung ist essentiell für die Wirkung von AA.

AA bewirkt, dass Phosphatverbindungen wie anorganisches Pyrophosphat (PPi) wieder gespalten werden können. Die entstehenden Phosphate können sich in den Knochen mit Kalzium zu HA-Kristallen zusammenlagern und ermöglichen so eine Mineralisierung des Knochens. Weiterhin ermöglicht AA unter anderem auch die Hydrolyse von Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) zu Pyridoxal und Phosphat. Pyridoxal kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im zentralen Nervensystem bei der Bildung von Neurotransmittern mitwirken.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.	28.08.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn.	Best-Supportive-Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wurde am 29. November 2017 beantragt und hat am 08. Februar 2018 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden. Die übermittelte Vorgangsnummer lautet 2017-B-280.

Der G-BA erklärte, dass neben AA, indiziert als langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP zur Behandlung der Knochenmanifestationen der Erkrankung, kein anderes Arzneimittel oder keine Therapie zur Verfügung steht, welche die Kriterien der Verfahrensordnung als geeignete Vergleichstherapie erfüllt. Der G-BA hat daher Best-Supportive-Care (BSC) als geeignete Vergleichstherapie für AA im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Dabei definiert der G-BA BSC als die Therapie, die „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Der G-BA weist darauf hin, dass in der vorliegenden Indikation auch Heilmittel (z.B. Physiotherapie) und Hilfsmittel (z.B. Orthopädiemittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) sowie Operationen und nichtmedizinische Behandlungen sowie begleitende medizinische Therapien für die Behandlung von HPP einbezogen sind. Alexion stimmt dieser Entscheidung des G-BA zu und bestimmt BSC zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier für die Nutzenbewertung von AA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**Mortalität**

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtüberleben				
Kleinkinder				
<i>Überlebenszeit</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 11 Anzahl der Todesfälle = 1 (9,1 % der Patienten) Median = NA Min = 2 Tage Max = 2743 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,90	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Todesfälle = 9 (13,0 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,80	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Todesfälle = 35 (72,9 % der Patienten) Median = 270,5 Tage 95 %-KI = [155,0; 428,0] Min = 1 Tag Max = 7211 Tage	n = 78 Anzahl der Todesfälle = 9 (11,5 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 73 Tage Max = 3955 Tage	Log-Rank-Test: p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe (ENB-011-10) ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,27 95%-KI = [0,15; 0,40]	Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 576) = 0,87 95%-KI = [0,77; 0,93]		
a: Für die gepoolte Analyse der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 wurden die Patienten der historischen Verlaufsstudie ENB-011-10 als Kontrollgruppe verwendet.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von AA für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität sind in Tabelle 1-8 dargestellt. Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 bei Kleinkindern untersucht, die bei Studieneinschluss bis zu 5 Jahre alt waren. In diesen Studien verstarben bei einer Beobachtungsdauer von 408 Wochen bzw. 312 Wochen unter der Behandlung mit AA 1/11 Patienten (9,1 %) bzw. 9/69 (13,0 %) Patienten. In beiden Fällen konnte das mediane Überleben nicht berechnet werden.

Außerdem wurde das Überleben der mit AA behandelten Patienten aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mit dem Überleben der historischen Kontrollpatienten aus der Studie ENB-011-10 verglichen (siehe Tabelle 1-8). Das mediane Überleben der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben der historischen Kontrollgruppe betrug 270,5 Tage (95 %-KI = [155,0; 428,0]). Nur 9/78 (11,5 %) der mit AA behandelten Patienten starben, während im Gegensatz hierzu in der historischen Kontrollgruppe 35/48 (72,9 %) der Patienten während der evaluierten Periode (576 bzw. 1032 Wochen) verstarben. Damit war das Überleben unter der Behandlung mit AA signifikant länger als ohne AA-Behandlung ($p < 0,0001$). Zu Woche 576 betrug die geschätzte Überlebensrate für die mit AA behandelten Patienten 0,87 (95 %-KI = [0,77; 0,93]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,27 (95 %-KI = [0,15; 0,40]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das unter AA-Behandlung signifikant längere Überleben im Vergleich zum historischen Krankheitsverlauf.

Da sich unter der Behandlung mit AA eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer zeigte, lässt sich für das Gesamtüberleben für Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit AA bis zu 5 Jahre alt sind, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu Morbidität

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Atemfunktion				
Kleinkinder				
<i>Überlebenszeit ohne invasive Beatmung^b</i>				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 0 (0,0 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 2158 Tage; Max = 2722 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 1,00	–	Erheblich
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 5 (11,1 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 42 Tage; Max = 1403 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 312) = 0,81	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	n = 48 Anzahl der Ereignisse = 36 (75,0 % der Patienten) Median = 236,0 Tage 95 %-KI = [78,0; 300,0] Min = 1 Tag, Max = 7211 Tage Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,25	n = 62 Anzahl der Ereignisse = 11 (17,7 % der Patienten) Median = NA 95 %-KI = [NA; NA] Min = 50; Max = 3823 Kaplan-Meier-Schätzer (Woche 408) = 0,79	p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	95%-KI = [0,14; 0,38]	95%-KI = [0,62; 0,89]		Erheblich	
<i>Beatmungsfreie Überlebenszeit^f</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 6 Anzahl der Ereignisse = 2 (33,3 % der Patienten) Median = NA Min = 22 Tage; Max = 2374 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 360) = 0,67	–		
ENB-010-10	–	n = 69 Anzahl der Ereignisse = 7 (15,6 % der Patienten) Median = NA Min = 42 Tage; Max = 329 Tage Kaplan–Meier–Schätzer (Woche 288) = 0,84	–		
Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>Plasma-PPI-Konzentration zur letzten Messung (µM)^d</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert SD = 3,002 (Normbereich) SD = 2,0181 Median = 2,610 Min = 0,75; Max = 6,93	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 4,452 (Normbereich) SD = 4,2586 Median = 3,530 Min = 0,75; Max = 25,19	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (µM)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 7 Mittelwert = -2,606 SD = 3,9368 Median = -2,460 Min = -9,73; Max = 2,72	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = -2,476 SD = 5,3554 Median = -2,460 Min = -12,18; Max = 22,47	–		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 115,740 SD = 177,3916 Median = 46,650 Min = 10,00; Max = 605,00	–		
ENB-010-10	–	n = 63 Mittelwert = 412,54 SD = 2259,457 Median = 29,20 Min = 2,9; Max = 17800,0	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = -285,800 SD = 306,5541 Median = -266,20	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = -844,30; Max = 184,00			
ENB-010-10	–	n = 56 Mittelwert = -1904,27 SD = 4328,913 Median = -395,40 Min = -23836,0; Max = 2400,0	–		
Kinder und Jugendliche					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (μM)^f</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,870 SD = 2,0928 Median = 5,260 Min = 4,15; Max = 8,20	n = 3 Mittelwert (SD) = 3,727 (Normbereich) SD = 0,4219 Median = 3,590 Min = 3,39; Max = 4,20	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 2,923 (Normbereich) SD = 0,940 Median = 2,915 Min = 1,33; Max = 4,22	–		
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (μM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -2,043 SD = 4,1709 Median = -0,020 Min = -6,84; Max = 0,73 p = 0,8801	n = 3 Mittelwert = -1,133 SD = 0,6048 Median = -0,900 Min = -1,82; Max = -0,68 p = 0,2717	Schätzer = -0,880 95 %-KI = NA p = 0,7000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -1,966	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,011 Median = -2,125 Min = -3,41; Max = -0,16		Nicht quantifizierbar	
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 311,67 SD = 198,172 Median = 255,00 Min = 148,0; Max = 532,0	n = 3 Mittelwert = 125,43 SD = 91,374 Median = 123,00 Min = 35,3; Max = 218,0	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 24,633 (Normbereich) SD = 12,263 Median = 26,15 Min = 6,66; Max = 41,60	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -117,33 SD = 224,431 Median = -20,00 Min = -374,0; Max = 42,0 p = 0,1984	n = 3 Mittelwert = -675,90 SD = 707,023 Median = -455,00 Min = -1467,0; Max = -105,7 p = 0,0106	Schätzer = -435,00 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -187,242 SD = 136,889 Median = -173,45 Min = -520,3; Max = -42,70	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Erwachsene					
<i>Plasma-PPi-Konzentration zur letzten Messung (μM)^g</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 5,817 (Normbereich) SD = 0,4236 Median = 5,640 Min = 5,51; Max = 6,30	n = 9 Mittelwert = 3,041 (Normbereich) SD = 1,2055 Median = 3,300 Min = 0,75; Max = 5,02	–	Gering	
<i>Veränderung der Plasma-PPi-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (μM)</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -0,060 SD = 1,0193 Median = -0,340 Min = -0,91; Max = 1,07 p = 0,7836	n = 9 Mittelwert = -2,494 SD = 1,4134 Median = -2,990 Min = -4,40; Max = 0,32 p = < 0,0001	Schätzer = -2,640 95 %-KI = [-4,250; -0,110] p = 0,0364		
<i>Plasma-PLP-Konzentration zur letzten Messung (ng/mL)^e</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert (SD) = 578,00 SD = 342,240 Median = 578,00 Min = 336,0; Max = 820,0	n = 9 Mittelwert (SD) = 35,37 SD = 42,307 Median = 21,60 Min = 2,5; Max = 141,0	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Mittelwert = 22,80 (Normbereich) SD = 25,47 Median = 8,50 Min = 1,6; Max = 79,1	–		
<i>Veränderung der Plasma-PLP-Konzentration von Baseline zur letzten Messung (ng/mL)</i>					
ENB-009-10	n = 3	n = 9	Schätzer = -394,50		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24) ^h	Mittelwert = 123,60 SD = 231,037 Median = 140,0 Min = -115,2; Max = 346,0 p = 0,1802	Mittelwert = -347,09 SD = 368,857 Median = -254,50 Min = -1236,2; Max = -17,2 p = < 0,0001	95 %-KI = [-1121,00; -6,40] p-Wert = 0,0364	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0051	–	
Verbesserung der Knochenmineralisierung				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>RGI-C</i>				
RGI-C-Score zur letzten Messung ⁱ				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,30 SD = 0,429 Median = 2,00 Min = 2,00; Max = 3,00 p = 0,0020	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 1,83 SD = 1,310 Median = 2,33 Min = -2,67; Max = 3,00 p < 0,0001	–	
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala zur letzten Messung ^j				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Anteil an Respondern = 100 % (10/10 Patienten)	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-010-10	–	n = 67 Anteil an Respondern = 73,1 % (49/67 Patienten)	–	Nicht quantifizierbar
<i>RSS</i>				
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -6,05 SD = 2,266 Median = -6,25 Min = -9,0; Max = -2,5 p = 0,0020	–	
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,07 SD = 3,619 Median = -2,50 Min = -10,0; Max = 6,0 p < 0,0001	–	
Kinder und Jugendliche				
<i>RGI-C</i>				
RGI-C-Score ⁱ				
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Mittelwert = 0,18 SD = 0,907 Median = 0,00 Min = -1,0; Max = 2,0	n = 13 Mittelwert = 1,69 SD = 0,673 Median = 2,00 Min = 0,0; Max = 2,3	Schätzer = 1,67 95 %-KI = [1,00; 2,33] p = 0,0011	Beträchtlich
ENB-006-09/ ENB-008-10:	–	n = 12 Mittelwert = 2,64	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 336		SD = 0,413 Median = 2,83 Min = 2,0; Max = 3,0 p = 0,0005		Beträchtlich
Anteil an Respondern anhand der RGI-C-Skala ^j				
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 96 mit Imputation mittels LOCF	n = 15 Anteil an Respondern = 6,7 % (1/15 Patienten)	n = 13 Anteil an Respondern = 69,2 % (9/13 Patienten)	Differenz: 62,6 % 95 %-KI = [25,9; 86,3] p = 0,0011	
ENB-006-09/ ENB-008-10: Woche 336	–	n = 12 Anteil an Respondern = 100,0 % (12/12 Patienten)	–	
RSS				
Veränderung der RSS-Scores von Baseline zur letzten Messung ^k				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 96)	n = 15 Mittelwert = 0,07 SD = 0,904 Median = 0,00 Min = -1,5; Max = 1,5 p = 0,8262	n = 12 Mittelwert = -1,71 SD = 1,137 Median = -2,00 Min = -3,5; Max = 0,5 p = 0,0020	Schätzer = -2,00 95 %-KI = [-2,50; -1,00] p = 0,0025	
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>				
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24				
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -0,112 SD = 9,2471 Median = -4,919	n = 2 Mittelwert = 3,910 SD = 4,0369 Median = 3,910	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = -5,97; Max = 10,55	Min = 1,06; Max = 6,76		Beträchtlich
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -64,34 SD = 72,924 95 %-KI = [-110,68; -18,01] Median = -84,60 Min = -156,0; Max = 122,4 p-Wert = 0,0109	–	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24				
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,195 SD = 6,8348 Median = -2,276 Min = -5,06; Max = 7,92	n = 2 Mittelwert = 3,399 SD = 5,0998 Median = 3,399 Min = -0,21; Max = 7,01	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (% des Mittelwerts einer gesunden Vergleichsgruppe)	–	n = 12 Mittelwert = -165,29 SD = 239,073 95 %-KI = [-317,19; -13,39] Median = -131,90 Min = -587,1; Max = 357,7 p = 0,0355	–	
<i>DXA: Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline</i>				
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 4 Mittelwert = -0,30 SD = 0,283 Median = -0,30 Min = -0,5; Max = -0,1	n = 3 Mittelwert = 0,23 SD = 0,115 Median = 0,30 Min = 0,1; Max = 0,3	Schätzer = 0,50 95 %-KI = [NA; NA] p = 0,2000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Gramm, Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 994,69 SD = 342,133 Median = 939,96 Min = 315,3; Max = 1613,5 p < 0,0001	–		
<i>Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung</i>					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 137 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (2,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,0	n = 80 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,8	–		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 68 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 2 (2,9 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 2,8	n = 16 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (6,3 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 1,1	–		
Erwachsene					
<i>Transiliakale Beckenkammbiopsie</i>					
Veränderung der Osteoiddicke von Baseline bis Woche 24					
ENB-009-10 (µM)	n = 3 Mittelwert = -2,152 SD = 2,0104 Median = -1,273 Min = -4,45; Max = -0,73	n = 9 Mittelwert = -1,849 SD = 1,9285 Median = -1,437 Min = -4,91; Max = 0,84	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Osteoidvolumens von Baseline bis Woche 24					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (% des Knochen- volumens)	n = 3 Mittelwert = 0,206 SD = 3,1809 Median = -0,923 Min = -2,26; Max = 3,80	n = 9 Mittelwert = -2,179 SD = 2,1638 Median = -1,538 Min = -6,20; Max = 0,03	–	Kein Zusatznutzen
<i>DXA</i>				
Knochenmineralgehalt zur letzten Messung				
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 12 Mittelwert = 2,38 SD = 3,01 Median = 1,45 Min = -1,7; Max = 8,1	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region rechts	–	n = 6 Mittelwert = -0,29 SD = 1,27 Median = -0,60 Min = -1,8; Max = 1,4	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Gesamtfemur- region links	–	n = 3 Mittelwert = -0,27 SD = 1,89 Median = 0,40 Min = -2,4; Max = 1,2	–	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals rechts	–	n = 5 Mittelwert = -0,60 SD = 1,99 Median = -1,10 Min = -2,6; Max = 2,7	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12, T-Werte): Schenkelhals links	–	n = 5 Mittelwert = -0,86 SD = 1,50 Median = -1,40 Min = -2,3; Max = 1,6	–	Kein Zusatznutzen	
Veränderung des Knochenmineralgehalts relativ zur Baseline					
ENB-009-10 (Z-Scores, Woche 24)	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,208 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,4	n = 8 Mittelwert = 0,25 SD = 0,160 Median = 0,30 Min = 0,0; Max = 0,4	Schätzer = 0,05 95 %-KI = [-0,30; 0,40] p = 0,5273		
EmPATHY (Monat 12, T- Werte): Lenden- wirbelsäule	–	n = 9 Mittelwert = 0,54 SD = 0,19; SEM = 0,56 95 %-KI = [0,12; 0,97] p = 0,0189	–		
Anzahl beliebiger Frakturen/Pseudofrakturen zur letzten Messung					
ALX-HPP- 501 (Global)	n = 95 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 3 (3,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 4,5	n = 61 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 5 (8,2 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre = 3,1	–		
ALX-HPP- 501 (Europa)	n = 51 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 1 (2,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	n = 9 Anzahl Patienten mit Frakturen/Pseudofrakturen = 0 (0,0 % der Patienten) Anzahl Frakturen/Pseudofrakturen pro 100	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	Patientenjahre = 2,9	Patientenjahre = 0,0			
Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität					
<i>Kleinkinder</i>					
<i>BSID-III¹: Kognitive Skala</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,1 (Normbereich) SD = 3,93 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 4,41 Median = 8,0 Min = 1; Max = 19	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 5,0 SD = 4,08 Median = 6,5 Min = -1; Max = 8	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,7 SD = 3,20 Median = 1,0 Min = -4; Max = 8	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>BSID-III¹: Feinmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 8,2 (Normbereich) SD = 3,12 Median = 8,0 Min = 1; Max = 13	–	Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 7,2 (Normbereich) SD = 3,70 Median = 8,0 Min = 1; Max = 15	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 4,5 SD = 4,93 Median = 4,5 Min = -1; Max = 10	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 0,7 SD = 3,17 Median = 0,0 Min = -6; Max = 9	–		
<i>BSID-III¹: Grobmotorik</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Mittelwert = 3,7 SD = 2,83 Median = 3,0 Min = 1; Max = 8		Nicht quantifizierbar	
ENB-010-10	–	n = 42 Mittelwert = 3,9 SD = 3,23 Median = 3,0 Min = 1; Max = 10	–		
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 4 Mittelwert = 3,0 SD = 6,06 Median = 5,5 Min = -6; Max = 7	–		
ENB-010-10	–	n = 39 Mittelwert = 1,1 SD = 3,46 Median = 0,0 Min = -6; Max = 8	–		
<i>BSID-III^l: Sozio-emotionale Entwicklung</i>					
Skalierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 12,1 (Normbereich) SD = 5,65 Median = 11,5 Min = 3; Max = 18	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-010-10	–	n = 11 Mittelwert = 9,0 (Normbereich) SD = 3,66 Median = 10,0 Min = 1; Max = 15	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 4,4 SD = 4,98 Median = 5,0 Min = -1; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 2,4 SD = 3,81 Median = 2,0 Min = -2; Max = 10	–		
<i>BSID-II^m: Alltagsfertigkeiten</i>					
Gesamtskalenwerte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 86,8 (Normbereich) SD = 20,45 Median = 86,5 Min = 41; Max = 113	–		
ENB-010-10	–	n = 10 Mittelwert = 80,1 SD = 16,73 Median = 82,5	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 50; Max = 101		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der Gesamtskalenwerte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 5 Mittelwert = 11,0 SD = 20,26 Median = 12,0 Min = -7; Max = 43	–		
ENB-010-10	–	n = 8 Mittelwert = 3,5 SD = 17,66 Median = 2,0 Min = -17; Max = 32	–		
<i>PDMS-2: Stationär^b</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,4 (Normbereich) SD = 2,00 Median = 7 Min = 5; Max = 11	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 2,94 Median = 8,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 1,4	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		SD = 1,71 Median = 1,5 Min = -2; Max = 4		Nicht quantifizierbar	
<i>PDMS-2: Fortbewegungⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 7,5 (Normbereich) SD = 2,39 Median = 7 Min = 5; Max = 12	–		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,0 (Normbereich) SD = 3,27 Median = 6,5 Min = 1; Max = 13	–		
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 3,1 SD = 2,19 Median = 2,5 Min = 0; Max = 7	–		
<i>PDMS-2: Objektmanipulationⁿ</i>					
Standardisierte Werte zur letzten Messung					
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 8 Mittelwert = 8,3 (Normbereich) SD = 0,89 Median = 8,5	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Min = 7; Max = 9		
ENB-010-10	–	n = 30 Mittelwert = 7,8 (Normbereich) SD = 2,73 Median = 7,5 Min = 1; Max = 12	–	
Veränderung der standardisierten Werte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-010-10	–	n = 16 Mittelwert = 2,0 SD = 1,41 Median = 2,0 Min = 0; Max = 5	–	
Kinder und Jugendliche				
<i>6MWT</i>				
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = -88,0 95 %-KI = -112,0; -78,0 p = 0,500	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–	
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 75,90 SD = NA Median = 75,90 Min = 75,9; Max = 75,9	n = 3 Mittelwert = 80,83 SD = 11,288 Median = 85,90 Min = 67,9; Max = 88,7	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 87,95 (Normbereich) SD = 9,735 Median = 85,15 Min = 69,0; Max = 103,5	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 113,0 SD = NA Median = 113,0 Min = 113; Max = 113	n = 3 Mittelwert = 20,3 SD = 17,47 Median = 25,0 Min = 1; Max = 35	Schätzer = –88,0 95 %-KI = –112,0; –78,0 p = 0,500	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 237,91 (größer als MCID) SD = 112,735 Median = 259,00 Min = 27,0; Max = 403,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Schnelligkeit/Geschicklichkeit^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 11,0 (Normbereich) SD = 9,90	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 11,0 Min = 4; Max = 18		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 14,18 (Normbereich) SD = 3,868 Median = 14,0 Min = 9,0; Max = 21,0	–	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 2,0 SD = 0,00 Median = 2,0 Min = 2; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 10,09 SD = 3,590 Median = 9,0 Min = 3,0; Max = 16,0 p < 0,0001	–	
<i>BOT-2: Kraft^p</i>				
Skalierte Werte zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 12,5 (Normbereich) SD = 10,61 Median = 12,5 Min = 5; Max = 20	–	
ENB-006-09/	–	n = 11	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10 (Woche 336)		Mittelwert = 15,09 (Normbereich) SD = 4,230 Median = 16,00 Min = 7,0; Max = 22,0		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der skalierten Werten von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	–	n = 2 Mittelwert = 0,5 SD = 2,12 Median = 0,5 Min = -1; Max = 2	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 11 Mittelwert = 9,09 SD = 5,049 Median = 8,00 Min = 0,0; Max = 18,0 p = 0,0001	–		
<i>HHD</i>					
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,05 (1,65) SD = 12,092 (12,374) Median = -4,05 (1,65) Min = -12,6 (-7,1); Max = 4,5 (10,4)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 26,87 (32,49) SD = 18,855 (19,655) Median = 24,1	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,0 (0,8); Max = 54,2 (65,4) p-Wert = 0,0015 (0,0005)		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,45 (-8,30) SD = 5,303 (21,355) Median = -4,45 (-8,30) Min = -8,2 (-23,4); Max = -0,7 (6,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 30,13 (35,20) SD = 22,307 (29,792) Median = 29,00 (30,50) Min = -2,8 (-1,7); Max = 75,6 (111,8) p-Wert = 0,0012 (0,0029)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der linken Hüfte von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = -15,05 (0,10) SD = 15,061 (0,990) Median = -15,05 (0,10) Min = -25,7 (-0,6); Max = -4,4 (0,8)	–		
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 10 (10) Mittelwert = 78,26 (76,98) SD = 53,942 (47,880) Median = 61,75 (58,45) Min = 19,0 (25,3); Max = 187,1 (164,6) p-Wert = 0,0013 (0,0007)	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 1 (1) Mittelwert = 6,90 (4,60) SD = NA (NA) Median = 6,90 (4,60) Min = 6,9 (4,6); Max = 6,9 (4,6)	n = 3 (3) Mittelwert = -2,53 (-0,93) SD = 7,032 (11,750) Median = -5,00 (-2,70) Min = -8,0 (-11,7); Max = 5,4 (11,6)	p-Wert = 0,5000 (1,0000)	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 8,44 (4,98) SD = 32,392 (40,260) Median = 9,7 (18,9) Min = -56,5 (-98,0); Max = 48,9 (45,2) p-Wert = 0,4079 (0,6902)	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	–	n = 2 (2) Mittelwert = 3,10 (12,55) SD = 11,031 (8,273) Median = 3,10 (12,55) Min = -4,7 (6,7); Max = 10,9 (18,4)	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 66,19 (67,91) SD = 47,285 (46,998) Median = 75,5 (61,9) Min = -34,7 (-29,3); Max = 121,8 (123,3) p-Wert = 0,0009 (0,0007)	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht	–	n = 2 (2) Mittelwert = -4,70 (-2,90) SD = 1,414 (5,091)	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
dominant)		Median = -4,70 (-2,90) Min = -5,7 (-6,5); Max = -3,7 (0,7)			
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336): links (rechts)	–	n = 11 (11) Mittelwert = 52,39 (56,96) SD = 33,497 (31,776) Median = 56,50 (55,30) Min = -18,4 (-20,2); Max = 94,6 (102,8) p-Wert = 0,0004 (0,0001)	–		
Erwachsene					
<i>6MWT</i>					
Veränderung in der zurückgelegten Distanz (m) von Baseline zur letzten Messung ^o					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -19,7 SD = 26,50 Median = -20,0 Min = -46; Max = 7	n = 9 Mittelwert = 70,3 (größer als MCID) SD = 66,36 Median = 40,0 Min = -2; Max = 182	Schätzer = 65,0 95 %-KI = 12,0; 202,0 p = 0,0182	Beträchtlich	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0229	–		
Prozentualer Anteil der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 2 Mittelwert = 79,55 SD = 12,940 Median = 79,55 Min = 70,4; Max = 88,7	n = 8 Mittelwert = 80,05 SD = 22,673 Median = 80,75 Min = 46,0; Max = 109,0	–		
Veränderung des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke (%) von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10	n = 2	n = 8	Schätzer = 14,25		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Woche 24)	Mittelwert = -6,20 SD = 3,536 Median = -6,20 Min = -8,7; Max = -3,7	Mittelwert = 11,45 SD = 11,255 Median = 7,45 Min = 0,0; Max = 32,0	95 %-KI = 3,70; 40,70 p = 0,0444	Beträchtlich
<i>HHD</i>				
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (3) Mittelwert = -1,90 (10,30) SD = 18,526 (11,348) Median = -1,90 (9,10) Min = -15,0 (-0,4); Max = 11,2 (22,2)	n = 8 (8) Mittelwert = 11,19 (9,53) SD = 5,574 (8,948) Median = 10,40 (7,25) Min = 5,9 (-3,6); Max = 19,5 (23,4)	p = 0,4000 (0,9212)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 9,53 (13,77) SD = 6,653 (13,975) Median = 6,90 (6,00) Min = 4,6 (5,4); Max = 17,1 (29,9)	n = 7 (8) Mittelwert = 7,06 (7,48) SD = 6,834 (8,907) Median = 8,30 (8,55) Min = -4,6 (-9,1); Max = 14,6 (22,6)	p = 1,0000 (0,7758)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Abduktion der Hüfte von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 3 (3) Mittelwert = 3,87 (5,53) SD = 9,860 (1,644) Median = 6,70 (4,90) Min = -7,1 (4,3); Max = 12,0 (7,4)	n = 7 (7) Mittelwert = 9,81 (13,79) SD = 10,462 (10,362) Median = 12,20 (13,60) Min = -9,9 (-3,2); Max = 20,4 (30,5)	p = 0,3833 (0,1167)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte des Griffs der Hand von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant	n = 3 (3) Mittelwert = 0,17 (6,90) SD = 12,051 (0,346)	n = 9 (9) Mittelwert = 2,56 (0,49) SD = 8,934 (9,586)	p = 0,9000 (0,4591)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(nicht dominant)	Median = 0,00 (6,70) Min = -11,8 (6,7); Max = 12,3 (7,3)	Median = 0,00 (0,00) Min = -9,1 (-16,2); Max = 17,6 (14,1)		Beträchtlich
EmPATHY Veränderung der Griffkraft (kg): dominante (nicht dominante) Hand	–	n = 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0464 (0,8613)	–	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Extension des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (2) Mittelwert = 4,85 (9,15) SD = 4,738 (7,000) Median = 4,85 (9,15) Min = 1,5 (4,2); Max = 8,2 (14,1)	n = 8 (8) Mittelwert = 10,04 (6,16) SD = 16,082 (11,368) Median = 10,50 (8,80) Min = -15,3 (-15,3); Max = 31,9 (20,6)	p = 0,7111 (0,8889)	
Veränderung des prozentualen Anteils der vorhergesagten normalen Werte der Flexion des Knies von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24): dominant (nicht dominant)	n = 2 (1) Mittelwert = 22,90 (8,00) SD = 7,637 (NA) Median = 22,90 (8,00) Min = 17,5 (8,0); Max = 28,3 (8,0)	n = 8 (8) Mittelwert = 8,41 (7,86) SD = 15,254 (16,749) Median = 11,95 (5,85) Min = -22,2 (-16,7); Max = 25,9 (30,6)	p = 0,1778 (0,8889)	
<i>4-Meter-Gehgeschwindigkeit: Gehgeschwindigkeit (m/s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0069	–	
<i>Aufstehetest: Benötigte Zeit im Aufstehetest (s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>TUG: Benötigte Zeit im TUG (s)</i>				
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 9 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0077	–	
Verringerung von Schmerzen und Behinderung				
Kinder und Jugendliche				
<i>CHAQ: Index Behinderung^q</i>				Beträchtlich
Index Behinderung zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 0,0729 SD = 0,17237 Median = 0,0000 Min = 0,000; Max = 0,500	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = 0,29 SD = 0,39 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = 0,13 SD = 0,16 Median = 0,07 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,4997	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 0,33 SD = 0,38 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,13	n = 3 Mittelwert = 0,17 SD = 0,19 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 0,38	p = 0,6940	
Veränderung des Index Behinderung von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = –0,8646 (größer als MCID) SD = 0,59223	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Median = -0,9375 Min = -1,750; Max = 0,000 p = 0,0004		Beträchtlich	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 57 Mittelwert = -0,10 SD = 0,56 Median = 0,13 Min = 0,00; Max = 1,75	n = 6 Mittelwert = -0,63 (größer als MCID) SD = 0,69 Median = -0,44 Min = -2,00; Max = -0,13	p = 0,0078		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 57 Mittelwert = -0,06 SD = 0,56 Median = 0,00 Min = -2,00; Max = 1,00	n = 3 Mittelwert = -0,29 (größer als MCID) SD = 0,19 Median = -0,25 Min = -0,50; Max = -0,13	p = 0,0719		
<i>CHAQ: Index Schmerzen/Unbehagen'</i>					
Index Schmerzen/Unbehagen zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 2,67 SD = 6,387 Median = 0,00 Min = 0,0; Max = 22,0	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,23 SD = 0,41 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	n = 6 Mittelwert = 0,27 SD = 0,23 Median = 0,25 Min = 0,00; Max = 0,60	p = 0,1648		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,21	n = 3 Mittelwert = 0,17	p = 0,5794		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	SD = 0,45 Median = 0,00 Min = 0,00; Max = 1,80	SD = 0,21 Median = 0,10 Min = 0,0; Max = 0,40		Beträchtlich	
Veränderung des Index Schmerzen/Unbehagen von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = -19,58 SD = 26,926 Median = -16,50 Min = -72,0; Max = 22,0 p = 0,0285	–		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 54 Mittelwert = 0,06 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,90; Max = 1,50	n = 6 Mittelwert = -1,00 SD = 0,63 Median = -1,30 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,0031		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 25 Mittelwert = 0,07 SD = 0,32 Median = 0,00 Min = -0,40; Max = 1,50	n = 3 Mittelwert = -0,93 SD = 0,90 Median = -1,40 Min = -1,50; Max = 0,10	p = 0,1520		
<i>POSNA PODCI – Fremdbbericht durch Eltern/Vormund: Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 50,0 (Normbereich) SD = 10,18 Median = 56,0 Min = 26; Max = 57	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 23,8 (größer als MCID) SD = 14,84 Median = 28,0 Min = -1; Max = 47 p = 0,0002	–	Beträchtlich	
<i>POSNA PODCI – Fremdbericht durch Eltern/Vormund: Glücksscore^s</i>					
Glücksscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 53,6 (Normbereich) SD = 13,45 Median = 60,0 Min = 13; Max = 60	–		
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 4,0 SD = 18,62 Median = 7,5 Min = -44; Max = 31 p = 0,4723	–		
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Globaler Funktionsscore^s</i>					
Globaler Funktionsscore zur letzten Messung					
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 52,8 (Normbereich) SD = 6,94	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 55,5 Min = 35; Max = 57		Beträchtlich
Veränderung des globalen Funktionsscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 8,0 SD = 24,64 Median = 5,0 Min = -15; Max = 34 p = 0,6305	–	
<i>POSNA PODCI – Selbstbericht (Patienten über 10 Jahre): Glücksscore^s</i>				
Glücksscore zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 12 Mittelwert = 58,3 (Normbereich) SD = 2,80 Median = 60,0 Min = 52; Max = 60	–	
Veränderung des Glücksscores von Baseline zur letzten Messung				
ENB-006-09/ ENB-008-10 (Woche 336)	–	n = 3 Mittelwert = 6,3 SD = 2,89 Median = 8,0 Min = 3; Max = 8 p = 0,0628	–	
<i>LEFS^t: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 25,0 (größer als MCID) SD = NA	n = 3 Mittelwert = 5,7 SD = 5,13	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Median = 7,0 Min = 0; Max = 10			
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -7,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 4,93 Median = 3,0 Min = -5; Max = 4	p = 0,5000		
<i>BPI-SF^u: Veränderung der Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -9,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 6,00 Median = 0,0 Min = -6; Max = 6	p = 0,5000		
Erwachsene					
<i>LEFSⁱ: Veränderung des Gesamtwertes von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -1,0 SD = 5,29 Median = 1,0 Min = -7; Max = 3	n = 10 Mittelwert = 10,0 (größer als MCID) SD = 18,31 Median = 5,0 Min = -15; Max = 40	p = 0,3000	Kein Zusatznutzen	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 12 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0033	–		
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10	n = 3	n = 9	p = 0,6455		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
(Woche 24)	Mittelwert = -3,0 SD = 6,93 Median = 1,0 Min = -11; Max = 1	Mittelwert = -5,7 SD = 6,36 Median = -3,0 Min = -17; Max = 2		Kein Zusatznutzen	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = 0,17 SD = 1,75 Median = 0,50 Min = -4,75; Max = 3,00	n = 17 Mittelwert = -0,31 SD = 1,40 Median = 0,00 Min = -3,25; Max = 2,25	p = 0,1762		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,55 SD = 1,35 Median = 0,75 Min = -3,25; Max = 2,50	–	–		
<i>BPI-SF^u: Veränderung von Behinderung durch Schmerzen von Baseline zur letzten Messung</i>					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 3 Mittelwert = -7,3 SD = 10,21 Median = -3,0 Min = -19; Max = 0	n = 9 Mittelwert = -18,6 SD = 16,19 Median = -10,0 Min = -46; Max = 3	p = 0,2864		
ALX-HPP-501 (Global)	n = 34 Mittelwert = -0,10 SD = 1,89 Median = -0,07 Min = -4,57; Max = 4,00	n = 17 Mittelwert = -1,02 SD = 2,58 Median = -1,00 Min = -5,14; Max = 3,86	p = 0,1649		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 16 Mittelwert = 0,41	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 1,66 Median = 0,43 Min = -2,00; Max = 4,00			
<i>HAQ-DP: Veränderung von Behinderung von Baseline zur letzten Messung</i>				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = -0,11 SD = 0,39 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 1,00	n = 16 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = -0,14 Min = -0,86; Max = 0,86	p = 0,6997	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = -0,13 SD = 0,43 Median = 0,00 Min = -1,14; Max = 0,29	–	–	
Verbesserung des Wachstums				
<i>Kleinkinder</i>				
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>				
Körpergröße zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -3,09 SD = 2,578 Median = -2,77 Min = -7,8; Max = -0,2	–	Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,9 SD = 2,30 Median = -2,5	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Min = -12; Max = 1		Nicht quantifizierbar
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,88 SD = 2,322 Median = -2,52 Min = -12,3; Max = 0,7	–	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,15 SD = 2,405 Median = 1,93 Min = -3,2; Max = 4,6	–	
ENB-010-10	–	n = 66 Mittelwert = 0,4 SD = 1,40 Median = 0,5 Min = -4; Max = 4	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 76 Mittelwert = 0,51 SD = 1,569 Median = 0,52 Min = -4,1; Max = 4,6 p = 0,0055	–	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -1,42	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		SD = 1,208 Median = -1,28 Min = -3,4; Max = 0,2		Nicht quantifizierbar
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = -2,4 SD = 2,92 Median = -2,0 Min = -20; Max = 1	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte Analyse)	–	n = 78 Mittelwert = -2,29 SD = 2,778 Median = -1,80 Min = -19,9; Max = 1,4	–	
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 2,12 SD = 2,532 Median = 2,43 Min = -2,9; Max = 5,2	–	
ENB-010-10	–	n = 67 Mittelwert = 0,8 SD = 2,03 Median = 1,0 Min = -5; Max = 6	–	
ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10 (gepoolte	–	n = 77 Mittelwert = 1,00 SD = 2,132	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Analyse)		Median = 1,02 Min = -5,2; Max = 6,1 p < 0,0001		Nicht quantifizierbar
<i>BMI (Z-Scores)</i>				
BMI zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = 1,25 SD = 3,066 Median = 0,50 Min = -2,0; Max = 9,3	–	
ENB-010-10	–	n = 68 Mittelwert = 1,8 SD = 2,64 Median = 1,3 Min = -3; Max = 8	–	
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung				
ENB-002-08/ ENB-003-08	–	n = 10 Mittelwert = -7,99 SD = 9,273 Median = -5,77 Min = -30,0; Max = 4,4	–	
ENB-010-10	–	n = 65 Mittelwert = -3,2 SD = 5,63 Median = -1,5 Min = -26; Max = 7	–	
<i>Kinder und Jugendliche</i>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Körpergröße (Z-Scores)</i>				
Körpergröße zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -2,4 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -1,5 SD = 1,49 Median = -1,1 Min = -3; Max = -0	–	Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = -0,98 SD = 1,573 Median = -0,69 Min; Max = (-5,4; 0,4) 95 %-KI = [-1,98; 0,02]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,58 SD = 1,44 Median = -0,47 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 53 Mittelwert = -2,49 SD = 2,13 Median = -2,42 Min = -9,65; Max = 0,96	p < 0,0001	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = -0,55 SD = 1,48 Median = -0,08 Min = -3,60; Max = 3,06	n = 6 Mittelwert = -1,26 SD = 2,53 Median = -0,34 Min = -4,97; Max = 0,96	p = 0,8402	
Veränderung der Körpergröße von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,0 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,05	p = 1,0000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		Median = 0,1 Min = -0; Max = 0		Nicht quantifizierbar
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,83 SD = 0,614 Median = 0,83 Min = -0,2; Max = 1,9 95 %-KI = [0,44; 1,22] p = 0,0007	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,08 SD = 0,64 Median = 0,05 Min = -2,56; Max = 2,71	n = 53 Mittelwert = -0,05 SD = 1,26 Median = 0,13 Min = -4,53; Max = 2,62	p = 0,8059	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 35 Mittelwert = 0,13 SD = 0,34 Median = 0,12 Min = -0,83; Max = 1,00	n = 6 Mittelwert = -0,02 SD = 1,16 Median = 0,27 Min = -1,89; Max = 1,47	p = 0,6341	
<i>Körpergewicht (Z-Scores)</i>				
Körpergewicht zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,8 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,0 SD = 0,69 Median = 0,4 Min = -1; Max = 0	–	
ENB-006-09/	–	n = 12	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ENB-008-10		Mittelwert = -0,29 SD = 1,955 Median = -0,15 Min = -5,4; Max = 2,7 95 %-KI = [-1,53; 0,95]		Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = -0,16 SD = 1,38 Median = -0,16 Min = -4,01; Max = 2,74	n = 60 Mittelwert = -1,89 SD = 2,05 Median = -1,59 Min = -7,81; Max = 1,71	p < 0,0001		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,41 SD = 1,41 Median = -0,49 Min = -4,01; Max = 2,73	n = 13 Mittelwert = -1,97 SD = 2,66 Median = -1,76 Min = -6,78; Max = 1,38	p = 0,0811		
Veränderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Messung					
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,38 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000		
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 1,41 SD = 0,964 Median = 1,14 Min = 0,3; Max = 3,4 95 %-KI = [0,80; 2,02]	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
		p = 0,0004		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Global)	n = 78 Mittelwert = 0,04 SD = 0,49 Median = 0,01 Min = -1,70; Max = 2,36	n = 60 Mittelwert = -0,63 SD = 1,78 Median = -0,15 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,1447	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,08 SD = 0,44 Median = -0,06 Min = -1,70; Max = 0,78	n = 13 Mittelwert = -1,52 SD = 2,26 Median = -2,23 Min = -4,70; Max = 3,05	p = 0,0465	
<i>BMI (Z-Scores)</i>				
BMI zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = 0,6 SD = NA	n = 3 Mittelwert = 0,7 SD = 1,22 Median = 1,0 Min = -1; Max = 2	–	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,30 SD = 1,207 Median = 0,30 Min = -1,6; Max = 2,6 95 %-KI = [-0,47; 1,07]	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = 0,27 SD = 1,06	n = 54 Mittelwert = -0,14 SD = 1,49	p = 0,2175	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 0,30 Min = -2,38; Max = 2,74	Median = -0,06 Min = -3,81; Max = 2,22		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,02 SD = 1,08 Median = 0,06 Min = -2,38; Max = 2,34	n = 7 Mittelwert = -0,14 SD = 1,89 Median = 0,64 Min = -3,25; Max = 1,95	p = 0,6798	
Veränderung des BMI von Baseline zur letzten Messung				
ENB-009-10 (Woche 24)	n = 1 Mittelwert = -0,5 SD = NA	n = 3 Mittelwert = -0,0 SD = 0,43 Median = -0,0 Min = -0; Max = 0	p = 0,5000	
ENB-006-09/ ENB-008-10	–	n = 12 Mittelwert = 0,70 SD = 0,762 Median = 0,70 Min = -0,4; Max = 2,2 95 %-KI = [0,22; 1,19] p = 0,0086	–	
ALX-HPP-501 (Global)	n = 77 Mittelwert = -0,04 SD = 0,67 Median = -0,05 Min = -3,00; Max = 1,52	n = 54 Mittelwert = 0,04 SD = 1,44 Median = -0,15 Min = -3,01; Max = 2,98	p = 0,4187	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 34 Mittelwert = -0,26	n = 7 Mittelwert = 0,21	p = 0,1734	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 0,61 Median = -0,14 Min = -3,00; Max = 0,41	SD = 1,65 Median = 0,18 Min = -2,11; Max = 2,02		
<p>Die Ergebnisse der RCT ENB-009-10 für die Altersgruppe Erwachsene zeigen stets die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Erwachsene mit pädiatrischem Krankheitsbeginn.</p> <p>a: In der RCT ENB-009-10 wurde die Kontrollgruppe nach BSC behandelt. Für die gepoolten Überlebenszeitanalysen der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 dienten die Patienten der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf als Kontrollgruppe. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 bestand die Kontrollgruppe aus historischen Kontrollpatienten aus einer Datenbank zum natürlichen Verlauf der HPP aus dem Shriner's Kinderkrankenhaus in St. Louis, Missouri. Im Register ALX-HPP-501 bestand die Kontrollgruppe aus niemals mit AA, sondern ausschließlich mit BSC behandelten Patienten.</p> <p>b: Die Ereignisse von Interesse waren mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie und Tod.</p> <p>c: Die Ereignisse von Interesse waren CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod.</p> <p>d: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kleinkindern liegt zwischen 1,33 – 5,71 µM.</p> <p>e: Der Normbereich für Plasma-PLP bei Kleinkindern liegt zwischen 11,76 – 68,37 ng/mL. Der Normbereich für Kinder und Jugendliche (> 5 bis 18 Jahre) liegt zwischen 5,74 – 61,15 ng/mL. Der Normbereich für Erwachsene (> 18 Jahre) liegt zwischen 2,81 – 26,70 ng/mL.</p> <p>f: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Kindern liegt bei < 0,75 - 4,78 µM.</p> <p>g: Der Normbereich für Plasma-PPi bei Erwachsenen liegt bei 1,00 - 5,82 µM.</p> <p>h: Deskriptive Werte und Behandlungseffekt basieren auf imputierten Werten mittels LOCF. p-Werte der Kontrollgruppe und der AA-Gruppe basieren auf Daten ohne Imputation.</p> <p>i: Der RGI-C-Score liegt im Bereich von -3 bis +3, wobei -3 eine starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis bedeutet.</p> <p>j: Als Responder wurden Patienten gewertet, die einen RGI-C-Score von mindestens 2 erreicht hatten. Die Responderanalyse wurde für das FA-Set durchgeführt.</p> <p>k: Die RSS-Skala dient zur Einschätzung der Rachitisschwere an Handgelenken und Knien der Patienten. Die Skala geht von 0 bis 10, wobei 10 mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen ist.</p> <p>l: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.</p> <p>m: Der Mittelwert (SD) der Gesamtskalenwerte des BSID-III gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 100 (±15) Punkte.</p> <p>n: Der Mittelwert (SD) der standardisierten Werte der PDMS-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 10 (±3) Punkte.</p> <p>o: Die MCID des 6MWT beträgt für Kinder und Erwachsene 31 m und für Jugendliche 43 m. Bei Kindern und Jugendlichen wurden außerdem 84 % der normalen vorhergesagten Gehstrecke als Grenze zum Normbereichs definiert.</p> <p>p: Der Mittelwert (SD) der skalierten Werte des BOT-2 gesunder Gleichaltriger (Normwert) beträgt 15 (±5) Punkte</p> <p>q: Die Werte für den Index Behinderung des CHAQ reichen von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen. Die MCID für den Index</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Behinderung beträgt 0,13 Punkte.</p> <p>r: In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 entsprechen die Werte für den Index Schmerzen/Unbehagen des CHAQ den anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werten und liegen somit zwischen 0 und 100. Im Register ALX-HPP-501 wurden die anhand der visuellen Analogskala ermittelten Werte transformiert und reichen von 0 bis 3. Höhere Werte zeigen jeweils stärkere Schmerzen/Unbehagen an.</p> <p>s: Der Mittelwert (Normwert) der normativen Werte des POSNA PODCI beträgt 50 (SD = 10). Höhere Werte repräsentieren jeweils ein höheres Funktionsniveau. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den globalen Funktionsscore des Elternfragebogens des POSNA PODCI eine MCID von 3,8 Punkten ermittelt. Bei Kindern mit Zerebralparese wurden basierend auf einem großen Effekt (Effektgröße von 0,8) folgende MCID für den Eltern- bzw. Kinderfragebogen ermittelt: Globaler Funktionsscore: 6,0 Punkte bzw. 8,2 Punkte, Glücksscore: 15,6 Punkte bzw. 11,2 Punkte.</p> <p>t: Der Gesamtwert der LEFS reicht von 0 bis 80. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine verbesserte Funktion und ein niedriger Wert eine verschlechterte Funktion.</p> <p>u: In der Studie ENB-009-10 wurden die Punkte der einzelnen Items der jeweiligen Skala des BPI-SF addiert. Damit reichen die Werte der Skala Schmerzen von 0 bis 40 und die Werte der Skala Behinderung durch Schmerzen von 0 bis 70. Im Register ALX-HPP-501 wurde für die jeweilige BPI-SF-Skala der Mittelwert aus den Werten der einzelnen Items berechnet. Damit reichen hier die Werte beider Skalen von 0 bis 10. Ein geringerer Wert bedeutet jeweils eine geringere Schmerzbelastung bzw. Behinderung und ein höherer Wert eine höhere Schmerzbelastung bzw. Behinderung.</p> <p>v: Der HAQ-DI reicht von 0 bis 3, wobei höhere Werte eine stärkere Behinderung anzeigen.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von AA für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität aus der RCT und den weiteren Untersuchungen sind in Tabelle 1-9 dargestellt.

Atemfunktion

Für die Atemfunktion liegen im Nutzendossier Daten der in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkinder vor, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu 5 Jahre alt waren. Dabei wurden die Notwendigkeit und die Art einer respiratorischen Unterstützung sowie das beatmungsfreie Überleben, unter Berücksichtigung der Ereignisse CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung, mechanische Beatmung und Tod, und das Überleben ohne invasive Beatmung, das die Ereignisse Tod und mechanische Beatmung via Intubation oder Tracheostomie einschließt, untersucht.

Beatmungsfreies Überleben

Zur Baseline der Studie ENB-002-08 benötigten 5/11 (45,5 %) Patienten eine Unterstützung der Atmung. Ab Woche 192 der Behandlung mit AA waren alle Patienten ohne respiratorische Unterstützung. Das mediane beatmungsfreie Überleben sowie das mediane Überleben ohne invasive Beatmung konnten nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 1-9). Zur Baseline der Studie ENB-010-10 benötigten insgesamt 24/69 (34,8 %) Patienten eine Form der respiratorischen Unterstützung. Ab Woche 72 der Behandlung mit AA war über die Hälfte (9/17 Patienten, 52,9 %) der Patienten, die zur Baseline eine respiratorische Unterstützung benötigten, unabhängig von einer respiratorischen Unterstützung. Auch bei 6/13 (46,2 %) Patienten, die zur Baseline eine *invasive* mechanische Beatmung benötigten, wurde der Bedarf an respiratorischer Unterstützung im Studienverlauf reduziert.

Überleben ohne invasive Beatmung

Aufgrund von ethischen Aspekten wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet. Um dennoch einen Vergleich der AA-Behandlung mit BSC zu ermöglichen, wurden die Daten zum Überleben ohne invasive Beatmung aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gepoolt und aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter mit den Daten der Patienten aus der Studie ENB-011-10 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen (siehe Tabelle 1-9).

Unter der Behandlung mit AA benötigten nur 11/62 Patienten (17,7 %) eine invasive Beatmung oder verstarben, wohingegen 36/48 (75,0 %) der unbehandelten Patienten im Auswertungszeitraum eine invasive Beatmung benötigten oder verstarben. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der mit AA behandelten Patienten konnte nicht berechnet werden. Das mediane Überleben ohne invasive Beatmung der historischen Kontrollgruppe betrug 236,0 Tage (95 %-KI = [78,0; 300,0]). Die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, war unter der Behandlung mit AA signifikant höher als bei den historischen Kontrollpatienten ($p < 0,0001$). Nach 408 Wochen betrug die geschätzte Überlebensrate ohne invasive Beatmung für die mit AA behandelten Patienten 0,79 (95 %-KI = [0,62; 0,89]) und für die historischen Kontrollpatienten 0,25 (95 %-KI = [0,14; 0,38]). Das unter der Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AA signifikant längere Überleben ohne invasive Beatmung wurde durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Somit war unter der Behandlung mit AA die Wahrscheinlichkeit, ohne invasive Beatmung zu überleben, erheblich höher als ohne AA-Behandlung. Dieses Ergebnis erwies sich anhand von Sensitivitätsanalysen außerdem als robust. Zudem war unter der Behandlung mit AA eine Reduktion der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung zu beobachten. Dabei konnte bei der Mehrheit der mit AA behandelten Kinder eine Unabhängigkeit von respiratorischer Unterstützung und somit eine langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung von invasiver Beatmung erzielt werden. Damit lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Atemfunktion ableiten.

*Verringerung von Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentrationen*Kleinkinder

Bei den Patienten der Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 war unter der Therapie mit AA eine rapide, deutliche Reduktion der Plasma-PPI-Konzentration zu beobachten (siehe Tabelle 1-9). Im Studienverlauf wurde schließlich eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentration erreicht. Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration. Damit erwies sich AA bei diesen Patienten als biologisch wirksam und es kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei den mit AA behandelten adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 war nach 24 Wochen Behandlung eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentrationen zu verzeichnen, während in der ausschließlich nach BSC behandelten Kontrollgruppe die Werte zum selben Zeitpunkt erhöht waren (siehe Tabelle 1-9). Der Unterschied in der Reduktion der Plasma-PPI-Konzentrationen zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 24 Wochen war statistisch nicht signifikant. In der kombinierten AA-Behandlungsgruppe war auch die Plasma-PLP-Konzentration bereits nach 6 Wochen Behandlung signifikant reduziert ($p = 0,0072$), während in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe keine bedeutsamen Änderungen der Plasma-PLP-Konzentrationen zu beobachten waren ($p = 0,9498$). Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 24 erzielt, wobei auch hier der Unterschied in der Reduktion der Plasma-PLP-Konzentration zwischen den Gruppen nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte (siehe Tabelle 1-9).

Bei den in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 untersuchten Kindern und Jugendlichen war bereits nach 6 Wochen Behandlung mit AA eine signifikante Reduktion der Plasma-PPI- und Plasma-PLP-Konzentration zu beobachten. Auch hier wurde im Behandlungsverlauf eine Normalisierung der Plasma-PPI-Konzentration erzielt (siehe Tabelle 1-9).

Diese Ergebnisse sprechen für die rapide biologische Wirksamkeit von AA und bedeuten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPI- und PLP-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierErwachsene

In der RCT ENB-009-10 war sowohl die Plasma-PPi- als auch die Plasma-PLP-Konzentration bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn nach 24 Wochen Behandlung mit AA signifikant stärker im Vergleich zur Baseline reduziert als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,0364$) (siehe Tabelle 1-9). Dabei lagen nach 24 Wochen die Plasma-PPi-Konzentrationen beider Gruppen im Normbereich, während die Plasma-PLP-Konzentrationen beider Gruppen weiterhin oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs lagen.

Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurde die biologische Wirksamkeit von AA anhand der Plasma-PLP-Konzentration bestimmt. Dabei wurde unter der Therapie mit AA ebenfalls eine rapide, anhaltende Reduktion bis zur Normalisierung der Plasma-PLP-Konzentration beobachtet (siehe Tabelle 1-9). Somit wurde die rapide biologische Wirksamkeit von AA bei Erwachsenen bestätigt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für den Endpunkt Verringerung von Plasma-PPi- und PLP-Konzentrationen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor.

*Verbesserung der Knochenmineralisierung*Kleinkinder

Der Schweregrad der Rachitis wurde bei den in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 untersuchten Kleinkindern anhand der RGI-C-Skala sowie anhand des Rickerts Severity Score (RSS) gemessen.

Bei den Kleinkindern der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigte sich bereits in Woche 12 der Behandlung mit AA eine signifikante Verbesserung der Rachitis-Schwere anhand der RGI-C-Scores ($p = 0,0313$). Zur letzten Messung betrug der RGI-C-Score im Durchschnitt 2,30 ($SD = 0,43$, Median = 2,00) und spiegelte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wider ($p = 0,0020$) (siehe Tabelle 1-9). Ab Woche 192 der Behandlung mit AA wiesen alle Patienten (100 %) einen RGI-C-Score von mindestens 2 auf, was für eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis steht, und waren damit Responder. Auch anhand der RSS-Werte wurden im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt. So hatten sich die RSS-Scores zum Zeitpunkt der letzten Messung von einem mittleren Baseline-Wert von 8,25 ($SD = 1,74$, Median = 8,25) um durchschnittlich -6,05 ($SD = 2,27$, Median = -6,25) Punkte statistisch signifikant verbessert ($p = 0,0020$). Damit war unter der Behandlung mit AA eine deutliche Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis, häufig auch eine Normalisierung des radiologischen Befundes, zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Kindern der Studie ENB-010-10 erzielt. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag der Mittelwert der beobachteten RGI-C-Scores bei 1,83 ($SD = 1,31$, Median = 2,33) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Rachitis an ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 1-9). Dies entspricht einer deutlichen Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung wiesen 73,1 % der Patienten einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RGI-C-Score von mindestens 2 auf und waren damit Responder. Bei einigen Patienten wurden sogar RGI-C-Scores von 3 und damit eine fast komplette oder komplette Rückbildung der mit HPP assoziierten Rachitis beobachtet. Auch anhand der RSS-Werte zeigte sich eine signifikante, über die Zeit stabile Verbesserung der Rachitis. Zum Zeitpunkt der letzten Messung war eine signifikante Reduktion der RSS-Werte im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich -3,07 (SD = 3,62, Median = -2,50) und damit eine signifikante Verbesserung der Rachitis zu verzeichnen ($p < 0,0001$).

Anhand des hohen Patientenanteils mit einer deutlichen Rückbildung der Rachitis bis hin zu einer kompletten Rückbildung der Rachitis unter der Therapie mit AA sowie anhand der statistisch signifikanten Verbesserungen der Rachitis im Vergleich zur Baseline zeigte sich unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender, die Knochen betreffender Symptome. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Kleinkinder abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Bei den in der Studie ENB-006-09/008-10 untersuchten Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde der Schweregrad der Rachitis ebenfalls anhand der RGI-C-Skala und der RSS bewertet. Außerdem wurde die Knochenmineralisierung anhand von transiliakalen Beckenkammbiopsien sowie Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) beurteilt. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurde die Knochenmineralisierung anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Auch bei den adoleszenten Patienten der Studie ENB-009-10 wurden DXA-Messungen und transiliakale Beckenkammbiopsien sowie Beurteilungen der Rachitis mittels RGI-C und RSS vorgenommen. Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch stark eingeschränkt.

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 konnten signifikante Verbesserungen der Schwere der Rachitis im gesamten Studienverlauf ab Woche 6 der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachtet werden. In Woche 336 der Behandlung mit AA war bei allen Patienten eine deutliche oder fast vollständige bzw. vollständige Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis zu sehen. Damit waren alle Patienten (100,0 %) Responder (siehe Tabelle 1-9). Die unter der Behandlung mit AA anhand der RGI-C-Scores beobachteten Verbesserungen waren zudem signifikant größer als im historischen Krankheitsverlauf (alle $p \leq 0,0015$). Auch der Anteil an Respondern (RGI-C-Score von mindestens 2) war in den Wochen 24 und 96 bei den mit AA behandelten Patienten signifikant größer als bei den historischen Kontrollpatienten ($p = 0,0010$ und $p = 0,0011$).

Auch zu allen Zeitpunkten, zu denen die Rachitis-Schwere mittels RSS beurteilt wurde (Woche 24, 48 und 96), wurden in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline im Mittel signifikante Verbesserungen der Rachitis festgestellt, während in der historischen Kontrollgruppe nur kleine Veränderungen der RSS-Scores zu beobachten waren. Dabei waren die RSS-Werte der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant stärker reduziert als die RSS-Werte der historischen Kontrollen (alle $p \leq 0,0070$) (siehe Tabelle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1-9). Damit zeigte sich in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im Hinblick auf die Verbesserung der Rachitis eine Überlegenheit der Behandlung mit AA gegenüber dem historischen Krankheitsverlauf.

Auch anhand der transiliakalen Beckenkammbiopsien waren bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 signifikante Verbesserungen der Knochenmineralisierung, beispielsweise durch eine Reduktion von Osteoiddicke und Osteoidvolumen, zu beobachten ($p = 0,0109$ und $p = 0,0355$). Der mittels DXA ermittelte Knochenmineralgehalt nahm im Verlauf der Behandlung mit AA im Mittel ebenfalls fast kontinuierlich zu. Die bis zum Ende der Studie in Woche 336 durchschnittliche im Vergleich zur Baseline erreichte Verbesserung des Knochenmineralgehalts war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 1-9).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wies unter den mit AA behandelten Patienten ein numerisch größerer Anteil an Patienten Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dennoch traten im Nachbeobachtungszeitraum bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 1,1 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,8 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 1-9).

Anhand der deutlichen in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung, die statistisch signifikant größer waren als in der historischen Kontrollgruppe und bis zu einer vollständigen Rückbildung der mit der HPP assoziierten Rachitis reichten, zeigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit AA eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der HPP, sodass für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet wird. Diese Einschätzung wird durch die geringere Anzahl an Patienten mit Frakturen und Pseudofrakturen bei den mit AA behandelten Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten unterstützt.

Erwachsene

Die Knochenmineralisierung wurde bei den erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 anhand von DXA-Messungen und transiliakalen Beckenkammbiopsien und bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 im Alter von mindestens 18 Jahren anhand der Art und Häufigkeit von Frakturen beurteilt. Bei den erwachsenen Patienten der Studie EmPATHY wurden zur Bewertung der Knochenmineralisierung ebenfalls DXA-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der Studie ENB-009-10 anhand der Veränderungen der Osteoiddicke und des Osteoidvolumens zwar ein Trend der Verbesserung der Knochenmineralisierung unter der Therapie mit AA (siehe Tabelle 1-9). Die Unterschiede in der Verbesserung der Knochenmineralisierung im Vergleich zur Kontrollgruppe (BSC) waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den erwachsenen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die mit AA behandelten Patienten numerisch häufiger von Frakturen/Pseudofrakturen in der Krankheitsgeschichte betroffen als die ausschließlich nach BSC behandelten Patienten. Dabei traten auch hier bei den europäischen mit AA behandelten Patienten mit 0 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre im Nachbeobachtungszeitraum numerisch weniger Frakturen und Pseudofrakturen auf als bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten mit 2,9 Frakturen/Pseudofrakturen pro 100 Patientenjahre (siehe Tabelle 1-9).

In der Studie EmPATHY zeigte sich zur Baseline bei den Patienten anhand der DXA-Messungen des linken Schenkelhalses eine Osteopenie. Unter der Behandlung mit AA konnte im Laufe der Studie EmPATHY eine anhaltende Normalisierung der Knochenmineraldichte des linken Schenkelhalses erreicht werden. Für die Lendenwirbelsäule, die linke und rechte Gesamtfemurregion sowie den rechten Schenkelhals war die Knochenmineraldichte bereits zur Baseline im Normbereich und blieb unter der Behandlung mit AA im Laufe der Studie EmPATHY auch weiterhin im Normbereich (siehe Tabelle 1-9).

Trotz der unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC kein Zusatznutzen von AA für den Endpunkt Verbesserung der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen abgeleitet werden.

*Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität*Kleinkinder

Die kognitiven sowie grob- und feinmotorischen Fähigkeiten der pädiatrischen Patienten wurden in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 mittels Bayley Scales of Infant Development III (BSID-III), Peabody Developmental Motor Scales 2nd Edition (PDMS-2) und Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) beurteilt. Dabei wurde bei Patienten im Alter von bis zu 42 Monaten der BSID-III, bei Patienten im Alter zwischen 43 und 71 Monaten die PDMS-2 und ab einem Alter von 72 Monaten der BOT-2 eingesetzt. In beiden Studien zeigten die Patienten zur Baseline, d.h. vor Beginn der Behandlung mit AA anhand der skalierten und der Gesamtskalenwerte im BSID-III deutliche Beeinträchtigungen vor allem in den Bereichen kognitive Fähigkeiten, Fein- und Grobmotorik sowie Alltagsfertigkeiten.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 lagen die Werte der kognitiven Skala des BSID-III zum Zeitpunkt der letzten Messung unter der Behandlung mit AA mit einem mittleren skalierten Wert von 8,1 (SD = 3,9, Median = 8,5) im Normbereich der gesunden Normstichprobe von 10 ± 3 Punkten (siehe Tabelle 1-9). Auch im Hinblick auf die feinmotorischen Fähigkeiten war im Behandlungsverlauf mit einem durchschnittlichen skalierten Wert von 8,2 (SD = 3,1, Median = 8,0) bis zur letzten Messung eine Normalisierung der Feinmotorik zu beobachten. Auf der Skala Alltagsfertigkeiten erreichten die Patienten bis zur letzten Messung mit einem mittleren Gesamtskalenwert von 86,8 (SD = 20,5, Median = 86,5) ebenfalls den Normbereich von 100 ± 15 Punkten. Anhand der PDMS-2 wurden unter der Behandlung mit AA ebenfalls Verbesserungen der motorischen Funktionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Kinder, insbesondere in den Bereichen Gleichgewicht, Fortbewegung (Krabbeln, Gehen, Rennen, Hüpfen, Springen) und Objektmanipulation (Bälle fangen, werfen und treten) beobachtet. Mit durchschnittlichen standardisierten Werten von 7,4 (SD = 2,0, Median = 7,0), 7,5 (SD = 2,4, Median = 7,0) und 8,3 (SD = 0,9, Median = 8,5) erreichten auch hier die Patienten zur letzten Messung den Normbereich von 10 ± 3 Punkten und damit das Niveau gesunder gleichaltriger Kinder. Auch anhand des BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war ebenfalls bei einigen Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen.

Im Verlauf der AA-Behandlung in der Studie ENB-010-10 zeigten sich insbesondere Verbesserungen der Fein- und Grobmotorik der Patienten, vor allem anhand der von den Patienten erreichten Altersäquivalente der fein- und der grobmotorischen BSID-III-Skala. Anhand der PDMS-2 zeigten die Patienten bei allen drei durchgeführten Subtests (stationär, Fortbewegung, Objektmanipulation) mit mittleren standardisierten Werten von 8,3 (SD = 2,9, Median = 8,5), 7,0 (SD = 3,3, Median = 6,5) und 7,8 (SD = 2,7, Median = 7,5) zur letzten Post-Baseline-Messung motorische Fähigkeiten im Normbereich gesunder Gleichaltriger (10 ± 3 Punkte) (siehe Tabelle 1-9). Auch im BOT-2 waren unter der Behandlung mit AA Stabilisierungen und Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten zu beobachten. Dabei war bei einigen Patienten sogar eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder zu verzeichnen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Patienten bereits eine motorische Verbesserung beim vorausgegangenen BSID-III und PDMS-2 gezeigt hatten, so dass hier die Stabilisierung nach einer stattgehabten Verbesserung erfolgte.

Damit waren unter der Behandlung mit AA bei den zur Baseline deutlich beeinträchtigten Patienten ausschließlich positive Entwicklungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten zu verzeichnen. Dabei erreichten in den beiden Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 einige Patienten eine Verbesserung bis in den Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit AA bei Kleinkindern eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome der HPP und es wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet.

Kinder und Jugendliche

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurden in den Studien ENB-009-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 mittels der im 6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) zurückgelegten Gehstrecke und mithilfe des BOT-2 (Grobmotorik) erfasst. Zur Beurteilung der Muskelkraft wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ENB-009-10 jedoch stark eingeschränkt und Vergleiche der Behandlung mit AA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC waren nicht möglich (siehe Tabelle 1-9).

Zur Baseline konnten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 im 6MWT im Durchschnitt 59,1 % (SD = 15,0 %, Median = 61,0 %) der Strecke gehen, die gesunde Kinder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichen Alters und Geschlechts zurücklegen, und zeigten somit Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit. Zu allen Messzeitpunkten waren unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen sowohl der zurückgelegten Gehstrecke als auch des prozentualen Anteils der normalen vorhergesagten Gehstrecke zu beobachten. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA lagen diese Verbesserungen deutlich über der für Kinder bzw. Jugendliche mit HPP definierten minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 31 m bzw. 43 m und waren somit klinisch relevant. Nach 24 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich eine Gehfähigkeit, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprach (siehe Tabelle 1-9). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Subgruppe der adoleszenten Patienten erzielt. Auch hier war bereits nach 12 Wochen AA-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit um mehr als die für jugendliche HPP-Patienten definierte MCID von 43 m zu verzeichnen.

Zur Baseline wiesen die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 auch bei der Durchführung des BOT-2 in den Bereichen Schnelligkeit/Geschicklichkeit und Kraft deutliche Defizite auf. Bereits nach 12 Wochen Behandlung mit AA waren in beiden Bereichen signifikante Verbesserungen der Fähigkeiten zu beobachten. Am Ende der Studie nach 336 Wochen AA-Behandlung erreichten die Patienten schließlich im Durchschnitt grobmotorische Fähigkeiten, die dem Niveau gesunder Gleichaltriger entsprachen (siehe Tabelle 1-9). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die Subgruppe der adoleszenten Patienten. Auch hier wurden unter der Behandlung mit AA im Durchschnitt bis zur letzten Messung grobmotorische Fähigkeiten im Normbereich erzielt. Anhand der Altersäquivalente zeigte sich zudem, dass sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten unter der Behandlung mit AA überdurchschnittlich schnell weiterentwickeln, sodass die durch die HPP bedingte Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit AA aufgeholt werden kann.

Im Hinblick auf die Muskelkraft zeigten die Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zur Baseline im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche Beeinträchtigungen der Extension, Flexion und Abduktion der Hüften sowie der Griffkraft der Hände und der Extension und Flexion der Knie. Auch hier konnten unter der Behandlung mit AA sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten signifikante Verbesserungen bis zu einer Normalisierung der Muskelkraft, insbesondere der Hüftbeuger, Hüftstrecker und Hüftabduktoren sowie der Kniebeuger und Kniestrecker, erzielt werden (siehe Tabelle 1-9).

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten Normalisierung der zur Baseline deutlich beeinträchtigten Gehfähigkeit, Grobmotorik und Muskelkraft der Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war auch bei Kindern und Jugendlichen mit HPP eine Abschwächung schwerwiegender motorischer Symptome zu verzeichnen. Daher wird für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

In der RCT ENB-009-10 wurden Verbesserungen von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität mittels 6MWT, HHD-Messungen und BOT-2 (Grobmotorik) sowie der Verwendung von Bewegungshilfen und der Notwendigkeit orthopädischer Eingriffe beurteilt. Da der BOT-2 nur für Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren validiert ist, die erwachsenen Patienten der Studie ENB-009-10 jedoch wesentlich älter waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse des BOT-2 dieser Patienten eingeschränkt. Bei den in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten wurde die Mobilität mithilfe des 6MWT, des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests, des Aufstehetests und des Timed Up and Go-Tests erhoben und die Verwendung von Bewegungshilfen wurde dokumentiert. Zur Beurteilung der Muskelkraft der Hände wurden außerdem HHD-Messungen durchgeführt.

Bei den erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zeigte sich in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA eine Verbesserung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke von durchschnittlich 70,3 m (SD = 66,4 m, Median = 40,0 m) (siehe Tabelle 1-9). Dies entsprach einer durchschnittlichen Verbesserung des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von 11,5 % (SD = 11,3 %, Median = 7,45 %). Diese Verbesserung lag außerdem deutlich über der für erwachsene HPP-Patienten definierten MCID von 31 m und war damit klinisch relevant. Gleichzeitig verringerte sich die zurückgelegte Distanz in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -19,7 m (SD = 26,5 m, Median = -20,0 m). Dies entsprach einer mittleren Reduktion des prozentualen Anteils der prognostizierten Gehstrecke von -6,2 % (SD = 3,5 %, Median = -6,2 %). Die Unterschiede zwischen der mit AA behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe waren sowohl für die Veränderung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke als auch für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke statistisch signifikant ($p = 0,0182$ und $p = 0,0444$).

Die Muskelkraft der Hüfte (Extension, Flexion, Abduktion), der Knie (Extension, Flexion) und die Griffkraft, jeweils gemessen durch HHD, war bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn zur Baseline stark beeinträchtigt. Nach 24 Wochen waren sowohl unter der Behandlung mit AA als auch in der Kontrollgruppe Verbesserungen der Muskelkraft zu beobachten (siehe Tabelle 1-9).

Insgesamt 3/9 Patienten (33,3 %) aller der in der RCT ENB-009-10 mit AA behandelten Patienten, die zu Beginn auf eine Bewegungshilfe angewiesen waren, konnten nach 24 Wochen Behandlung auf diese verzichten. In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe hingegen benötigten alle 3/3 Patienten, die zur Baseline eine Bewegungshilfe benötigten, diese auch weiterhin. Gleichzeitig mussten bei den mit AA behandelten Patienten, die zur Baseline keine orthopädischen Eingriffe benötigten, im Studienverlauf bei deutlich weniger Patienten orthopädische Eingriffe durchgeführt werden als bei den Patienten in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe (2/12 Patienten, 17 % vs. 3/6 Patienten, 50 %).

Im Lauf der Behandlung mit AA im Rahmen der Studie EmPATHY wurden bei den Patienten klinisch relevante Verbesserungen der im 6MWT zurückgelegten Strecke beobachtet, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ebenfalls größer waren als die für erwachsene HPP-Patienten definierte MCID von 31 m. Nach 12 Monaten Behandlung mit AA betrug die durchschnittliche zurückgelegte Strecke aller Patienten 311,5 m (SD = 177,1 m, Median = 300,5 m) und hatte sich damit im Vergleich zur Baseline signifikant verbessert ($p = 0,0229$) (siehe Tabelle 1-9). Anhand des 4-Meter-Gehgeschwindigkeitstests war nach 12 Monaten AA-Behandlung außerdem eine signifikante Erhöhung der Gehgeschwindigkeit zu verzeichnen ($p = 0,0069$). Zudem war die im Aufstehetstest und im Timed Up and Go (TUG)-Test benötigte Zeit jeweils statistisch signifikant kürzer als zur Baseline ($p = 0,0077$). Auch im Hinblick auf die Muskelkraft der Hände zeigte sich relativ zur Baseline insbesondere für die dominante Hand eine statistisch signifikante Steigerung der Griffkraft ($p = 0,0464$). Zur Baseline der Studie EmPATHY benötigten 8/13 Patienten (61,5 %) eine Bewegungshilfe, während nach 12 Monaten Behandlung mit AA nur noch bei 5/13 Patienten (38,5 %) die Verwendung einer Bewegungshilfe notwendig war. Dabei konnte einer der Patienten nach 12 Monaten Behandlung auf den Rollstuhl verzichten.

Die Kombination aus muskuloskelettaler und kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit ist für die Anforderungen im täglichen Leben der Patienten von hoher Bedeutung. Aufgrund der unter der Behandlung mit AA beobachteten, konsistenten und klinisch relevanten Verbesserungen der Gehfähigkeit erwachsener Patienten, die in der RCT ENB-009-10 zudem statistisch signifikant größer waren als in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe, liegt für den Endpunkt Verbesserung von mechanischer Funktion, Gang und Mobilität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen vor. Diese Einschätzung wird durch die weiteren in der Studie EmPATHY unter der Behandlung mit AA beobachteten statistisch signifikanten Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit und der Mobilität im Aufstehetstest und TUG-Test sowie der Muskelkraft der dominanten Hand unterstützt.

Verringerung von Schmerzen und Behinderung

Kinder und Jugendliche

Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen wurden in der RCT ENB-009-10 mithilfe des Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) erfasst. Außerdem wurde die Lower Extremity Function Scale (LEFS) eingesetzt, um die Behinderung der Patienten im Alltag zu beurteilen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten, die eine Schmerzmedikation benötigten, dokumentiert. In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden Schmerzen und Behinderung mithilfe des Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) und des Pediatric Outcomes Data Collection Instrument der Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA PODCI) gemessen. Bei den unter 18-jährigen im HPP-Register eingeschlossenen Patienten wurde ebenfalls der CHAQ eingesetzt.

Bei den jugendlichen Patienten der kombinierten AA-Behandlungsgruppe der RCT ENB-009-10 war mit einer mittleren Veränderung in der LEFS von 5,7 (SD = 5,13, Median = 7,0) Punkten nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten (siehe Tabelle 1-9). In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe lagen nur die Daten von einem Patienten vor, bei dem in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung des LEFS-Skalenwertes um 25 Punkte beobachtet wurde. Im Hinblick auf Schmerzen sowie die Behinderung durch Schmerzen zeigten sich unter der Behandlung mit AA bis Woche 24 anhand

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des BPI-SF keine wesentlichen Veränderungen. Bei dem Patienten der Kontrollgruppe, von dem in Woche 24 Daten zum BPI-SF vorlagen, zeigte sich jeweils eine Verschlechterung der Schmerzen sowie der Behinderung durch Schmerzen um 7 bzw. 9 Punkte. Da in der Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe jeweils nur die Daten von einem Patienten vorlagen, ist der statistische Vergleich der AA-Behandlung mit der nach BSC behandelten Kontrollgruppe wenig aussagekräftig.

Bei den Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war für den Index Behinderung des CHAQ unter der Therapie mit AA eine rapide und anhaltende, signifikante Reduktion der Werte im Vergleich zur Baseline ($p = 0,0004$) und damit eine Verbesserung der Behinderung festzustellen. Die über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg beobachteten Verbesserungen des Index Behinderung lagen zu allen Messzeitpunkten deutlich über der MCID von 0,13 Punkten und zeigen somit klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung der Patienten an. Auch für den Index Schmerzen/Unbehagen war im Behandlungsverlauf eine signifikante Reduktion der von den Patienten berichteten Schmerzen/Unbehagen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen, die sich bis zur letzten Messung zeigen ließ ($p = 0,0285$) (siehe Tabelle 1-9). Zur Baseline zeigten die Patienten zudem eine deutliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus anhand des globalen Funktionsscores des von einem Elternteil/Vormund ausgefüllten POSNA PODCI. Unter der Behandlung mit AA verbesserte sich das Funktionsniveau der Patienten signifikant ($p = 0,0002$) und erreichte schließlich das normale Niveau gesunder Gleichaltriger. Die Subgruppenanalyse für adoleszente Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Auch im Selbstbericht der Patienten über 10 Jahren waren im Laufe der AA-Behandlung Verbesserungen der globalen Funktion zu beobachten, die zwar statistisch nicht signifikant, jedoch größer als die konservative, bei Kindern mit Zerebralparese ermittelte MCID und damit klinisch relevant waren (siehe Tabelle 1-9).

Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten globalen und europäischen Patienten für den Index Behinderung des CHAQ im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zur Baseline eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Behinderung, die im Mittel größer war als die MCID von 0,13 Punkten (siehe Tabelle 1-9). Die von den mit AA behandelten, globalen Patienten berichtete Veränderung im Index Behinderung relativ zur Baseline war zudem statistisch signifikant größer als die von den nach BSC behandelten Patienten berichtete Veränderung der Behinderung ($p = 0,0078$). Auch bei den europäischen Patienten war die unter AA-Behandlung berichtete Veränderung im Index Behinderung größer als bei den nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0719$). Der mittlere Index Schmerzen/Unbehagen hatte sich zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten ebenfalls deutlich verbessert. Die bei den mit AA behandelten Patienten aus der globalen Gesamtkohorte beobachtete Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen relativ zur Baseline war zudem signifikant größer als die Veränderung bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,0031$). Auch bei den europäischen Patienten zeigte sich unter AA-Behandlung eine numerisch größere Verbesserung von Schmerzen/Unbehagen als bei den nach BSC behandelten Patienten ($p = 0,1520$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt traten unter der Behandlung mit AA in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 klinisch relevante Verbesserungen der Behinderung sowie signifikante Verbesserungen der Schmerzen ein. Außerdem war eine signifikante Verbesserung mit einer Normalisierung des Funktionsniveaus zu verzeichnen. Auch bei den jugendlichen Patienten der RCT ENB-009-10 war numerisch unter der Behandlung mit AA nach 24 Wochen eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten zu beobachten. Bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 waren die bei den mit AA behandelten Patienten beobachteten Verbesserungen von Schmerzen und Behinderung jeweils statistisch signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachteten Veränderungen.

Damit zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen mit HPP unter der Behandlung mit AA eine bedeutsame Verringerung von Schmerzen und Behinderung. Daher wird insgesamt für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Erwachsene

Schmerzen und Behinderung durch Schmerzen sowie die Behinderung der Patienten im Alltag wurden in der RCT ENB-009-10 auch bei den erwachsenen Patienten mithilfe des BPI-SF sowie der LEFS erfasst. Bei den mindestens 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden von den Patienten berichtete Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen ebenfalls anhand des BPI-SF erfasst. Die von den Patienten berichtete Behinderung wurde außerdem mithilfe des Behinderungsindex des HAQ erhoben. In der Studie EmPATHY wurde die LEFS zur Erfassung der Behinderung verwendet.

Die erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn berichteten in der RCT ENB-009-10 nach 24 Wochen Behandlung mit AA im Mittel anhand der LEFS von einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten um 10 Punkte, die größer als die MCID von 9 Punkten und somit klinisch relevant war. In der nach BSC behandelten Kontrollgruppe wurde dagegen eine leichte Verschlechterung um 1 Punkt berichtet (siehe Tabelle 1-9). Der Unterschied in der Veränderung des LEFS-Skalenwertes zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Auch im Hinblick auf Schmerzen und die Behinderung durch Schmerzen berichteten die mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt anhand des BPI-SF von numerisch größeren Verbesserungen als die Patienten der nach BSC behandelten Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant.

Bei den erwachsenen, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten relativ zur Baseline im Mittel eine leichte Verbesserung der Werte der BPI-SF-Skala Behinderung durch Schmerzen, während bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten keine bedeutsame Veränderung der Werte zu beobachten war (siehe Tabelle 1-9). Die Unterschiede in der Veränderung der BPI-SF-Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine BPI-SF-Daten vor. Bei dem mittels HAQ-DI

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ermittelten Ausmaß an Behinderung waren die Veränderungen über die Zeit und zwischen den beiden Behandlungsgruppen gering.

In der Studie EmPATHY berichteten die Patienten zur Baseline anhand der LEFS von bedeutenden funktionellen Einschränkungen im Alltag. Im Behandlungsverlauf wurden im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Behinderung erzielt (alle $p \leq 0,0099$) (siehe Tabelle 1-9). Zudem war der mittlere LEFS-Skalenwert um mehr als die MCID von 9 Punkten gestiegen, sodass unter der Behandlung mit AA klinisch bedeutsame und anhaltende Verbesserungen des Funktionsniveaus im Alltag anhand der LEFS zu verzeichnen waren.

Unter der Behandlung mit AA waren numerisch bei erwachsenen Patienten Verbesserungen insbesondere der Behinderung zu beobachten. Aufgrund der methodischen Limitationen kann für Erwachsene für den Endpunkt Verringerung von Schmerzen und Behinderung jedoch kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet werden.

Verbesserung des Wachstums

Das Wachstum wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10 sowie bei den unter 18-jährigen Patienten der RCT ENB-009-10 anhand von Körpergröße, Gewicht und BMI gemessen. Auch für die im HPP-Register ALX-HPP-501 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen diese Daten zum Wachstum vor.

Kleinkinder

Die Patienten der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wiesen zur Baseline, beurteilt anhand der Z-Scores, einen deutlichen Minderwuchs sowie ein deutliches Untergewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf. Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern lagen sowohl die durchschnittliche Körpergröße als auch das durchschnittliche Körpergewicht zu Studienbeginn deutlich unter den Normwerten einer Stichprobe gesunder Gleichaltriger.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 waren unter der Behandlung mit AA deutliche Verbesserungen des Körperwachstums sowie des Körpergewichts zu beobachten. So hatte sich der Z-Score der Körpergröße bis zur letzten Messung im Durchschnitt um 1,2 (SD = 2,4, Median = 1,9) und der Z-Score des Körpergewichts um 2,1 (SD = 2,5, Median = 2,4) verbessert (siehe Tabelle 1-9). Auch bei den in der Studie ENB-010-10 untersuchten Kindern war unter der Behandlung mit AA eine positive Entwicklung des Wachstums der Patienten zu beobachten. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung hatte sich der Z-Score der Körpergröße bzw. des Körpergewichts um durchschnittlich 0,4 (SD = 1,4, Median = 0,5) bzw. 0,8 (SD = 2,0, Median = 1,0) verbessert. In einer gepoolten Analyse der Daten zum Wachstum aus den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 zeigten sich zudem im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verbesserungen der Z-Scores der Körpergröße und des Körpergewichts ($p = 0,0055$ und $p < 0,0001$).

Bei der HPP handelt es sich um eine progressive Erkrankung, deren natürlicher Krankheitsverlauf insbesondere bei infantiler HPP von einer rapiden Verschlechterung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Zustandes der Patienten gekennzeichnet ist. Verbesserungen des Wachstums durch eine rein symptomatische Therapie nach BSC sind nicht zu erwarten. Daher sprechen die unter der Behandlung mit AA beobachteten Verbesserungen des Wachstums für eine Verringerung von Minderwuchs und Untergewicht durch die AA-Therapie und stellen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern dar.

Kinder und Jugendliche

Für die RCT ENB-009-10 lagen nach 24 Wochen aus der Gruppe der unter 18-Jährigen lediglich Daten von insgesamt 4 Patienten vor. Daher ist der statistische Vergleich der AA-Behandlung mit der Behandlung nach BSC wenig aussagekräftig.

Die Körpergröße der bei Studieneinschluss 5- bis 12-jährigen Kinder der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 lag zur Baseline fast zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Das Körpergewicht der Patienten lag zur Baseline etwa 1,5 Standardabweichungen unterhalb des durchschnittlichen normalen Körpergewichts. Bis zum Ende der Behandlung mit AA in Woche 336 verbesserte sich der Z-Score der Körpergröße relativ zur Baseline signifikant ($p = 0,0006$) auf einen mittleren Z-Score von $-0,98$ ($SD = 1,57$, Median = $-0,69$) (siehe Tabelle 1-9). Damit lag die durchschnittliche Körpergröße der Patienten am Ende der AA-Behandlung im Normbereich. Auch in der Subgruppe der adoleszenten Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 waren bis zur letzten Messung unter der Behandlung mit AA signifikante Verbesserungen des Wachstums anhand der Z-Scores der Körpergröße zu beobachten. Auch das mittlere Körpergewicht aller Patienten sowie der adoleszenten Patienten hatte sich bis zum Ende der AA-Behandlung signifikant verbessert ($p = 0,0004$ und $p = 0,0015$) und lag zum Ende der Behandlung im Normbereich.

Bei den unter 18-jährigen Patienten des HPP-Registers ALX-HPP-501 waren von der Baseline bis zur letzten Messung sowohl bei den mit AA behandelten Patienten als auch bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten nur kleine Veränderungen des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen anhand der Z-Scores für Körpergröße und -gewicht zu beobachten (siehe Tabelle 1-9).

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen signifikante Verbesserungen der Körpergröße sowie des Körpergewichts relativ zu den Normwerten gesunder Gleichaltriger. Dabei wurde bei den minderwüchsigen und untergewichtigen Patienten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 unter der Behandlung mit AA eine Normalisierung der Wachstumsparameter erzielt. Aufgrund dieser Verringerung von Minderwuchs und Untergewicht lässt sich für den Endpunkt Verbesserung des Wachstums ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zur Lebensqualität

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Kinder und Jugendliche				
<i>PedsQL: Gesamtwert^b</i>				Gering
Gesamtwert zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 81,04 SD = 16,54 Median = 83,13 Min = 33,59; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 74,88 SD = 13,61 Median = 75,86 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,3292	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,08 SD = 18,89 Median = 82,19 Min = 33,59; Max = 98,75	n = 3 Mittelwert = 75,42 SD = 16,61 Median = 78,44 Min = 57,50; Max = 90,31	p = 0,5612	
Veränderung im Gesamtwert von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,61 SD = 10,58 Median = 2,50 Min = -31,72; Max = 18,28	n = 4 Mittelwert = 9,45 (größer als MCID) SD = 18,90 Median = 15,86 Min = -17,19; Max = 23,28	p = 0,1562	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,78 SD = 11,51	n = 3 Mittelwert = 9,53 (größer als MCID) SD = 23,14	p = 0,2633	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	Median = 2,5 Min = -31,72; Max = 16,31	Median = 22,50 Min = -17,19; Max = 23,28		Gering	
<i>PedsQL: Physische Funktion</i>					
Physische Funktion zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 81,93 SD = 19,86 Median = 90,63 Min = 21,88; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 82,03 SD = 8,22 Median = 79,69 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,5760		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 82,19 SD = 18,91 Median = 90,63 Min = 34,38; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 83,33 SD = 9,55 Median = 81,25 Min = 75,00; Max = 93,75	p = 0,7712		
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = -0,16 SD = 13,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 34,37	n = 4 Mittelwert = 26,56 (größer als MCID) SD = 18,13 Median = 25,00 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0077		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -1,49 SD = 12,92 Median = 0,00 Min = -37,50; Max = 18,75	n = 3 Mittelwert = 28,12 (größer als MCID) SD = 21,88 Median = 28,12 Min = 6,25; Max = 50,00	p = 0,0281		
<i>PedsQL: Psychosoziale Funktion</i>					
Psychosoziale Funktion zur letzten Messung					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,59 SD = 16,87 Median = 85,00 Min = 33,33; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 72,50 SD = 17,02 Median = 72,50 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,2519	Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 78,17 SD = 19,69 Median = 83,33 Min = 33,33; Max = 98,33	n = 3 Mittelwert = 72,78 SD = 20,84 Median = 73,33 Min = 51,67; Max = 93,33	p = 0,5836	
Veränderung der psychosozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 0,71 SD = 11,44 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 4 Mittelwert = 3,75 SD = 20,34 Median = 9,17 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4104	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = -0,39 SD = 12,10 Median = 3,33 Min = -35,00; Max = 22,77	n = 3 Mittelwert = 3,33 SD = 24,89 Median = 13,33 Min = -25,00; Max = 21,66	p = 0,4129	
<i>PedsQL: Emotionale Funktion</i>				
Emotionale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 76,72 SD = 20,93 Median = 75,00	n = 4 Mittelwert = 78,75 SD = 21,75 Median = 82,50	p = 0,9198	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min = 15,00; Max = 100,00	Min = 50,00; Max = 100,00		Gering
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 73,10 SD = 24,29 Median = 75,00 Min = 15,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 75,00 SD = 25,00 Median = 75,00 Min = 50,00; Max = 100,00	p = 0,9742	
Veränderung der emotionalen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 1,12 SD = 16,65 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 12,50 (größer als MCID) SD = 29,01 Median = 10,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,4302	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,86 SD = 18,52 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 25,00	n = 3 Mittelwert = 15,00 (größer als MCID) SD = 35,00 Median = 15,00 Min = -20,00; Max = 50,00	p = 0,3354	
<i>PedsQL: Soziale Funktion</i>				
Soziale Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 84,48 SD = 18,18 Median = 90,00 Min = 30,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 68,75 SD = 22,13 Median = 70,00 Min = 45,00; Max = 90,00	p = 0,1146	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = 83,62 SD = 20,31	n = 3 Mittelwert = 73,33 SD = 24,66	p = 0,3926	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 85,00 Min = 30,00; Max = 100,00	Median = 85,00 Min = 45,00; Max = 90,00		Gering
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 58 Mittelwert = 0,17 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 35,00	n = 4 Mittelwert = 6,25 SD = 24,62 Median = 7,50 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,3963	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 29 Mittelwert = -0,34 SD = 12,39 Median = 0,00 Min = -40,00; Max = 20,00	n = 3 Mittelwert = 5,00 SD = 30,00 Median = 5,00 Min = -25,00; Max = 35,00	p = 0,6968	
<i>PedsQL: Schulische Funktion</i>				
Schulische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 53 Mittelwert = 80,53 SD = 18,35 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 4 Mittelwert = 70,00 SD = 17,80 Median = 65,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,2484	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 79,51 SD = 18,52 Median = 85,00 Min = 35,00; Max = 100,00	n = 3 Mittelwert = 70,00 SD = 21,79 Median = 60,00 Min = 55,00; Max = 95,00	p = 0,4280	
Veränderung der schulischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501	n = 53	n = 4	p = 0,3172	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Global)	Mittelwert = 0,35 SD = 14,74 Median = 0,00 Min = -45,00; Max = 28,33	Mittelwert = -7,50 SD = 17,08 Median = -5,00 Min = -30,00; Max = 10,00		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 27 Mittelwert = 1,23 SD = 15,62 Median = 5,00 Min = -45,00; Max = 28,33	n = 3 Mittelwert = -10,00 SD = 20,00 Median = -10,00 Min = -30,00; Max = 10,00	p = 0,2719	
Erwachsene				
<i>SF-36^c: Physischer Komponentenwert (PCS)</i>				
PCS zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,09 SD = 12,06 Median = 47,10 Min = 19,77; Max = 70,91	n = 16 Mittelwert = 44,05 SD = 11,07 Median = 46,76 Min = 25,31; Max = 58,28	p = 0,3583	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 45,02 SD = 12,29 Median = 4,87 Min = 19,77; Max = 61,42	–	–	Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 33,83 SD = 12,29 Median = 33,32 Min = 11,84; Max = 49,48	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des PCS von Baseline zur letzten Messung				Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 4,03 SD = 13,54 Median = 0,87 Min = -28,96; Max = 34,31	n = 16 Mittelwert = 7,72 SD = 14,06 Median = 8,63 Min = -18,61; Max = 34,20	p = 0,3304	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,79 SD = 12,66 Median = -0,42 Min = -15,30; Max = 33,03	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0099	–	
<i>SF-36: Mentaler Komponentenwert (MCS)</i>				
MCS zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,25 SD = 12,26 Median = 50,41 Min = 16,75; Max = 62,31	n = 16 Mittelwert = 47,32 SD = 10,38 Median = 49,21 Min = 27,94; Max = 61,44	p = 0,8105	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,58 SD = 10,31 Median = 48,58 Min = 28,37; Max = 62,19	–	–	
EmPATHY	–	n = 13	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
(Monat 12)		Mittelwert = 52,81 SD = 10,61 Median = 57,37 Min = 33,91; Max = 64,86		Nicht quantifizierbar	
Veränderung des MCS von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,44 SD = 13,01 Median = 0,36 Min = -31,99; Max = 27,09	n = 16 Mittelwert = 2,88 SD = 14,77 Median = 4,15 Min = -23,55; Max = 25,14	p = 0,4843		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,54 SD = 13,63 Median = 0,36 Min = -31,78; Max = 27,09	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 1,0000	–		
<i>SF-36: Vitalität</i>					
Vitalität zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,20 SD = 11,95 Median = 46,66 Min = 25,86; Max = 70,42	n = 17 Mittelwert = 44,91 SD = 11,22 Median = 43,69 Min = 28,83; Max = 64,48	p = 0,7351		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 44,31	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,93 Median = 40,72 Min = 25,86; Max = 70,42			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 52,31 SD = 20,27 Median = 50,00 Min = 15,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der Vitalität von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 1,83 SD = 12,73 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	n = 17 Mittelwert = 4,89 SD = 11,83 Median = 5,94 Min = -20,79; Max = 26,74	p = 0,1728	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,78 SD = 14,35 Median = 0,00 Min = -29,71; Max = 35,65	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0744	–	
<i>SF-36: Physische Funktion</i>				
Physische Funktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,01 SD = 10,44	n = 17 Mittelwert = 45,04 SD = 11,72	p = 0,3210	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	Median = 47,97 Min = 25,01; Max = 57,54		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,13 SD = 11,99 Median = 47,97 Min = 19,26; Max = 57,54	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,54 SD = 31,52 Median = 40,00 Min = 5,00; Max = 90,00	–	
Veränderung der physischen Funktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,47 SD = 13,14 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 36,36	n = 17 Mittelwert = 6,53 SD = 11,44 Median = 1,91 Min = -9,56; Max = 32,53	p = 0,5055	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 2,69 SD = 13,83 Median = 0,00 Min = -24,88; Max = 34,45	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0064	–	
<i>SF-36: Körperliche Schmerzen</i>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Körperliche Schmerzen zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,18 SD = 12,36 Median = 46,68 Min = 21,68; Max = 62,00	n = 17 Mittelwert = 43,38 SD = 10,40 Median = 42,64 Min = 25,71; Max = 62,00	p = 0,3319	Nicht quantifizierbar	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,00 SD = 11,71 Median = 42,64 Min = 26,52; Max = 62,00	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 51,69 SD = 23,82 Median = 51,00 Min = 12,00; Max = 100,00	–		
Veränderung der körperlichen Schmerzen von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,78 SD = 13,71 Median = 0,80 Min = -40,32; Max = 31,45	n = 17 Mittelwert = 7,68 SD = 14,26 Median = 4,84 Min = -15,73; Max = 40,32	p = 0,3942		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 4,33 SD = 12,52 Median = 0,00 Min = -20,16; Max = 31,45	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
EmPATHY (Monat 12)		n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0112		Nicht quantifizierbar
<i>SF-36: Allgemeine Gesundheit</i>				
Allgemeine Gesundheit zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,05 SD = 12,07 Median = 48,43 Min = 21,33; Max = 66,50	n = 17 Mittelwert = 45,49 SD = 11,69 Median = 48,43 Min = 18,95; Max = 65,07	p = 0,8242	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,53 SD = 12,49 Median = 43,68 Min = 23,71; Max = 66,50	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 47,38 SD = 17,68 Median = 47,00 Min = 20,00; Max = 72,00	–	
Veränderung der allgemeinen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,74 SD = 13,21 Median = 0,00 Min = -24,73; Max = 34,23	n = 17 Mittelwert = 7,44 SD = 13,18 Median = 7,13 Min = -18,07; Max = 36,61	p = 0,1751	
ALX-HPP-501	n = 19	–	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(Europa)	Mittelwert = 3,18 SD = 12,31 Median = 0,00 Min = -17,59; Max = 34,23			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1062	–	
<i>SF-36: Physische Rollenfunktion</i>				
Physische Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,39 SD = 11,08 Median = 48,17 Min = 25,72; Max = 57,16	n = 16 Mittelwert = 43,26 SD = 11,31 Median = 44,81 Min = 23,47; Max = 57,16	p = 0,2606	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 43,57 SD = 11,63 Median = 43,68 Min = 25,72; Max = 57,16	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 46,15 SD = 48,78 Median = 25,00 Min = 0,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der physischen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 2,53	n = 16 Mittelwert = 5,05	p = 0,7599	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 12,81 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 29,20	SD = 14,03 Median = 1,12 Min = -13,47; Max = 35,93		Nicht quantifizierbar
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 0,35 SD = 12,93 Median = 0,00 Min = -20,21; Max = 26,95	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,2207	–	
<i>SF-36: Emotionale Rollenfunktion</i>				
Emotionale Rollenfunktion zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 46,62 SD = 12,44 Median = 56,17 Min = 14,39; Max = 56,17	n = 16 Mittelwert = 45,29 SD = 12,25 Median = 49,20 Min = 21,35; Max = 56,17	p = 0,4709	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 46,82 SD = 11,72 Median = 49,20 Min = 14,39; Max = 56,17	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 69,23 SD = 44,02 Median = 100,00	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
		Min = 0,00; Max = 100,00		Nicht quantifizierbar	
Veränderung der emotionalen Rollenfunktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,63 SD = 14,51 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	n = 16 Mittelwert = 2,18 SD = 20,38 Median = 1,74 Min = -34,82; Max = 38,30	p = 0,6217		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,28 SD = 15,58 Median = 0,00 Min = -41,78; Max = 31,34	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,9153	–		
<i>SF-36: Soziale Funktion</i>					
Soziale Funktion zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 48,34 SD = 10,36 Median = 52,33 Min = 22,25; Max = 57,34	n = 17 Mittelwert = 46,72 SD = 11,19 Median = 47,31 Min = 27,26; Max = 57,34	p = 0,6149		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 48,10 SD = 9,49 Median = 47,31 Min = 32,27; Max = 57,34	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
EmPATHY (Monat 12)	–	Mittelwert = 79,81 SD = 22,56 Median = 87,50 Min = 37,50; Max = 100,00	–	Nicht quantifizierbar	
Veränderung der sozialen Funktion von Baseline zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 3,73 SD = 11,99 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	n = 17 Mittelwert = 10,32 SD = 12,08 Median = 5,02 Min = 0,00; Max = 40,11	p = 0,0633		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 3,96 SD = 13,22 Median = 0,00 Min = -20,05; Max = 30,08	–	–		
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,1361	–		
<i>SF-36: Mentale Gesundheit</i>					
Mentale Gesundheit zur letzten Messung					
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 47,58 SD = 11,76 Median = 50,87 Min = 22,09; Max = 63,95	n = 17 Mittelwert = 49,14 SD = 10,74 Median = 50,87 Min = 24,71; Max = 63,95	p = 0,7756		
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 47,29	–	–		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe ^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	SD = 11,11 Median = 45,64 Min = 27,32; Max = 63,95			Nicht quantifizierbar
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Mittelwert = 73,23 SD = 22,47 Median = 84,00 Min = 28,00; Max = 100,00	–	
Veränderung der mentalen Gesundheit von Baseline zur letzten Messung				
ALX-HPP-501 (Global)	n = 39 Mittelwert = 0,54 SD = 13,77 Median = 2,61 Min = -36,63; Max = 39,24	n = 17 Mittelwert = 3,35 SD = 11,44 Median = 2,61 Min = -15,70; Max = 26,16	p = 0,5116	
ALX-HPP-501 (Europa)	n = 19 Mittelwert = 1,79 SD = 14,28 Median = 0,00 Min = -23,55; Max = 39,24	–	–	
EmPATHY (Monat 12)	–	n = 13 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: p = 0,0224	–	
<p>a: Für das Patientenregister ALX-HPP-501 wurden die niemals mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten als Kontrolle verwendet.</p> <p>b: Die Werte des PedsQL liegen zwischen 0 und 100 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Im Register ALX-HPP-501 wurde die Version des Fremdbereichs durch die Eltern verwendet. Für den PedsQL-Gesamtwert wurde für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung eine MCID von 4,5 Punkten ermittelt. Bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie wurde für den PedsQL-Gesamtwert des Elternfragebogens eine MCID von 3,5 Punkten und für die Skala physische Funktion eine MCID von 6,7 Punkten ermittelt. Für Kinder mit Zerebralparese wurden für die PedsQL-Skalen basierend auf einer großen Effektstärke folgende MCID ermittelt: Emotionale Funktion: 10,5 Punkte, Physische Funktion: 12,7 Punkte, Schulische Funktion: 12,3 Punkte,</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Kontrollgruppe^a	Asfotase alfa	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Soziale Funktion: 12,8 Punkte.</p> <p>c: Die Werte des SF-36 liegen zwischen 0 und 100 Punkten, mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen.</p>				

Kinder und Jugendliche

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei den unter 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 mithilfe des von den Eltern ausgefüllten Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) erhoben. Zur Baseline wiesen die mit AA behandelten Patienten signifikant geringere PedsQL-Gesamtwerte (globale Patienten: $p = 0,0264$, europäische Patienten: $p = 0,0772$) und damit eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten auf. Diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren vor allem auf das zur Baseline signifikant niedrigere physische Funktionsniveau der mit AA behandelten Patienten im Vergleich zu den nach BSC behandelten Patienten zurückzuführen (globale Patienten: $p = 0,0111$, europäische Patienten: $p = 0,0316$).

Im weiteren Beobachtungszeitraum stiegen die PedsQL-Gesamtwerte und damit die Lebensqualität der mit AA behandelten Patienten bis zur letzten Messung um deutlich mehr als die für gesunde Kinder und Jugendliche definierte MCID von 4,5 Punkten als auch die bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie ermittelte MCID von 3,5 Punkten, während bei den nach BSC behandelten Patienten nur eine geringfügige Veränderung der Lebensqualität zu beobachten war (siehe Tabelle 1-10). Damit zeigte sich bei den mit AA behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserungen der Lebensqualität bei den mit AA behandelten Patienten waren insbesondere auf Verbesserungen der physischen Funktion sowie der emotionalen Funktion zurückzuführen. Im Hinblick auf die physische Funktion war bei den mit AA behandelten Patienten im Mittel eine Verbesserung des Skalenwertes und damit der physischen Funktion zu beobachten, die deutlich über der bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie bzw. bei Kindern mit Zerebralparese definierten, konservativen MCID von 6,7 Punkten bzw. 12,7 Punkten lag und somit klinisch relevant war. Bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten zeigte sich dagegen nur eine geringfügige Veränderung des Skalenwertes. Die unter der Behandlung mit AA beobachtete Verbesserung der physischen Funktion war signifikant größer als die bei den ausschließlich nach BSC behandelten Patienten beobachtete Veränderung (europäische Patienten: $p = 0,0281$, globale Patienten: $p = 0,0077$), sodass die mit AA behandelten Patienten schließlich das physische Funktionsniveau der zur Baseline signifikant geringer beeinträchtigten, nach BSC behandelten Patienten erreichten.

Auch im Hinblick auf die emotionale Funktion waren bei den mit AA behandelten Patienten im Durchschnitt von der Baseline bis zur letzten Messung klinisch relevante Verbesserungen zu beobachten, die größer waren als die für Kinder mit Zerebralparese definierte, konservative MCID von 10,5 Punkten (siehe Tabelle 1-10). Bei den niemals mit AA behandelten Patienten blieben die Skalenwerte dagegen nahezu konstant. Die Unterschiede in der Veränderung der Skalenwerte für die emotionale Funktion zwischen den mit AA behandelten und den nach BSC behandelten Patienten waren statistisch nicht signifikant.

Anhand der unter der Behandlung mit AA beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen physische Funktion und emotionale Funktion, wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Erwachsene*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten wurde sowohl im Register ALX-HPP-501 als auch in der Studie EmPATHY anhand des Short Form 36 (SF-36) erfasst.

Die erwachsenen, mit AA behandelten, globalen Patienten des Registers ALX-HPP-501 zeigten zur Baseline eine geringere Lebensqualität als die nach BSC behandelten Patienten. So lagen die mittleren Komponenten- bzw. Skalenwerte für den physischen Komponentenwert (PCS), körperliche Schmerzen, soziale Rollenfunktion, physische Funktion, physische Rollenfunktion und allgemeine Gesundheit bei den mit AA behandelten Patienten zur Baseline mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Normwertes, während die nicht mit AA, sondern ausschließlich nach BSC behandelten Patienten bereits zur Baseline Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich aufwiesen. Dabei zeigte sich die zur Baseline bei den mit AA behandelten Patienten signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität vor allem hinsichtlich körperlicher Schmerzen ($p = 0,0187$) und sozialer Funktion ($p = 0,0206$). Bis zur letzten Messung erreichten die mit AA behandelten erwachsenen Patienten jedoch in allen zur Baseline beeinträchtigten Bereichen Komponenten- bzw. Skalenwerte im Normbereich und damit ein normales Funktionsniveau (siehe Tabelle 1-10). Die Unterschiede in der Veränderung der PedsQL-Skalenwerte zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant. Für die europäischen mit AA behandelten erwachsenen Patienten lagen keine SF-36-Daten vor, sodass ein Vergleich der beiden europäischen Patientengruppen nicht möglich war.

Auch die in der Studie EmPATHY untersuchten erwachsenen Patienten berichteten zur Baseline von Beeinträchtigungen der Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen Vitalität, physische Funktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheit. Bereits nach 3 Monaten Behandlung mit AA verbesserte sich die Lebensqualität in diesen Bereichen auf ein mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbares Funktionsniveau. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch in einem bereits nach 3 Monaten AA-Behandlung signifikant verbesserten PCS wider ($p = 0,0284$). Zur letzten Messung nach 12 Monaten waren im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen des PCS ($p = 0,0099$) sowie der physischen Funktion ($p = 0,0064$), der körperlichen Schmerzen ($p = 0,0112$) und der mentalen Gesundheit ($p = 0,0224$) zu verzeichnen (siehe Tabelle 1-10).

Anhand dieser unter der Behandlung mit AA beobachteten relevanten Verbesserung der Lebensqualität erwachsener Patienten mit HPP und aufgrund der methodischen Limitationen wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von AA bei Erwachsenen abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zur Sicherheit

Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Asfotase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Sicherheit aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Asfotase alfa

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Unerwünschte Ereignisse	45	6 (100,0)	324	13 (100,0)	794	11 (100,0)	3052	69 (100,0)	626	13 (100,00)
Nicht therapieassoziiert	45	6 (100,0)	179	13 (100,0)	664	10 (90,9)	2409	69 (100,0)	348	13 (100,00)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	130	11 (100,0)	643	49 (71,0)	278	12 (92,3)
Milde UE	20	6 (100,0)	238	12 (92,3)	605	10 (90,9)	2125	68 (98,6)	533	13 (100,00)
Moderate UE	17	4 (66,7)	63	11 (84,6)	151	11 (100,0)	728	64 (92,8)	91	12 (92,3)
Schwere UE	8	3 (50,0)	23	4 (30,8)	38	8 (72,7)	199	31 (44,9)	2	2 (15,4)
UE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	6	3 (27,3)	12	7 (10,1)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	78	7 (63,6)	593	43 (62,3)	260	12 (92,3)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	145	6 (46,2)	10	4 (36,4)	11	6 (8,7)	12	6 (46,2)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	6 (54,5)	15	14 (20,3)	12	8 (61,5)
Lipodystrophie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	9	3 (27,3)	16	5 (7,2)	8	4 (30,8)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	16	8 (72,7)	46	28 (40,6)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	22	13 (18,8)	0	0 (0,0)
Schwerwiegende UE (SUE)	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	79	10 (90,9)	297	50 (72,5)	0	0 (0,0)
Nicht therapieassoziiert	4	4 (66,7)	2	2 (15,4)	75	10 (90,9)	286	47 (68,1)	0	0 (0,0)
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	3 (27,3)	11	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Milde SUE	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	7	4 (36,4)	40	17 (24,6)	0	0 (0,0)
Moderate SUE	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)	35	10 (90,9)	125	38 (55,1)	0	0 (0,0)
Schwere SUE	4	2 (33,3)	0	0 (0,0)	37	8 (72,7)	132	28 (40,6)	0	0 (0,0)
SUE, die zu Therapieabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (18,2)	6	6 (8,7)	0	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Hypersensitivität (Injektions-assoziierte Reaktionen, IAR)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	5	3 (4,3)	0	0 (0,0)
Ektope Kalzifizierung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Lipodystrophie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ENB-009-10 (RCT) ^a				ENB-002-08/ ENB-003-08		ENB-010-10		ENB-006-09/ ENB-008-10	
	Kontrollgruppe (BSC) N = 6		Asfotase alfa N = 13		Asfotase alfa N = 11		Asfotase alfa N = 69		Asfotase alfa N = 13	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Kraniosynostose	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	11	7 (63,6)	24	20 (29,0)	0	0 (0,0)
Chronische Hepatitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (9,1)	1	1 (1,4)	0	0 (0,0)
Tod	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	1 (9,1)	–	9 (13,0)	0	0 (0,0)

a: Für die RCT ENB-009-10 werden nur die Daten der ersten 24 Wochen (PTP) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kleinkinder*

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 traten bei allen Patienten (11/11 Patienten, 100 %) Unerwünschtes Ereignis (UE) auf (siehe Tabelle 1-11). Die Mehrzahl der UE war von mildem Schweregrad (605/794 Ereignissen, 76,2 %) und nicht mit der Therapie assoziiert (664/794 Ereignissen, 83,6 %). Insgesamt wurden 79 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) klassifiziert, von denen die Mehrheit der Ereignisse (75/79 SUE, 94,9 %) als nicht mit der AA-Behandlung in Verbindung stehend bewertet wurde. Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie ENB-003-08 an den Komplikationen einer Pneumonie und eines septischen Schocks. Auch in der Studie ENB-010-10 wurden bei allen Patienten (69/69 Patienten, 100 %) UE berichtet (siehe Tabelle 1-11). Dabei war die Mehrheit der UE von mildem Schweregrad (2125/3052 Ereignissen, 69,6 %) und die überwiegende Mehrzahl der UE wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft (2409/3052 Ereignissen, 78,9 %). Die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren überwiegend Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) (593/643 Ereignissen, 92,2 %). Zudem wurden bei 50/69 Patienten (72,5 %) SUE beobachtet, jedoch wurden nur 11/297 SUE (3,7 %) durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft. Insgesamt verstarben neun Patienten während der Studienphase.

Somit wurde die Behandlung mit AA bei Kleinkindern gut toleriert und es zeigte sich ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kleinkindern abgeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

In der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 wurden UE ebenfalls gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer Schwere und ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation beurteilt. Alle Patienten (13/13 Patienten, 100 %) erlebten mindestens ein UE (siehe Tabelle 1-11). Auch hier wurde die Mehrzahl der UE (533/626 Ereignissen, 85,1 %) als mild klassifiziert und standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (348/626 Ereignissen, 55,6 %). Bei insgesamt 12/13 Patienten (92,3 %) traten moderate UE und bei 2/13 Patienten (15,4 %) je ein schweres UE auf. SUE, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie nicht berichtet. Mit der Therapie assoziierte Reaktionen waren vor allem ISR (260/278 Ereignissen, 93,5 %). Lediglich ein Patient entwickelte eine schwere ISR.

Im Register ALX-HPP-501 wurden UE gemäß MedDRA kodiert. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von a priori definierten Ereignissen von Interesse (EOI) dokumentiert. Bei den unter 18-jährigen Patienten wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 30,8 %, europäische Patienten: 22,2 %). SUE traten bei den globalen bzw. den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

europäischen Patienten bei 20,6 % bzw. 11,1 % der Patienten auf. Bei der Mehrzahl der berichteten SUE bestand kein Zusammenhang mit der AA-Behandlung (globale Patienten: 67/102 Ereignissen, europäische Patienten: 3/7 Ereignissen). Sowohl bei den globalen als auch bei den europäischen Patienten traten bei den meisten Patienten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 8/107 Patienten, 7,5 %; europäische Patienten: 6/27 Patienten, 22,2 %). Davon waren die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 9/10 Ereignisse, europäische Patienten: 5/6 Ereignisse).

Damit zeigte sich insgesamt für die Behandlung mit AA bei Kindern und Jugendlichen ein gutes Sicherheitsprofil. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann jedoch kein Zusatznutzen von AA bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet werden.

Erwachsene

Unerwünschte Ereignisse wurden in der RCT ENB-009-10 bei allen Patienten dokumentiert. Es erfolgte keine Untersuchung nach Altersgruppen. Dabei traten in den ersten 24 Studienwochen sowohl in der kombinierten AA-Behandlungsgruppe als auch in der nach BSC behandelten Kontrollgruppe bei allen Patienten (13/13 bzw. 6/6 Patienten, 100 %) UE auf (siehe Tabelle 1-11). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der UE von mildem Schweregrad (kombinierte AA-Behandlungsgruppe: 238/324 Ereignissen, 73,5 %; BSC: 20/45 Ereignissen, 44,4 %). Mit der Therapie assoziierte UE traten unter der Behandlung mit AA ausschließlich in Form von ISR und bei insgesamt 6/13 Patienten (46,2 %) auf. In der Kontrollgruppe wurden keine mit der Behandlung nach BSC assoziierten UE dokumentiert. SUE traten unter der Behandlung mit AA bei 2/13 Patienten (15,4 %) und in der Kontrollgruppe bei 4/6 Patienten (66,7 %) auf, standen jedoch nicht in Zusammenhang mit der Behandlung. In beiden Gruppen gab es keine UEs, die zum Therapieabbruch führten, und keine Todesfälle.

Bei den über 18-jährigen Patienten des Registers ALX-HPP-501 wurden EOI unter der Behandlung mit AA sowohl bei den globalen als auch bei europäischen Patienten nur bei einem geringen Anteil an Patienten berichtet (globale Patienten: 24,7 %, europäische Patienten: 16,7 %). SUE traten bei den globalen bzw. den europäischen über 18-jährigen Patienten bei 11,8 % bzw. 8,3 % der Patienten auf. Dabei waren auch hier in beiden Patientenkohorten ISR die häufigsten EOI. Bei den meisten Patienten traten UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (globale Patienten: 16/93 Patienten, 17,2 %; europäische Patienten: 3/24 Patienten, 12,5 %). Dabei waren auch hier die häufigsten Ereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle (globale Patienten: 260/265 Ereignisse, europäische Patienten: 2/3 Ereignisse).

In der Studie EmPATHY wurden UE für jeden Patienten dokumentiert und der Schweregrad sowie der Zusammenhang mit der Behandlung mit AA wurde vom Prüfarzt eingeschätzt. Bei jedem Patienten (14/14 Patienten, 100 %) trat mindestens ein UE auf. Die Mehrzahl der UE (37/46 Ereignissen, 97,4 %) wurde als mild beurteilt und nur ein UE (1/46 Ereignissen, 2,6 %) wurde als moderat klassifiziert. Es wurden keine schweren und keine schwerwiegenden UE berichtet. Bei 6/46 UE (15,8 %) bestand möglicherweise ein Zusammenhang mit der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienmedikation. Insgesamt wurde die Behandlung mit AA von den Patienten gut toleriert und das gute Sicherheitsprofil von AA konnte bestätigt werden.

Insgesamt traten UE sowohl unter der Behandlung mit AA als auch während der Behandlung nach BSC auf und waren in der Mehrzahl der Fälle von mildem Schweregrad. Mit der AA-Behandlung assoziierte UE traten lediglich in Form von ISR auf. Die Behandlung von AA wurde von den erwachsenen Patienten gut toleriert. Für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wird für Erwachsene kein Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

HPP ist eine sehr seltene, schwerwiegende und progressiv verlaufende Erkrankung. Es wird angenommen, dass Patienten mit perinatalem/infantilem Symptombeginn am schwersten unter den Manifestationen der Krankheit mit hohen Mortalitätsraten leiden. Schwer betroffene Patienten finden sich jedoch im gesamten Spektrum der Erkrankung unabhängig vom Alter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beim Auftreten der ersten Symptome und die Erkrankung geht in der Regel mit einer hohen Krankheitslast einher.

Derzeit existieren neben AA keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten für HPP bzw. ihre Symptome. Die verfügbaren Optionen im Management der Erkrankung sind ausschließlich unterstützender Art und zielen auf die Kontrolle sowie Behandlung der zahlreichen Symptome und Komplikationen der Erkrankung und/oder die Unterstützung der Vitalfunktionen wie Beatmung sowie Ernährung und Miktion ab. Keine dieser Interventionen adressiert die zugrundeliegende Ätiologie der Erkrankung bzw. ihrer Symptome oder kann das Fortschreiten oder den Verlauf der Erkrankung wesentlich beeinflussen.

Trotz der Seltenheit der HPP und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei HPP-Patienten aller Altersgruppen nach den höchsten methodischen Standards zu untersuchen. So wurde in der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 der besten verfügbaren Evidenzstufe der Effekt von AA bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC beurteilt. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen liefern die Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 und ENB-006-09/ENB-008-10. Aufgrund von ethischen Aspekten wurde in diesen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet, was bei der Quantifizierung des Zusatznutzens von AA zu berücksichtigen ist. Um dennoch einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der in den Studien mit AA behandelten Patienten mit den Ergebnissen historischer Kontrollpatienten verglichen. Außerdem ermöglicht die lange Beobachtungszeit von 6 bis 7 Jahren valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von AA bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen.

Um neben der randomisierten, kontrollierten Studie ENB-009-10 zusätzliche Evidenz für den Zusatznutzen von AA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu generieren, wurde das Patientenregister ALX-HPP-501 entwickelt, in dem sowohl von mit AA behandelten als auch von ausschließlich nach BSC behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gesammelt werden. Auch nach Einschätzung des G-BA sollen die Registerdaten eine sichere Aussage zum Zusatznutzen von AA ermöglichen. Mit den Ergebnissen der Studie EmPATHY liegt außerdem direkte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von AA bei erwachsenen HPP-Patienten aus der deutschen Versorgungspraxis vor.

Aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität unter der Behandlung mit AA im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC besteht insgesamt für Kleinkinder mit HPP ein erheblicher und für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit HPP ein beträchtlicher Zusatznutzen von AA.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Strensiq® ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Symptome der HPP erstmalig im Kindes- und Jugendalter, vor dem Ende des 18. Lebensjahres, aufgetreten sind. HPP verursacht verschiedene Knochenmanifestationen, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, verändertem Kalzium- und Phosphat-Metabolismus, beeinträchtigtem Wachstum und eingeschränkter Mobilität, bedingt aber auch indirekte Knochenmanifestationen wie beispielsweise die Beeinträchtigung der Atmung bis hin zur Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Vitamin B₆-abhängigen Krampfanfälle.

Klassifizierungen von HPP haben in der Vergangenheit das Alter, in dem die erste(n) klinische(n) Manifestation(en) stattfand/en berücksichtigt. Danach wurde die Erkrankung in folgende (oder ähnliche) Kategorien unterteilt:

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

HPP ist eine lebensbedrohliche, progressive, systemische, lebenslange metabolische Krankheit, die schwere Auswirkungen auf den Patienten zu jedem Zeitpunkt seines Lebens haben kann. Indikatoren für eine schlechte Prognose schließen ein junges Alter bei Krankheitsbeginn von unter 6 Monaten, den Schweregrad der Skeletterkrankung, respiratorische Störungen, rachitische Missbildungen des Brustkorbs und das Auftreten von Vitamin B₆-abhängigen Krampfanfällen ein. Dennoch ist eine Vorhersage über den Verlauf der Erkrankung sehr schwierig.

Vor der Verfügbarkeit von AA war HPP bei Patienten mit einem perinatalen Beginn der Erkrankung fast immer letal. Die Patienten starben meist bei der Geburt oder innerhalb ihres ersten Lebensjahres. Bei einer infantilen HPP (Manifestation der Krankheit im Alter von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

maximal 6 Monaten) gibt es ein hohes Mortalitätsrisiko (50 % bis 100 % im ersten Lebensjahr). Neben dem hohen Mortalitätsrisiko bei perinatalen oder infantilen Formen, haben die Patienten im Allgemeinen eine geringe Lebensqualität mit diversen Einschränkungen:

- Ateminsuffizienz mit der Notwendigkeit von künstlicher Beatmung,
- Neurologische Symptome,
- Schwere, chronische Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen,
- Signifikante Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten, z.B. Treppensteigen, Tragen von Gegenständen,
- Rasche Ermüdbarkeit und verzögerte Regeneration,
- Eingeschränkte Mobilität, Benötigung von Gehhilfen,
- Rezidivierende Frakturen/Pseudofrakturen, die mit der Notwendigkeit von operativen Eingriffen und Schmerzen einhergehen,
- Dentale Symptome mit u.a. vorzeitigem Zahnverlust,
- Verzögerte Entwicklung mit verpassten Entwicklungsstufen,
- Wachstumsverzögerungen und Gedeihstörungen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit existieren neben AA keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten für HPP bzw. ihre Symptome, weshalb es einen hohen Bedarf an einer krankheitsspezifischen Therapie gibt, die den Ursprung der Krankheit (TNSALP-Mangel) behandelt. Konventionelle Therapien erreichen transiente, aber keine dauerhaften klinischen Verbesserungen, da sie nicht die zugrunde liegende Ätiologie der Erkrankung adressieren. Durch die Zulassung von AA zur Behandlung von HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn unabhängig ihres Alters, ist die erste krankheitsspezifische Behandlungsmöglichkeit für HPP verfügbar. Die Alternativen im Management der Erkrankung sind ausschließlich unterstützender Art und zielen auf die Kontrolle sowie Behandlung der zahlreichen Symptome und Komplikationen der Erkrankung.

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Symptome der HPP wird empfohlen, dass die Patienten von einem multidisziplinären Team mit Erfahrung im HPP-Management betreut werden, das je nach Alter der Patienten und individueller Symptomatik unterschiedlich besetzt sein sollte, damit die Patienten bestmöglich behandelt werden können.

Für die Behandlung von HPP stellt die Enzymersatztherapie einen der wesentlichen Pfeiler in der Betreuung betroffener Patienten dar. Zum einen, weil klinische Daten zeigen, dass bei den schwersten Verlaufsformen das Überleben ermöglicht wird und bei anderen Patienten, die in ihrem täglichen Leben u.a. durch Frakturen, rasche Ermüdbarkeit, lange Erholungszeiten,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verminderte Mobilität und Schmerzen massiv beeinträchtigt sind, eine deutliche Verbesserung der Einschränkungen und teilweise Normalisierung der Symptome erfolgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	1.074 (462,4 – 2252,4)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Kleinkinder Patienten: 0-5 Jahre	Erheblich	17
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Kinder und Jugendliche Patienten: 6-17 Jahre	Beträchtlich	91
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Erwachsene Patienten: ≥ 18 Jahre	Beträchtlich	966

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Kleinkinder HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn Patienten: 0-5 Jahre	156 Injektionen à 2 mg/kg: 391.728,09 € (176.350,07 € bis 783.324,49 €)	2.997.951,19 € bis 13.316.516,33 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 23,7 %:
		312 Injektionen à 1 mg/kg: 352.654,12 € (352.654,12 € bis 548.452,32 €)	705.400,28 € bis 3.133.297,96 €
A	Kinder und Jugendliche HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn Patienten: 6-17 Jahre	156 Injektionen à 2 mg/kg: 1.566.648,98 € (783.324,49 € bis 1.566.648,98 €)	49.913.348,94 € bis 142.565.057,2 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 23,7 %:
		312 Injektionen à 1 mg/kg: 783.456,18 € (548.498,34 € bis 1.566.648,98 €)	12.066.963,48 € bis 34.466.277,56 €
A	Erwachsene HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn Patienten: ≥ 18 Jahre	312 Injektionen à 1 mg/kg: 1.566.648,98 € (1.566.648,98 €; 1.566.648,98 €)	1.513.382.915,00 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 18,7 %: 281.996.816,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten variieren in Abhängigkeit des gewählten Applikationsschemas (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich).</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.566.294.214,81 € bis 1.669.264.488,19 €
Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 18,7 % bzw. 23,7 %:
294.769.180,16 € bis 319.596.391,92 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Kleinkinder Patienten: 0-5 Jahre	156 Injektionen à 2 mg/kg: 391.728,09 € (176.350,07 € bis 783.324,49 €)	2.997.951,19 € bis 13.316.516,33 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 23,7 %:
			312 Injektionen à 1 mg/kg: 352.654,12 € (352.654,12 € bis 548.452,32 €)	705.400,28 € bis 3.133.297,96 €
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Kinder und Jugendliche Patienten: 6-17 Jahre	156 Injektionen à 2 mg/kg: 1.566.648,98 € (783.324,49 € bis 1.566.648,98 €)	49.913.348,94 € bis 142.565.057,2 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 23,7 %:
			312 Injektionen à 1 mg/kg: 783.456,18 € (548.498,34 € bis 1.566.648,98 €)	12.066.963,48 € bis 34.466.277,56 €
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Erwachsene Patienten: ≥ 18 Jahre	312 Injektionen à 1 mg/kg: 1.566.648,98 € (1.566.648,98 €; 1.566.648,98 €)	1.513.382.915,00 € Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 18,7 %: 281.996.816,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten variieren in Abhängigkeit des gewählten Applikationsschemas (subkutane Injektion 3x oder 6x wöchentlich).</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.566.294.214,81 € bis 1.669.264.488,19 €
Unter Berücksichtigung geschätzter Versorgungsanteile von 18,7 % bzw. 23,7 %:
294.769.180,16 € bis 319.596.391,92 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	HPP-Patienten mit pädiatrischem Krankheitsbeginn	Best-Supportive-Care	Alle Patientengruppen	Für jeden Patienten individuell.	Für jeden Patienten individuell.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Diagnostik

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

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahme

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

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

Überwachungsmaßnahmen

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

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

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

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

Interaktionen

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

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