

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Asfotase alfa (Strensiq®)

Modul 2

Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Pathophysiologie der HPP im Knochen - Die Rolle von TNSALP und anorganischem Pyrophosphat (PPi) im Prozess der Knochenmineralisierung.	10
Abbildung 2-2: Pathophysiologie der HPP im ZNS - Die Rolle der TNSALP und Pyridoxal-5'-Phosphat im zentralen Nervensystem.	11
Abbildung 2-3: Molekülstruktur von Asfotase alfa, Strensiq®.	13
Abbildung 2-4: Wirkmechanismus von Asfotase alfa, Strensiq®.	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer
%	Prozent
ALPL	Alkalische Phosphatase Gen
AUC	Area under the plasma concentration time curve
BSC	Best supportive care
Ca	Kalzium
CHO	Chinese Hamster Ovary
EET, ERT	Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
h	Stunde
HA	Hydroxylapatit
HPP	Hypophosphatasie
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. health-related quality of life)
IgG	Immunoglobulin-G1
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MV	Matrixvesikel
n	Anzahl, Nummer
NPP1	Ectonukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase-1
P	Phosphat
PC	Phosphocholin
PEA	Phosphoethanolamin
PHOSPHO1	Phosphoethanolamin/Phosphocholin Phosphatase
Pi	Anorganisches Phosphat
PL	Pyridoxal
PLP	Pyridoxal-5-Phosphat
PPi	Anorganisches Pyrophosphat
s.c.	subkutan
TNSALP	Gewebeunspezifische alkalische Phosphatase (engl. tissue non-specific alkaline phosphatase)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11112908	EU/1/15/1015/006	40 mg/ml	12 Durchstechflaschen mit jeweils 0,45 Milliliter (ml) Lösung (40 mg/ml), die jeweils 18 mg Strensiq® enthalten
11112937	EU/1/15/1015/008	40 mg/ml	12 Durchstechflaschen mit jeweils 0,70 Milliliter (ml) Lösung (40 mg/ml), die jeweils 28 mg Strensiq® enthalten
11112966	EU/1/15/1015/010	40 mg/ml	12 Durchstechflaschen mit jeweils 1,0 Milliliter (ml) Lösung (40 mg/ml), die jeweils 40 mg Strensiq® enthalten
11112989	EU/1/15/1015/004	100 mg/ml	12 Durchstechflaschen mit jeweils 0,8 Milliliter (ml) Lösung (100 mg/ml), die jeweils 80 mg Strensiq® enthalten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hypophosphatasie

Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, chronische und genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die lebensbedrohlich für junge Patienten (vor dem 6. Lebensmonat) ist und mit einer erheblichen Morbidität in allen Altersgruppen einhergeht. Die Erkrankung ist durch eine unzureichende Knochenmineralisierung und einen gestörten Phosphat- (P) und Kalzium- (Ca) Metabolismus gekennzeichnet, was zu verheerenden und lebensbedrohlichen Komplikationen führt. HPP kann zu einer progressiven Deformierung des Skeletts, multiplen Knochenbrüchen, einer beeinträchtigten Knochenheilung, Krampfanfällen und chronischen Schmerzen führen. Infolgedessen kommt es vielfach zu Muskelschwäche, einer eingeschränkten Nierenfunktion, Ateminsuffizienz, motorischen Entwicklungsstörungen, einer eingeschränkten körperlichen Funktion und Mobilität sowie der Notwendigkeit der ambulanten Unterstützung, beispielsweise bei Atemnot (1-4). Dabei liegt die Mortalitätsrate bei schwer betroffenen Patienten (Krankheitsbeginn < 6. Lebensmonat) bei 50 – 100 % innerhalb des ersten Lebensjahres, wobei respiratorische Probleme die Hauptursache darstellen (3, 5-7). Die Klassifizierung der HPP beruht historisch bedingt auf dem Alter der Patienten zu Erkrankungsbeginn, woraus folgende Kategorien definiert wurden:

- Perinatale Form (Krankheitsbeginn *in utero* oder zum Zeitpunkt der Geburt);
- Infantile Form (Krankheitsbeginn zwischen 0-6 Monaten);
- Juvenile Form (auch kindliche Form; Krankheitsbeginn zwischen 6 Monaten und 18 Jahren);
- Adulte Form (Krankheitsbeginn \geq 18 Jahre) und
- Odontohypophosphatasie (nur dentale Symptome).

Insgesamt muss aber von einem Krankheitskontinuum ausgegangen werden.

Strensiq® ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie (EET, englisch: enzyme replacement therapy, ERT) bei Patienten, bei denen eine Hypophosphatasie (HPP) im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (8).

Pathophysiologie der HPP im Knochen

Die HPP wird durch Mutation(en) innerhalb des *ALPL* Gens (codiert die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase) ausgelöst und führt zu einer Erniedrigung der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase-Aktivität (englisch: tissue non-specific alkaline phosphatase, TNSALP) bis hin zum Defizit, sowie der Akkumulation der TNSALP-Substrate anorganisches Pyrophosphat (PPi), Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) und Phosphoethanolamin (PEA). Im gesunden Körper macht die TNSALP ca. 95 % der im Blut vorliegenden alkalischen Phosphatase-Aktivität aus (9, 10).

Der Prozess der Knochenmineralisierung setzt sich aus zwei Phasen zusammen, bestehend aus der initialen intrazellulären und fortlaufenden extrazellulären Mineralisierung durch die Bildung von Hydroxylapatit (HA).

HA ist eine Form von Kalziumapatit und stellt einen wichtigen Bestandteil des Knochens dar, dessen Bildung innerhalb der Matrixvesikel (MV) und in Gegenwart von anorganischem Phosphat (Pi) und Kalzium erfolgt. Die MVs entstammen dabei aus den Osteoblasten und spielen, zusammen mit den Osteoblasten, eine wichtige Rolle bei der Knochenbildung (11). MVs sind reich an Phosphatasen, die für die Bildung von Pi verantwortlich sind. Diese erfolgt unter anderem durch die Aktivität der Phosphoethanolamin / Phosphocholin -Phosphatase (PHOSPHO1), welche die innervesikuläre Umwandlung von PEA und Phosphocholin (PC) zu Pi katalysiert. In Verbindung mit Kalzium kann sich das neu gebildete Pi zu HA verbinden (12, 13). Sobald die HA-Kristalle in der geschützten Umgebung der MVs vorliegen, werden sie aus den Vesikeln freigesetzt und initiieren den Mineralisierungsprozess der Osteoidmatrix (Phase I der Knochenmineralisierung) (14).

Neben der intrazellulären Produktion gibt es zudem die extrazelluläre Produktion von Pi und HA-Kristallen. Das Membranprotein Ektonukleotid-Pyrophosphatase / Phosphodiesterase-1 (NPP1) reguliert dabei unter anderem den Diphosphat-Haushalt, indem es die hydrolytische Spaltung von extrazellulären Nukleotiden in PPi katalysiert, woraufhin die Umwandlung von extrazellulär vorliegendem PPi zu Pi mit Hilfe der TNSALP erfolgen kann (12, 15). Dieses neu gebildete anorganische Phosphat kann daraufhin wieder zu HA weiterverarbeitet werden und den Mineralisierungsprozess innerhalb der extrazellulären Matrix vorantreiben (Phase II der Knochenmineralisierung) (14).

Eine subnormale TNSALP-Aktivität, wie im Fall von HPP, führt zu erhöhten Konzentrationen an PPi-Molekülen und bewirkt deren Bindung an die neu gebildeten HA-Kristalle. Dies hat den Stopp des extravasikulären Wachstums an HA-Kristallen und die Inhibierung der Knochenmineralisierung zur Folge (Abbildung 2-1) (9, 12, 16-19).

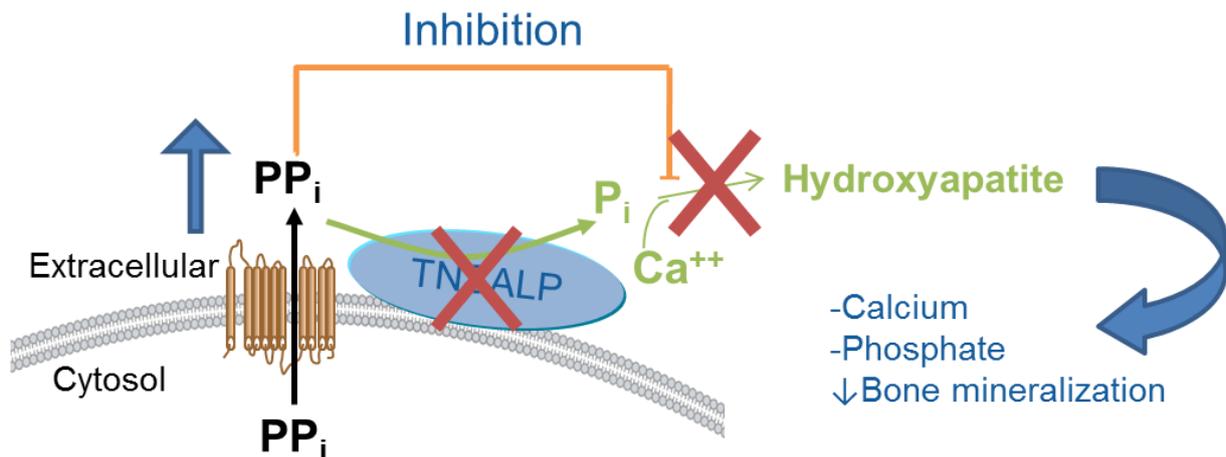


Abbildung 2-1: Pathophysiologie der HPP im Knochen - Die Rolle von TNSALP und anorganischem Pyrophosphat (PP_i) im Prozess der Knochenmineralisierung. Diese Abbildung wurde nach einer Vorlage (9) von Alexion Pharma Germany GmbH angefertigt.

Aufgrund des Unvermögens der HPP-Patienten, die verfügbaren Mineralien im Skelett in Form von HA-Kristallen zu speichern, wird die Kalzium- und Phosphat-Homöostase unterbrochen und führt in einigen Fällen zur Entwicklung einer Hyperphosphatasie, Hyperkalzämie und Hyperkalziurie. HPP kann aufgrund dieses schwerwiegenden Mineralisierungs-Defekts zu einer gravierenden progressiven Schädigung lebenswichtiger Organe und zu einer bereits im pränatalen Stadium auftretenden Deformierung der Knochen und Muskel-Skelett-Struktur führen. Es ist jedoch anzumerken, dass ein hoher PP_i -Spiegel bei HPP, selbst im Falle eines normalen Spiegels an zirkulierendem Vitamin-D sowie eines normalen oder erhöhten Spiegels an Serum-Kalzium und P_i , dennoch zu einer Rachitis oder Osteomalazie führen kann. Aufgrund der verminderten oder fehlenden Mineralisierung und der daraus resultierenden Instabilität des Brustkorbs, kann HPP zudem zu einer Ateminsuffizienz führen und bei schweren Fällen einen kompletten Atemstillstand zur Folge haben. Die oft sehr jungen Patienten, mit Erkrankungsbeginn vor dem 6. Lebensmonat, haben ein großes Risiko eine Ateminsuffizienz zu erleiden und können aufgrund des kollabierenden Thorax ersticken (7, 9, 10, 20-22).

Pathophysiologie der HPP im zentralen Nervensystem

Die TNSALP spielt durch ihr Substrat PLP auch außerhalb der Knochen eine bedeutende Rolle - im zentralen Nervensystem (ZNS). Unter natürlichen Bedingungen vermittelt die TNSALP die extrazelluläre Dephosphorylierung des PLPs und die Bildung von Pyridoxal (PL). Nur PL, nicht PLP, ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und anschließend wieder in PLP umgewandelt zu werden. Dort fungiert PLP als unabdingbarer Cofaktor für eine Reihe an Enzymen, die eine wichtige Rolle im Metabolismus der Catecholamine, des Serotonins und der γ -Aminobuttersäure spielen (16). Eine fehlerhafte TNSALP hat demnach zur Folge, dass PLP nicht mehr dephosphoryliert werden kann und es zu einem Überschuss an zirkulierendem extrazellulären PLP kommt, wohingegen im Zytosol (im ZNS) ein Mangel an PLP herrscht (Abbildung 2-2). Im Fall von HPP-Patienten liegt demnach ein Überschuss des PLPs im Blutkreislauf und ein Mangel im Gehirn vor. Diese Dysregulation von PLP, der biologisch aktiven Form des zirkulierenden Vitamin B₆ (Pyridoxin) im Körper, wurde mit Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen bei Säuglingen und Kleinkindern in Verbindung gebracht (9, 16, 18, 23, 24). Das Auftreten von Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen bei Säuglingen und Kleinkindern wird mit einer hohen Mortalität assoziiert. In einer natürlichen Verlaufsstudie an Säuglingen und Kleinkindern mit HPP (Erkrankungsbeginn < 6. Lebensmonat) verstarben alle 10 Patienten, die an Pyridoxin-abhängigen Krampfanfällen litten (7).

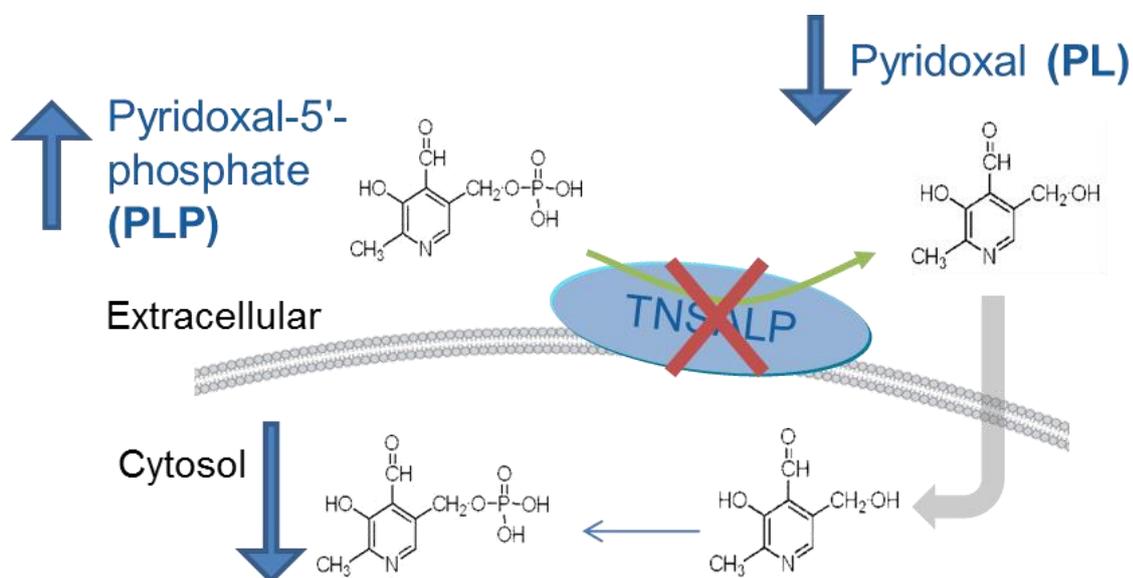


Abbildung 2-2: Pathophysiologie der HPP im ZNS - Die Rolle der TNSALP und Pyridoxal-5'-Phosphat im zentralen Nervensystem. Ein Defekt der TNSALP führt zu Vitamin B₆ Mangel im zentralen Nervensystem und kann in schweren Krampfanfällen resultieren. Diese Abbildung wurde nach einer Vorlage (9) von Alexion Pharma Germany GmbH angefertigt.

Überdies zählen der frühe Verlust der Milchzähne, Schmerzen, multiple Knochenbrüche, eine langwierige Knochenheilung, Krampfanfälle, Minderwuchs, Gedeihstörungen, eine Beeinträchtigung und Verminderung der motorischen Fähigkeiten und körperlichen Beweglichkeit zu den begleitenden Symptomen der HPP. Zudem können Gehhilfen erforderlich sein.

Das Auftreten einer Kraniosynostose, eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Schwerhörigkeit, Nephrokalzinose und eine daraus resultierende Niereninsuffizienz können ebenfalls durch HPP ausgelöst werden. Betroffene HPP-Patienten leiden unter starken Schmerzen in Knochen, Muskeln oder Gelenken, die in Kombination mit Rachitis-ähnlichen Veränderungen, Knochendeformitäten und Muskelschwäche, ihre Fähigkeit beeinträchtigen Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (9, 10, 16, 25-28). Eine schmerzhafte Einlagerung von Kalzium-Pyrophosphat-Kristallen in den Gelenken verstärkt das Leiden. In einer Studie, die den Einfluss von HPP und die verbundenen Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von HPP-Patienten untersuchte, erlitten 94 % von 265 analysierten Patienten mindestens ein klinisches Anzeichen oder Symptom, das mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Auswirkung auf die HRQoL der HPP-Patienten hatte. Das vermehrte Auftreten dieser Symptome korrelierte dabei mit dem Alter (28). Neben der sehr eingeschränkten Mobilität und den starken Schmerzen, die mit der HPP verbunden sind, sind eine eingeschränkte soziale Vernetzung und das Ausbleiben einer Erwerbstätigkeit weitere Folgen der Krankheit (4, 29). In den schwersten Fällen kann die HPP bei Kleinkindern mit schwerer Symptomatik, wie B6-abhängige Krampfanfällen, Thoraxdeformitäten oder Ateminsuffizienz, tödlich verlaufen (9, 10, 16, 25-27).

Wirkmechanismus von Asfotase alfa, Strensiq®

Strensiq® ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen eine Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (8). Strensiq® ist die erste und einzige zugelassene, spezifische EET für HPP-Patienten, die die Ätiologie der Erkrankung adressiert.

Der Mangel an TNSALP-Aktivität kann mit Hilfe einer subkutanen Injektion von Asfotase alfa behoben werden, indem Asfotase alfa die Aufgabe des defizitären körpereigenen Enzyms übernimmt und somit der Demineralisierung der Knochen entgegengewirkt werden kann (8).

Strensiq® ist ein humanes rekombinantes TNSALP-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, welches in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line) hergestellt wird, wodurch eine korrekte Faltung des Proteins, unter Bildung der korrekten Disulfid-Brücken und Glykosylierungs-Muster, ermöglicht wird. Bei Asfotase alfa handelt es 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 gewebeunspezifischen Alkalischen Phosphatase, (ii) einer humanen Immunglobulin-G1 (IgG1)-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht (Abbildung 2-3) (8).

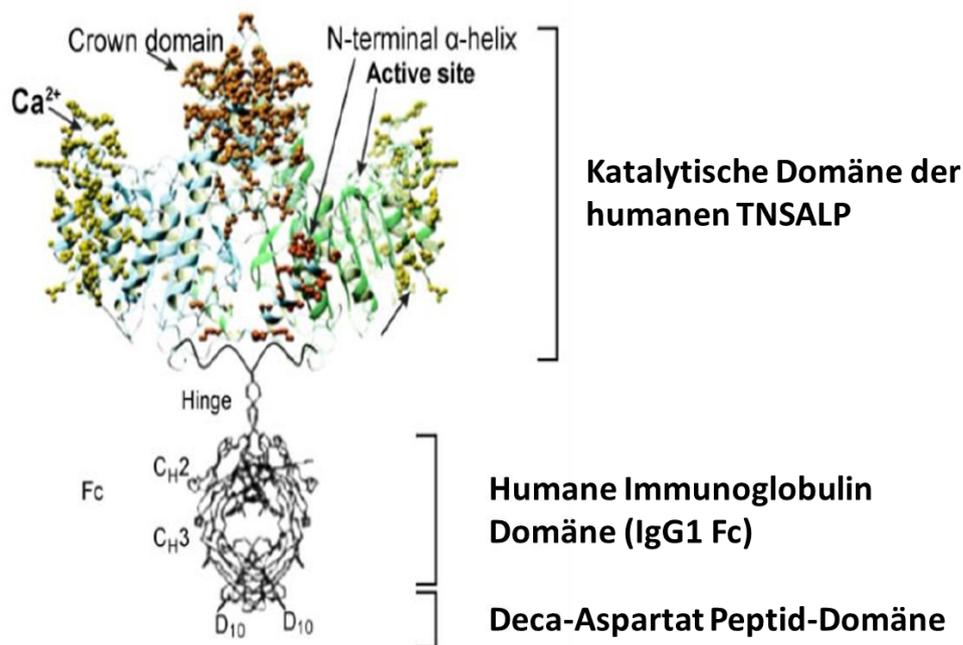


Abbildung 2-3: Molekülstruktur von Asfotase alfa, Strensiq®. Die katalytische Domäne der humanen TNSALP sorgt für die enzymatische Aktivität, die humane IgG1-Fc Domäne sowie für eine erhöhte Halbwertszeit des Moleküls und das Deca-Aspartat Peptid ermöglicht eine Bindung an Hydroxylapatit in den Knochen und ermöglicht dadurch die lokale Bindung und Wirkung der TNSALP am Knochen. Quelle: Alexion Pharma Germany GmbH

Während die körpereigene Wildtyp alkalische Phosphatase ein Enzym ist, dessen Wirkung auf den Knochen durch eine Verankerung innerhalb der Zellmembran vermittelt wird, ermöglicht die Deca-Aspartat-Peptiddomäne von Asfotase alfa die Anreicherung von TNSALP im Knochengewebe über die Bindung an HA (17, 30-33), wodurch eine erhöhte Aktivität des Enzyms im Knochen erreicht wird. Diese Verankerung ist essentiell für die Wirkung von Asfotase alfa (16). Dadurch adressiert Strensiq® die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung.

Folglich bewirkt Asfotase alfa als subkutane Injektion, dass anorganische Pyrophosphate wieder gespalten und als anorganische Phosphate zur Verfügung gestellt werden. Die bereitgestellten Phosphate verbinden sich daraufhin mit Kalzium zu HA-Kristallen und resultieren so in der Mineralisierung des Knochens (Abbildung 2-4 A). Asfotase alfa ermöglicht zudem die Hydrolyse von PLP zu Pyridoxal, welches daraufhin in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Abbildung 2-4 B) (9).

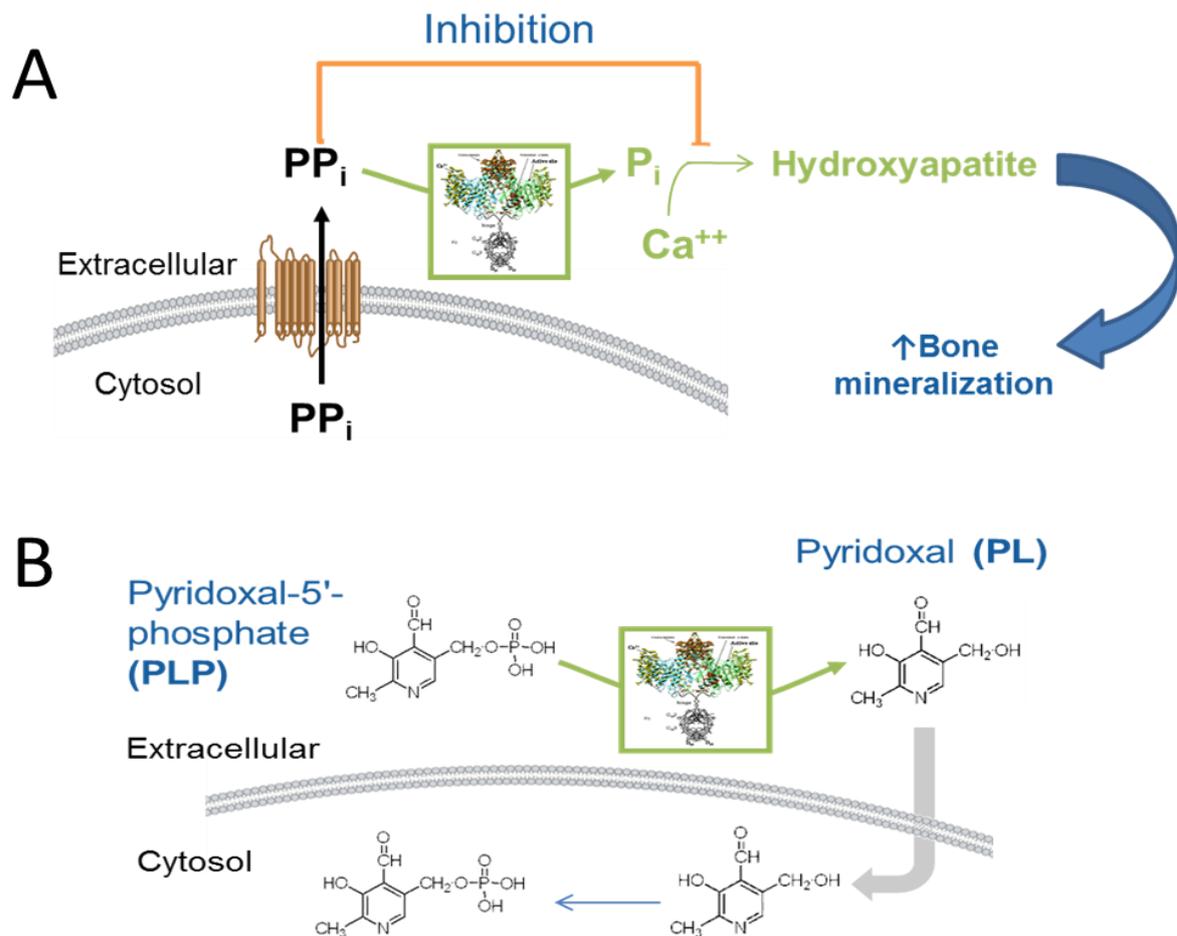


Abbildung 2-4: Wirkmechanismus von Asfotase alfa, Strensiq®. A Asfotase alfa dephosphoryliert PP_i , setzt P_i frei und sorgt für die Formation von Hydroxyapatit, einem wichtigen Bestandteil der Knochen. B Asfotase alfa dephosphoryliert PLP und ermöglicht dadurch Pyridoxal den Zugang ins Zytosol der Zelle. Diese Abbildung wurde nach einer Vorlage (9) von Alexion Pharma Germany GmbH angefertigt.

Die Behandlung mit Asfotase alfa führte bei HPP-Patienten zu einer Verbesserung der physiologischen Skelettentwicklung und -struktur und zur Verbesserung des Wachstums. Zudem verbesserten sich unter der Therapie die funktionellen und physischen Fähigkeiten der Patienten sowie deren Fähigkeit sich wieder aktiv am täglichen Leben zu beteiligen. Bei schweren Fällen der perinatalen und infantilen HPP verbesserte Asfotase alfa die Atmung und sicherte das Überleben der jungen Patienten (6, 7, 34-36).

In den klinischen Studien war die Behandlung mit Asfotase alfa (ENB-001-08, ENB-002-08 / 003-08, ENB-006-09 / 008-10, ENB-009-10, ENB-010-10) verbunden mit klinisch bedeutsamen und anhaltenden Verbesserungen bei Patienten mit der pädiatrischen Form von HPP, unabhängig vom derzeitigen Alter. Deutliche Verbesserungen wurden bei Patienten über das Kontinuum von Endpunkten hinweg beobachtet, die für diese Krankheit und das Alter des Patienten spezifisch sind, einschließlich:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- lebensrettende Maßnahmen für Säuglinge und Kleinkinder mit perinataler / infantiler HPP;
- Verringerung oder Wegfall der Atemunterstützung bei Säuglingen und Kleinkindern mit perinataler / infantiler HPP;
- Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, Beweglichkeit und Kraft (alle Patienten unabhängig vom Krankheitsbeginn);
- Verbesserung des Skelettsystems einschließlich Knochenmineralisierung und Skelettstruktur, signifikante Heilung der Rachitis (alle Patienten unabhängig vom Krankheitsbeginn);
- Verbesserungen des Längenwachstums und der Gewichtszunahme (alle Patienten unabhängig vom Krankheitsbeginn);
- Schmerzlinderung und Verbesserung von Kraft, Beweglichkeit, körperlicher Funktion, Behinderung und Lebensqualität (alle Patienten unabhängig vom Krankheitsbeginn);
- Verbesserung der biochemischen Parameter (Normalisierung der PPI und PLP Spiegel) (6, 7, 34, 36, 37).

Pharmakokinetik von Asfotase alfa, Strensiq®

Die Pharmakokinetik von Asfotase alfa wurde in einer einmonatigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit HPP untersucht (ENB-001-08).

Kohorte 1 (n = 3) der Studie erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 1 mg/kg subkutan (s.c.) in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Kohorte 2 (n = 3) erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 2 mg/kg s.c. in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Nach der intravenösen Infusion von 3 mg/kg lag die mediane Zeit Tmax zwischen 1,25 Stunden und 1,50 Stunden und die mittlere (SD) Cmax lag zwischen 42.694 (8.443) U/l und 46.890 (6.635) U/l bei den beiden untersuchten Kohorten. Nach Gabe der ersten und letzten der wöchentlichen subkutanen Anwendungen von 1 mg/kg bei Kohorte 1 betrug die mittlere (SD) AUC_τ 66.034 (19.241) und 40.444 (n = 1) U*h/l. Bei Kohorte 2 betrug die mittlere (SD) AUC_τ 138.595 (6.958) und 136.109 (41.875) U*h/l. Die absolute Bioverfügbarkeit von Asfotase alfa nach der ersten und dritten subkutanen Anwendung lag insgesamt für beide Kohorten zwischen 98,4 % und 45,8 % und die mediane Tmax lag zwischen 24,2 und 48,1 Stunden (38).

Die pharmakokinetischen Daten von allen klinischen Prüfungen mit Asfotase alfa wurden nach populationspharmakokinetischen Methoden analysiert. Die anhand der populationspharmakokinetischen Analyse charakterisierten pharmakokinetischen Parameter repräsentieren die Gesamtpopulation der Hypophosphatasie-Patienten mit einem Altersbereich von 1 Tag bis 66 Jahren, subkutanen Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche und unterschiedlichen Kohorten je nach Krankheitsausbruch. Zu Studienbeginn waren 25 % (15 von 60) des gesamten Patientenkollektivs Erwachsene (> 18 Jahre). Die absolute Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate nach subkutaner Gabe wurden auf 0,602 (95 % KI: 0,567; 0,638) oder 60,2 % bzw. 0,572 (95 % KI: 0,338; 0,967) /Tag oder 57,2 % geschätzt. Die Schätzungen des zentralen und peripheren Verteilungsvolumens für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betragen 5,66 (2,76; 11,6) l bzw. 44,8 (33,2; 60,5) l. Die Schätzungen für die zentrale und periphere Clearance für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betragen 15,8 (13,2; 18,9) l/Tag bzw. 51,9 (44,0; 61,2) l/Tag. Extrinsische Faktoren mit einem Einfluss auf die pharmakokinetische Exposition von Asfotase alfa waren die für die Formulierung spezifische Aktivität und der Gesamtgehalt an Sialinsäure. Die durchschnittliche (± SD) Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Anwendung betrug 2,28 ± 0,58 Tage (38).

Ausgehend von den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse kam man zu dem Schluss, dass Asfotase alfa in subkutan applizierten Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche eine lineare Pharmakokinetik zeigt. Das Modell zeigte auf, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die Clearance von Asfotase alfa und die Parameter für das Verteilungsvolumen hat. Man rechnet mit einer Zunahme der pharmakokinetischen Exposition bei zunehmendem Körpergewicht. Der Einfluss der Immunogenität auf die Pharmakokinetik von Asfotase alfa schwankte im zeitlichen Verlauf, wofür die natürliche Zeitabhängigkeit der Immunogenität

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verantwortlich ist. Nach Schätzungen soll sie die pharmakokinetische Exposition insgesamt um weniger als 20 % senken (38).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Strensiq® hat seitens der European Medicines Agency (EMA) gemäß EU/3/08/594 am 3. Dezember 2008 die Anerkennung als Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden erhalten (30).

Außer Strensiq® gibt es bis heute keine zugelassene und zweckmäßige, vergleichbare Therapieoption für die HPP in Deutschland. Die bisherigen therapeutischen Bemühungen konzentrieren sich rein auf eine präventive und unterstützende Behandlung von Symptomen und die Unterstützung der Vitalfunktionen (Atmung, Ernährung, Exkretion) in einer oft palliativen Situation.

Historisch betrachtet basiert die bestmögliche Therapie (best supportive care, BSC) von HPP-Patienten insbesondere auf der Beatmung ateminsuffizienter Patienten, der Schmerztherapie und der symptomatischen Behandlung auftretender muskuloskelettaler, neurologischer, psychologischer und neuropsychiatrischer Probleme (z.B. Krampfanfälle, Taubheit, Angstzustände), sowohl pharmakologisch als auch mittels multipler orthopädischer bzw. knochenchirurgischer, operativer Maßnahmen. Infolge der oftmals chronischen schmerztherapeutischen Behandlung der Patienten ist die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion notwendig. Zudem bedarf es einer besonderen parodontologischen Betreuung der Betroffenen (1, 16, 39). Asfotase alfa ist für keine weitere Indikation zugelassen.

Strensiq® ist damit die erste, auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzyersatztherapie, die die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie behandelt. Strensiq® ist indiziert als Langzeit-Enzyersatztherapie bei Patienten, bei denen Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (8, 40).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	Ja	28/08/2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Strensiq® entnommen (8).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete für Asfotase alfa vorhanden.	Nicht anwendbar.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Asfotase alfa wurde eine orientierte Suche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren. Unterstützend wurden firmeneigene Unterlagen sowie die Fachinformation von Strensiq® hinzugezogen (8).

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Strensiq® in Deutschland wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (deutsche Übersetzung der SmPC) und der Fachinformation von Strensiq® entnommen (8).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick HJ. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *The open bone journal*. 2009;1:8-15.
2. Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1991;28(3):175-232.
3. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD reports*. 2013;11:73-8.
4. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(10):1522-30.
5. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, Liese J, Reeves A, Melian A, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada. 2014.
6. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(Suppl 1: S33).
7. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015.
8. European Medicines Agency. Strensiq Produktinformation, Stand: 13.08.2019.
9. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*. 2013;10(Suppl 2):380-8.
10. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):60-70.
11. Anderson HC, Garimella R, Tague SE. The Role of Matrix Vesicles in Growth Plate Development and Biomineralization. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10:822-37.
12. Millan JL. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization. *Calcified tissue international*. 2013;93(4):299-306.
13. Roberts S, Narisawa S, Harmey D, Millan JL, Farquharson C. Functional involvement of PHOSPHO1 in matrix vesicle-mediated skeletal mineralization. *J Bone Miner Res*. 2007;22(4):617-27.
14. Golub EE. Role of matrix vesicles in biomineralization. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1790(12):1592-8.
15. Harmey D, Hesse L, Narisawa S, Johnson KA, Terkeltaub R, Millan JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by akp2, enpp1, and ank: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *The American journal of pathology*. 2004;164(4):1199-209.

16. Jakob F, Hofmann C, Gierschick H, Seefried L. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2017.
17. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcified tissue international*. 2016;98(4):398-416.
18. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192:190-200.
19. Orimo H. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12.
20. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(40).
21. Whyte MP. Hypophosphatasia. 2013:337-60.
22. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, et al. Hypophosphatasia. *Klin Padiatr*. 2009;221(4):219-26.
23. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone*. 2007;40(6):1655-61.
24. de Roo MGa, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111(3):404-7.
25. Seefried L, Genest F, Hofmann C, v.d. Assen S, Rudert M, Jakob F, editors. Adult hypophosphatasia: clinical presentation and diagnostic findings. *ASBMR Conference*,. *Journal of Bone and Mineral Research*; 2014.
26. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, Kastner DL, Remmers EF. Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:332.
27. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers Ra. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013;54(1):21-7.
28. Szabo SM, Tomazos IC, Powell LC, Roop SC, Donato BMK, Petryk A, et al., editors. Frequency and time of clinical symptom onset impacting health-related quality of life dimensions in patients with Hypophosphatasia. 2017.
29. Parthenaki I, Balvanyos J, Crowley G, Tomazos IC. Quality of life in adults with Hypophosphatasia: Results from a multicountry survey. 2017.
30. European Medicines Agency. Assessment Report: Strensiq.; 2015.
31. Kasugai S, Fujisawa R, Waki Y, Miyamoto K, Ohya K. Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)₆ conjugation. *J Bone Miner Res*. 2000;15(5):936-43.
32. Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA, Miyamoto K, Trandafirescu GG, Lopez PL, et al. Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. *Mol Genet Metab*. 2006;88(3):244-55.
33. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(6):777-87.
34. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):904-13.
35. Remde H, CMS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient with Childhood-Onset Hypophosphatasia. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(9).

36. Hofmann C, Rockman-Greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallee M, Bedrosian C, et al. Infants and children with hypophosphatasia have improved skeletal mineralization following treatment with asfotase alfa. *Osteologie*. 2014;23(Suppl 1):S32.
37. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrjin T, Moseley S, Melian A, et al. Hypophosphatasia: Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated With Asfotase alfa For Up to 3 Years. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(S1):29.
38. Alexion Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report ENB-001-08. 2009.
39. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: Was ist gesichert in der Therapie? *Der Internist*. 2016;57(12):1145-54.
40. European Medicines Agency. EPAR Summary for the public: Strensiq. 2018.