

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Asfotase alfa (Strensiq®)*

Alexion Europe SAS

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 2-1: Molekülstruktur von Asfotase alfa ..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
HPP	Hypophosphatasie
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PPi	anorganisches Pyrophosphat
PZN	Pharmazentralnummer
TNSALP	Gewebeunspezifische Alkalische Phosphatase

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Asfotase alfa
<b>Handelsname:</b>	Strensiq®
<b>ATC-Code:</b>	A16AB13

*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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <b>18 mg</b> 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 <b>28 mg</b> 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 <b>40 mg</b> 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 <b>80 mg</b> Strensiq® enthalten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

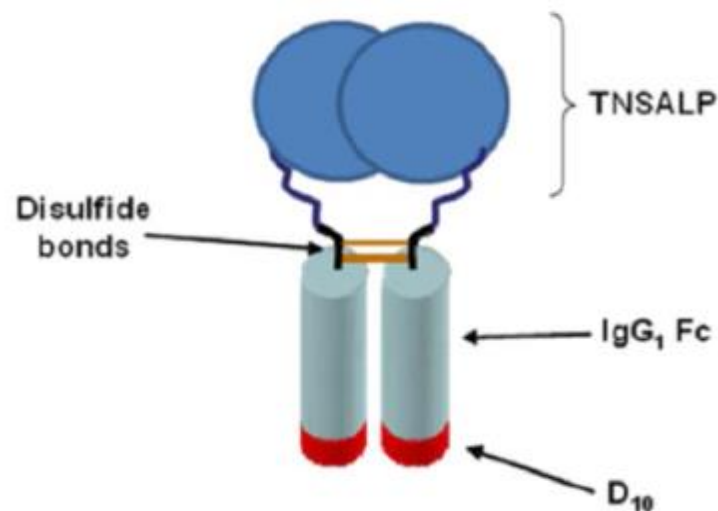
*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Strensiq® ist eine auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die entwickelt wurde, um die zugrundeliegende Ursache der Hypophosphatasie (HPP); einen Aktivitätsmangel der gewebeunspezifischen Alkalischen Phosphatase (TNSALP) zu behandeln. Dies gelingt, indem das defizitäre Enzym ersetzt wird und so Mineralisationsdefekte des Skeletts vermieden und / oder zurückgeführt werden können. Dadurch werden schwere skelettale als auch systemische Morbiditäten und der frühzeitige Tod des Patienten vermieden. (1–9)

Die HPP ist eine seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine oder mehrere Loss-of-function-Mutationen in dem für die TNSALP codierenden Gen verursacht wird. HPP ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis/Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6-abhängige Krampfanfälle.

Strensiq® ist ein humanes rekombinantes, gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Es ist ein lösliches Glykoprotein, das zwei identische Polypeptidketten mit einer Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, (ii) der humanen Immunglobulin-G1-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht. (1–3,10)

Abbildung 2-1: Molekülstruktur von Asfotase alfa



Quelle: Alexion Abbildung

Asfotase alfa macht die pathophysiologischen Mechanismen der HPP rückgängig, indem die Werte von PPI und PLP normalisiert werden und die Phosphat-Homöostase wiederhergestellt wird. (2,4–9,11) Die Normalisierung der TNSALP-Substratspiegel führt zur Wiederherstellung der normalen Skelettentwicklung und -mineralisation und zu einer Verbesserung der rachitischen Symptome und des Wachstums. Die funktionellen und physischen Fähigkeiten der Patienten, ihre Lebensqualität, die Atmung und das Gesamtüberleben verbessern sich unter der Therapie signifikant. (2,4–9,11).

Die Pharmakokinetik von Asfotase alfa wurde in einer 1-monatigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie untersucht. 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 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 über 1,08 Stunden lag die mediane Zeit (T<sub>max</sub>) zwischen 1,25 und 1,50 Stunden und die mittlere (SD) C<sub>max</sub> lag zwischen 42.694 (8.443) und 46.890 (6.635) E/l bei den untersuchten Kohorten. Die absolute Bioverfügbarkeit nach der ersten und dritten subkutanen Anwendung lag zwischen 45,8 und 98,4 % und die mediane T<sub>max</sub> zwischen 24,2 bis 48,1 Stunden. Nach der wöchentlichen



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

subkutanen Anwendung von 1 mg/kg bei Kohorte 1 betrug die mittlere (SD) AUC für das Dosierungsintervall ( $AUC_{\tau}$ ) 66.034 (19.241) und 40.444 ( $N = 1$ )  $U \cdot h/l$  nach Gabe der ersten bzw. der dritten Dosis. Nach der wöchentlichen subkutanen Gabe von 2 mg/kg bei Kohorte 2 betrug die mittlere (SD)  $AUC_{\tau}$  138.595 (6.958) und 136.109 (41.875)  $U \cdot h/l$  nach der ersten bzw. dritten Dosis.

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 ( $\pm$  SD) Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Anwendung betrug  $2,28 \pm 0,58$  Tage.

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

*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. (12) Bis heute gibt es keine

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

zugelassene und zweckmäßige, vergleichbare Therapieoption in Deutschland. Die bisherigen therapeutischen Bemühungen konzentrieren sich auf die Behandlung von Symptomen und die Unterstützung der Vitalfunktionen (Atmung, Ernährung, Ausscheidung) in einer oft palliativen Situation. (13–18)

Strensiq® ist die erste, auf den Knochenstoffwechsel abzielende Enzymersatztherapie, die die zugrunde liegende Ursache der Hypophosphatasie behandelt. 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. (19)

## 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 <sup>a</sup>
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	noch nicht bekannt	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 Produktinformation von Strensiq® entnommen. (19)

### 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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	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 Produktinformation hinzugezogen.

#### Für Abschnitt 2.2:

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

## 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. Yadav MC, Lemire I, Leonard P, Boileau G, Blond L, Beliveau M, u. a. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. Bone [Internet]. Elsevier Inc.; August 2011 [zitiert 11. September 2014];49(2):250–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3117961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, u. a. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012;366(10):904–13.
3. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, u. a. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. J Bone Miner Res. 2008;23(6):777–87.
4. Madson KL, Rockman-Greenberg C, Melian A, Moseley S, Odrlijn T, Whyte MP, u. a. Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Poster presented at the Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, Canada.
5. Rockman-greenberg C, Vockley J, Harmatz P, Vallée M, Bedrosian CL, Liese J. Asfotase Alfa Improves Skeletal Mineralization and Respiratory Function in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: Results from up to 12 Months' Treatment. Horm Res Paediatr. 2013;80(S1):70.
6. Whyte MP, Rockman-greenberg C, Hofmann C. Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. J Bone Miner Res [Internet]. 2014;29(Suppl 1: S33). Verfügbar unter: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=1fc7242e-2bc0-48f4-acf2-1f4c4bdcb6bf>.
7. Bishop N, Simmons JH, Lutz R, Odrlijn T, Moseley S, Melian A, u. a. Hypophosphatasia : Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated With Asfotase alfa For Up to 3 Years. Horm Res Paediatr. 2014;82(S1):29.
8. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita KKP, Reeves AA, u. a. Significantly Improved Muscle Strength , Running Speed, and Agility in Children with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa. Endocr Rev [Internet]. 2015;36(2

- Supplement). Verfügbar unter:  
<https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper20906.html>
9. Phillips D, Hamilton K, Moseley S, Odrlijn T, Fujita K, Reeves A, u. a. Improved Activities of Daily Living and Physical Function, with Decreased Pain, in Children with Hypophosphatasia Treated for Three Years with Asfotase Alfa: Results from the Childhood Health Assessment Questionnaire and the Pediatric Outcomes Data Collec. *Endocr Rev* [Internet]. April 2015;36(2 (Suppl)). Verfügbar unter: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/er.2015.36.issue-2.frontmatter>
  10. Yadav MC, de Oliveira RC, Foster BL, Fong H, Cory E, Narisawa S, u. a. Enzyme replacement prevents enamel defects in hypophosphatasia mice. *J Bone Miner Res* [Internet]. August 2012 [zitiert 11. September 2014];27(8):1722–34. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3395779&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  11. Kishnani P, Rockman-Greenberg C, Whyte M, Weber T, Mhanni A, Madson K, u. a. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy (ENB-0040) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. Poster presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; March 27-31, 2012; Char.
  12. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant human tissue non-specific alkaline phosphatase - Fc - deca-aspartate fusion protein for the for the treatment of hypophosphatasia. 2015;44(12. März 2015).
  13. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker R, Whyte M, Eisman J, Igarashi T, Herausgeber. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2013. S. 337–60.
  14. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. *Clin Endocrinol News* [Internet]. 2013;1–8. Verfügbar unter: [www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html](http://www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html)
  15. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, u. a. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clin Rev Bone Miner Metab* [Internet]. 12. Mai 2013 [zitiert 23. September 2014];11(2):60–70. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9139-0>
  16. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Collmann H, Schneider P, Girschick H. Hypophosphatasia: recent advances in diagnosis and treatment. *open bone journal2* [Internet]. März 2009;1:8–15. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190594>

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. Juni 2013 [zitiert 22. September 2014];10(Suppl 2):380–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858621>
18. Mornet E, Nunes M. Hypophosphatasia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al. E, Herausgeber. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2011. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301329>
19. Alexion Europe SAS. Fachinformation Strensiq. 2015.