

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Asfotase alfa**

Stand: Januar 2017

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Asfotase alfa Zur Behandlung der Hypophosphatasie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog
- Hilfsmittel
- Ggf. operative Maßnahmen

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Asfotase alfa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. März 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa A16AB13 Strensiq®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).
Asfotase alfa A16AB13 Strensiq®	Asfotase alfa ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

### **Vorgang: Asfotase alfa**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 12.12.2017

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	4
Systematische Reviews.....	4
Leitlinien .....	4
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	4
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	8
Literatur:.....	9

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypophosphatasie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.12.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 47 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

zur Behandlung der Hypophosphatasie

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HPP	Hypophosphatasia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, Jahr [2].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 28. August 2015]:</b> 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.</p> <p>Asfotase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p>a) Patienten im Alter ≤ 5 Jahren: Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p> <p>b) Patienten im Alter &gt; 5 Jahren Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
--	---

### Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

### Leitlinien

Es konnten keine relevanten LL identifiziert werden.

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2017 [3].</b></p> <p>Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia</p>	<p><b>Recommendations</b></p> <p>1.1 Asfotase alfa is recommended as an option for treating paediatric-onset hypophosphatasia only:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• for people who meet the criteria for treatment within the managed access arrangement (see section 4.18), and</li> <li>• for the duration of this arrangement and in line with the other conditions it specifies, and</li> <li>• when the company provides asfotase alfa with the confidential commercial terms agreed with NHS England.</li> </ul>
---	---

**Methodik:**

The evaluation committee considered evidence submitted by Alexion, a review of this submission by the evidence review group (ERG) and evidence submitted by clinical experts, patient experts and NHS England.

**Evidenzbasis:**

The company did a systematic literature review to identify studies evaluating the clinical effectiveness of asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia. It found 4 open-label phase II studies of asfotase alfa (2 of which had associated extension studies):

- ENB-002-08, a non-randomised 24-week single-arm study in 11 people of 36 months and under with infantile-onset hypophosphatasia.
- ENB-003-08, an extension study of ENB-002-08 that is evaluating 10 people for up to 5 years.
- ENB-010-10, a non-randomised, dose-comparison study of asfotase alfa treatment for up to 48 months in 59 people of 5 years and under with infantile-onset hypophosphatasia.
- ENB-006-09, a randomised 24-week dose-comparison study in 13 people of 5–12 years with infantile- or juvenile-onset hypophosphatasia.
- ENB-008-10, an extension study of ENB-006-09 that is evaluating 12 people for up to 5 years.
- ENB-009-10, a randomised, 24-week concurrent control study in 19 people of 13–66 years with paediatric-onset hypophosphatasia.

Only ENB-002-08 and ENB-006-09 have finished. The company stated that patients included in the studies of asfotase alfa presented with clinical symptoms that were characteristic of their age at onset of hypophosphatasia and enrolment, and that a broad range of outcome measures were collected across studies to reflect the symptoms of the disease in each age group.

The company also identified 3 retrospective non-interventional studies:

- ENB-011-10, a retrospective natural history study of babies with severe perinatal- and infantile-onset hypophosphatasia. Data on survival and the need for invasive ventilation were taken from medical records of children up to 5 years.
- ALX-HPP-502, a retrospective natural history study of children with juvenile-onset hypophosphatasia (5–15 years). The study focused on functional assessments of physical abilities, changes in growth (height and weight) and skeletal improvement (severity of rickets).
- ALX-HPP-502s, a single-centre substudy of ALX-HPP-502. Data for additional functional measures were taken from medical records and videos were obtained from a longitudinal natural history database to characterise gait.

**Section 4.18 (managed access arrangement):**

The company proposed a managed access arrangement, which was developed with clinical experts and patient groups and revised after advice from NICE and discussion with NHS England. The arrangement was proposed to last 5 years, and includes defined criteria for starting and stopping asfotase alfa treatment, and monitoring and data collection requirements:

- A national committee made up of experts in hypophosphatasia, pain management and commissioning will discuss all decisions to start or stop asfotase alfa treatment within the managed access arrangement.
- To be considered for asfotase alfa treatment, patients must agree to the terms of the arrangement (including attending regular follow-up clinics and inclusion in the data collection).



	<p><u>Starting criteria:</u> All people with perinatal- and infantile-onset hypophosphatasia, regardless of current age, can start treatment with asfotase alfa. Asfotase alfa can be considered for children (aged 1–4 years and 5–18 years) with juvenile-onset disease if they do not reach motor milestones, have pain with significant disability or have restricted mobility. The drug can also be considered for adults (18 years and over) with juvenile-onset disease if they have 2 of the following: current fractures or a history of fractures characteristic of hypophosphatasia; persistent or recurrent pain with disability; and restriction of mobility.</p> <p><u>Stopping criteria:</u> Babies under 1 year with respiratory problems can continue treatment for the duration of the managed access arrangement unless they develop serious adverse events, other life-limiting conditions or remain ventilator dependent after 2 years. Children with juvenile-onset disease will stop treatment if 2 of the 3 stopping criteria are met: loss of height or growth impairment; no improvement in physical function or fall in mobility score; and no reduction in pain. Adults with juvenile-onset disease will stop treatment if 1 of the following criteria are met: no improvement in physical function or fall in mobility score; continued fractures over a 3-year period; and no reduction in pain.</p> <p><u>Monitoring and data collection:</u> Data will be collected from everyone who has asfotase alfa within the managed access arrangement, and will be recorded in a dedicated database. The company stated that NHS England will have access to this database for audit and analysis of individual-level data, and will also be provided with relevant data extracts from the global hypophosphatasia registry database to assist in assessing asfotase alfa.</p>
<p><b>NIHR, 2013 [4].</b></p> <p>Asfotase alfa for hypophosphatasia</p>	<p><b>TARGET GROUP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypophosphatasia (HPP) – first line.</li> </ul> <p><b>EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS</b> include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive care aimed at decreasing and controlling symptoms associated with HPP.</li> <li>• Infants and children should be monitored for evidence of increased intracranial pressure and fractures should be observed closely.</li> <li>• Internal fixation (rodding) may be especially helpful in the management of a fractured femur, whilst internal fixation or 8-plate hemiepiphysiodesis may be used in the management of femoral bowingb.</li> <li>• Bracing may be used where there is evidence of developing scoliosisc.</li> <li>• Adult pseudofractures may require orthopaedic care and a dentist should closely monitor all individuals with HPP.</li> <li>• Renal function should be monitored in patients with high calcium and phosphate levels in their blood as well as calciuria, as nephrocalcinosis may develop, further reducing renal function. Management of high calcium levels is often required.</li> </ul>
<p><b>CADTH, 2016 [1].</b></p> <p>CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ASFOTASE ALFA</p>	<p><b>Recommendation:</b></p> <p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that asfotase alfa be listed for enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of pediatric-onset hypophosphatasia (HPP), if the following clinical criteria and conditions are met:</p> <p><u>Clinical Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient has infantile or childhood HPP confirmed by genetic testing.</li> <li>• Patient is not an adult at the time treatment is initiated.</li> </ul> <p><u>Conditions:</u></p>

<p>(Strensiq — Alexion Pharma Canada Corp.)  Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients should be initiated on treatment and followed in a specialized clinic with expertise in the diagnosis and management of HPP.</li> <li>• Goals of therapy should be developed on a case-by-case basis prior to the initiation of therapy. If these pre-specified goals are not met at reassessment following a trial of 24 weeks of therapy, the treatment should not be continued.</li> <li>• Substantial reduction in price.</li> </ul> <p>Reasons for Recommendation (<i>Hinweis</i>: welche die Evidenz betreffen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Three open-label pivotal studies (ENB-010-10 [N = 59], ENB-006-09 [N = 13], and ENB-008-10 [N = 12]) suggested that asfotase alfa 2 mg/kg administered three times per week is associated with an improvement in skeletal development.</li> <li>• Patients treated with asfotase alfa appeared to have a lower rate of mortality compared with the anticipated rate of mortality for patients with HPP, based on the natural history of this disease.</li> </ul>
---	--

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	[mh hypophosphatasia]
2	hypophosphatasia*:ti,ab,kw or hypophosphataem*:ti,ab,kw or hypophosphatem*:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	Hypophosphatasia[mh]
2	hypophosphatasia*[tiab] OR hypophosphataem*[tiab] OR hypophosphatem*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR (((((((((((HTA[Tiab] OR technology assessment*[Tiab] OR technology report*[Tiab] OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab] OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab])) OR ((review*[Tiab] OR overview*[Tiab] AND ((evidence[Tiab] AND based[Tiab]))))))))))))
5	((#4) AND ("2012/12/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2017

#	Suchfrage
1	Hypophosphatasia[mh]
2	hypophosphatasia*[tiab] OR hypophosphataem*[tiab] OR hypophosphatem*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i> )
5	((#4) AND ("2012/12/01"[PDAT] : "2017/12/06"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

## Literatur

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Asfotase alfa; Final recommendation [online]. 04.2016. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 06.12.2017]. (Common Drug Review). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443\\_complete\\_Strensiq-Apr-4-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443_complete_Strensiq-Apr-4-16_e.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Asfotase alfa vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2526/>.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 06.12.2017]. (NICE Highly specialised technologies guidance; Band 6). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/resources/asfotase-alfa-for-treating-paediatic-onset-hypophosphatasia-pdf-1394904246469>.
4. **NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre (NIHR HSRIC).** Asfotase alfa for hypophosphatasia [online]. In: . London (GBR): National Institute for Health Research (NIHR); 2013. [Zugriff: 11.12.2017]. URL: [http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2528.be317e2b.Asfotasealfa\\_Nov13.pdf](http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2528.be317e2b.Asfotasealfa_Nov13.pdf).