

Hypophosphatasie – Empfehlung einer Expertengruppe zum Therapievorgehen bei der seltenen Skelett-Erkrankung

Hypophosphatasia – Expert Group Recommendation on Therapeutic Strategy for the Rare Skeletal Disorder



Autorinnen/Autoren

Christina Lampe¹, Uwe Maus², Stephan Scharla³, Ralf Schmidmaier⁴, Hans-Christof Schober⁵, Christian Wüster⁶, Christian Dierks^{7,8}

Institute

- 1 Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Germany
- 2 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 3 Praxis für Innere Medizin & Endokrinologie/Diabetologie, PD Dr. med. Stephan Scharla, Bad Reichenhall Germany
- 4 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München, München, Germany
- 5 OrthoCoast, Praxis für ganzheitliche und interdisziplinäre Orthopädie, Wolgast, Germany
- 6 Hormon- und Stoffwechsellzentrum MVZ GmbH, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christian Wüster, Mainz, Germany
- 7 Medical Data Science, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 8 Dierks+Company Rechtsanwaltsgesellschaft mbH, Berlin, Germany

Schlüsselwörter

Deutsch: Hypophosphatasie, Therapiemanagement, Asfotase alfa

Key words

hypophosphatasia, therapy management, asfotase alfa

eingereicht 16.12.2022

akzeptiert 04.01.2023

Bibliografie

Osteologie 2023; 32: 52–58

DOI 10.1055/a-2015-1841

ISSN 1019-1291

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. iur. Christian Dierks
Dierks+Company Rechtsanwaltsgesellschaft mbH
Invalidenstraße 113
10115 Berlin
Germany
Tel.: +49(0)30586930000
christian.dierks@dierks.company

ABSTRACT

Ziel Für die Hypophosphatasie (HPP) ist Asfotase alfa – eine Enzymersatztherapie – die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Therapie. Diese Empfehlung soll der Erleichterung der ärztlichen Therapieentscheidung bei der HPP dienen und Kriterien der wirtschaftlichen und medizinisch angemessenen Verordnung klären.

Methode Nach der Delphi-Methode wurden die Expertinnen und Experten in zwei Gruppen aufgeteilt – eine Gruppe erstellte einen Thesenkatalog und erweiterte diesen textlich. Die zweite Gruppe validierte und editierte den Entwurf. Dieser Prozess wurde zur Erreichung eines Konsenses wiederholt.

Ergebnisse Die Indikation für eine Therapie mit Asfotase alfa wird anhand des Schweregrades der Symptome, die sich durch andere Maßnahmen nicht bessern lassen, gestellt. Voraussetzung für eine Therapie sind Knochenmanifestationen und das Auftreten von Symptomen der HPP im Kindes- und Jugendalter. Liegen keine Befunde der HPP im Kindes- und Jugendalter vor, wird auf eine sorgfältige Anamnese zurückgegriffen. Die Beurteilung, ob anhand der Anamnese ein Therapieanspruch gerechtfertigt werden kann, obliegt dem behandelnden Arzt. Es besteht kein Genehmigungsvorbehalt der Krankenkassen. Wird der Therapieanspruch bestritten, gilt im Sozialrecht der Beweisgrad der Wahrscheinlichkeit. Auch eine sorgfältig erhobene Verdachtsdiagnose kann einen Therapieanspruch rechtfertigen.

Fazit Wird die Diagnose der HPP erst im Erwachsenenalter gestellt und liegen keine weiteren Erkenntnisquellen vor, kann auf eine sorgfältige Anamnese zum Nachweis des Vorliegens der HPP bereits im Kindes- und Jugendalter zurückgegriffen werden, um den Anspruch eines Patienten zu begründen.

ABSTRACT

Aim For Hypophosphatasia (HPP), asfotase alfa – an enzyme replacement therapy – is currently the only approved medicinal treatment for HPP. This paper is intended to facilitate the medical decision-making process in HPP and to clarify the criteria for economic and medically appropriate regulation.

Method According to the Delphi method, the experts were divided into two groups – one group created a catalogue of theses and prepared textual expansions. The second group validated and edited the draft. This process was repeated to reach consensus.

Results The indication for therapy with asfotase alfa is based on the severity of symptoms that cannot be improved by other measures. The prerequisites for therapy are bone manifestations and the occurrence of symptoms of HPP in childhood and

adolescence. If there are no findings of HPP in childhood and adolescence, a careful medical history is taken. It is the responsibility of the treating physician to assess whether a claim for treatment can be justified on the basis of the medical history. There is no requirement for approval by the health insurance providers. If the entitlement to therapy is disputed, the degree of proof of probability applies in social law. A carefully established tentative diagnosis can also justify an entitlement for treatment.

Conclusion If a diagnosis of HPP is not made until adulthood and no other sources of knowledge are available, a thorough medical history to prove the presence of HPP already in childhood and adolescence can be used to substantiate the patient's claim.

Zielsetzung und Fragestellung

Die hier vorliegende, von Expertinnen und Experten¹ gemeinsam ausgearbeitete Empfehlung, soll Unschärfen bei der Therapie der Hypophosphatasie aufgreifen, klären und wesentliche Kriterien für eine wirtschaftliche und medizinisch angemessene Verordnung darstellen.

Der konsentiert Text soll behandelnden Ärzten als Handreichung für die Therapieentscheidung und indikationsgerechte sowie wirtschaftliche Verordnung zur Verfügung gestellt werden.

Leitlinie HPP

Eine aktuell gültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der HPP liegt derzeit (noch) nicht vor. Eine andere Gruppe von Experten – Pädiater, Endokrinologen, Neurochirurgen, Orthopäden und Unfallchirurgen – hatte sich bereits im September 2013 zusammengefunden, um eine Leitlinie zu erstellen. Die jeweiligen wissenschaftlichen Gesellschaften der beteiligten Fachdisziplinen wurden um Unterstützung angefragt. An diese Vorarbeiten knüpfen die Autoren an. Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung ist auf der Basis der verfügbaren Literatur möglicherweise in der Zukunft nur eine S1-Leitlinie im Konsens zu beteiligender Experten möglich.

HPP im Überblick

Hypophosphatasie (HPP), auch Mangel an alkalischer Phosphatase, Phosphoethanolamin-urie oder Rathbun-Syndrom genannt, ist eine seltene und manchmal tödlich verlaufende Knochenstoffwechselerkrankung.

Klinik

Die klinischen Symptome sind heterogen und reichen von der rasch tödlich verlaufenden perinatalen Variante mit ausgeprägter Skeletthypomineralisierung, Atemnot oder Krampfanfällen bis hin zu einer milderen, progressiven Mineralisierungsstörung mit erhöhtem Frakturrisiko im späteren Leben. Diese beruht im Wesentlichen auf einer Vermehrung von Pyrophosphat und einer daraus resultierenden Inhibition der Mineralisierung und einer Induktion proinflammatorischer Reize im Gewebe, z. B. durch die Bildung von Pyrophosphat-Kristallen. Daraus entstehen die klinisch führenden Symptome der Hemmung der Knochenformation, möglicherweise auch der Stimulation des Abbaus und das Auftreten Rheuma-ähnlicher Beschwerden.

Die gestörte Mineralisierung führt zu einer Verformung der Knochen und anderen Veränderungen der Knochenstruktur, Zahnveränderungen und Zahnverlusten. Diese Fehlbildungen können das kindliche Wachstum beeinträchtigen und zudem alltägliche Bewegungen wie Gehen, Laufen, Stehen, Springen oder Treppensteigen behindern. Symptome wie der vorzeitige Verlust der Milchzähne mit kompletter Wurzel, Genua valga oder Genua vara, Thorax-Verformungen, motorische Entwicklungsverzögerung sowie Nephrokalzinose können auftreten.

Dazu können weitere systemische Komplikationen, wie stark ausgeprägte Muskelschwäche und, bei schweren Formen in der frühen Kindheit, auch Krampfanfälle und Atemversagen kommen, die zum vorzeitigen Tod führen. Säuglinge, die in den ersten sechs Monaten schwere HPP-Symptome zeigen, haben eine besonders hohe Sterberate – 73 % sterben innerhalb der ersten fünf Lebensjahre [1].

Epidemiologie

Die Prävalenz schwerer Verlaufsformen wird in Europa auf 1 zu 300 000 geschätzt, allerdings scheinen moderate Formen von HPP 50 mal so häufig vorzukommen [2, 3]. Die Inzidenz schwerer HPP wurde in Kanada auf 1 zu 100 000 Geburten geschätzt [4]. Daten aus den USA zeigen, dass HPP häufiger bei Weißen vorkommt als bei Farbigen, und dass die Mehrheit betroffener amerikanischer

¹ Nachfolgend wird der besseren Lesbarkeit halber durchgängig das generische Maskulinum für alle Geschlechter verwendet.

Kinder eine milde Manifestation hat [3, 5]. Ein weiterer Anhaltspunkt für die Prävalenz ergibt sich daraus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss schätzt, dass in Deutschland etwa 1.000 Patienten für die Therapie mit Asfotase alfa infrage kommen [6].

Genetik

Die verminderte Serumaktivität der AP wird durch eine von über 300 bisher identifizierten genetischen Mutationen im Gen, das für TNSALP kodiert, verursacht (Genlocus p34–36 auf Chromosom 1). Der genetische Erbgang ist autosomal rezessiv für die perinatalen und infantilen Formen, und entweder autosomal rezessiv oder autosomal dominant für die milderen Formen (Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für zwei defekte TNSALP-Allele). Der Vererbungsmodus für kindliche, erwachsene und odontische Formen der Hypophosphatasie kann also entweder autosomal dominant oder rezessiv sein, so dass die Krankheit Männer und Frauen gleich häufig betrifft. Die genetische Beratung wird durch das variable Vererbungsmuster der Krankheit und durch die unvollständige Durchdringung des Merkmals erschwert.

Die Auswirkungen auf den klinischen Phänotyp variieren stark, ohne dass derzeit eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erkennbar sind. Der individuelle genetische Befund sollte deshalb immer im Kontext mit dem klinischen Phänotyp interpretiert werden.

Diagnose

Aufgrund des fortschreitenden Verlaufs der Erkrankung können neue Symptome in jedem Alter auftreten und sich über die Zeit verschlimmern, was zu schweren Behinderungen führen kann. Die Diagnose der HPP erfolgt durch eine Kombination aus einer vollständigen klinischen Beurteilung und einem einfachen Bluttest, der die AP-Aktivität entsprechend dem Geschlecht und dem Alter und dem Ausschluss anderer Ursachen für eine AP-Erniedrigung berücksichtigen sollte. Ein weiterer wichtiger Serumparame-ter ist die aktivierte Form des Vitamins B6 (Pyridoxalphosphat), welches in der Regel erhöht ist. Bei typischer Konstellation sollte die Diagnose durch eine genetische Diagnostik abgesichert werden.

Therapie

In der Indikation können unter anderem Heilmittel (v. a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog, Hilfsmittel (orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein. Letztere werden im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem bei Behandlungen von Knochenfrakturen und anderen chirurgischen bzw. neurochirurgischen Interventionen notwendig (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa vom 2. April 2020 – S. 5).

Therapie mit Asfotase alfa

Die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Therapie für die HPP ist Asfotase alfa. Der zugelassene Anwendungsbereich von Asfotase alfa ist in Abschnitt 4.1 der Fachinformation dargelegt; weitere Angaben, etwa unter 5.1 der Fachinformation, sind ebenfalls

zu berücksichtigen [7]. Krankenkassen haben keine Kompetenz, abweichende eigene Definitionen des Anwendungsbereichs festzulegen – eine Genehmigung der Verordnung durch eine Krankenkasse ist unzulässig (vgl. § 29 Abs. 1 Satz 2 Bundesmantelvertrag Ärzte vom 1. Juli 2021).

Asfotase alfa ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln [8].

Die Behandlung im zugelassenen Anwendungsgebiet setzt also

- a) ein Auftreten im Kindes- und Jugendalter und
- b) Knochenmanifestationen

voraus. Diese beiden Voraussetzungen werden im Folgenden definiert.

Auftreten im Kindes- und Jugendalter

Anamnestisch können folgende Symptome in der Kindheit und Jugend (bei Patienten und ebenfalls betroffenen Familienangehörigen) erhoben werden:

- Mehrfache Knochenbrüche ohne adäquates Trauma
- Gelenkschmerzen
- Wachstumsdefizite
- Myopathien und Myalgien
- HPP-assoziierte Todesursachen in der Familie
- Rachitis-Symptome, Watschelgang oder Genua vara
- Dentinogenese-Störung der zweiten Zähne

Eine sorgfältige Dokumentation der Anamnese ist ein entscheidendes Element zur Erfüllung der Darlegungspflicht des Arztes. Der Arzt entscheidet, ob die Aussagen eines Patienten glaubhaft und schlüssig sind und ob mehr Indizien für die Richtigkeit der Angaben sprechen als dagegen. Dabei ist maßgeblich, wie sich die Situation zum Zeitpunkt der Anamnese (ex ante) für den Arzt darstellt. Anamnese und Familienanamnese sind sorgfältig zu dokumentieren, insbesondere um Nachfragen der Leistungsträger entsprechend beantworten zu können.

Klare Kriterien zur Befunderhebung der kindlichen/jugendlichen Form und für die Abgrenzung von der adulten Form der HPP fehlen [3, 8–10]. Es gibt Patienten mit plausibler Beschreibung schwerer Symptome aus der Jugend, ohne dass sich das durch Dokumente stützen lässt. In diesen Fällen muss anamnestisch befundet werden.

Es gibt Erwachsene mit starker Symptomatik, die aber in der Jugend und Kindheit keine starken Symptome hatten, daher gibt es auch keine Dokumente aus Kindheit und Jugend. Im Einzelfall ist dann die Anamnese der einzige Befund. Auch diese Patienten können nach Einschätzung der Autoren von Asfotase alfa profitieren. Wie in dem Kapitel „Nachweis des Patientenanspruchs“ dargestellt, erfolgt diese Therapie dann durchaus im Rahmen der Zulassung.

Knochenmanifestationen

Eine Knochenmanifestation lässt sich mittels klinischer Anamnese (Frakturen, Deformitäten und ähnliches) mit Bildgebung, Osteodensitometrie (DXA), Laboruntersuchungen, insbesondere Knochenumbau-marker, und Parametern des Calcium- und Phosphatstoffwechsels nachweisen. Eine Knochenbiopsie ist nur in Zweifels-

fällen notwendig. Mit ihr lässt sich der Anteil nicht mineralisierten Knochens (Osteoid) abschätzen.

Eine klinisch relevante Knochenmanifestation bei genetisch nachgewiesener Hypophosphatasie, die eine Asfotase alfa-Therapie rechtfertigt, kann eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Erniedrigte Knochendichte (DXA) in Verbindung mit muskuloskelettalen Beschwerden [11] und HPP zuordenbaren Frakturen ohne adäquates Trauma
- Schwere Beeinträchtigung und chronische Schmerzen im Alltag durch Pseudarthrosen, Non-Unions, rezidivierende Stressfrakturen
- Immobilität bei Schmerzen infolge von Frakturen oder schwerer malazischer Knochenmineralisationsstörung
- Frakturen/Fehlstellungen, die zur Immobilisation in den Rollator oder Rollstuhl führen
- Wiederholt durchgeführte orthopädische Operationen als Folge der HPP

Chronische Knochenschmerzen im Alltag und eine ausgeprägte Muskelschwäche als vorherrschendes klinisches Bild sind ein weiterer möglicher Befund.

Bei Unsicherheit des Nachweises für eine prüfungssichere Indikationsstellung für eine Asfotase alfa-Verordnung ist auch die Orientierung an den Kriterien von Khan et al. hilfreich (zusätzlich zum Auftreten im Kindes- und Jugendalter) [12]:

- Osteomalazie und Komplikationen der Osteomalazie, Pseudofrakturen
- Unerträgliche Schmerzen des Bewegungsapparats, die Opioid-Therapie erfordern oder auf Opioide nicht reagieren
- Chondrocalcinose mit unerträglichen Schmerzen
- Verzögerte oder unvollständige Frakturheilung
- Nennenswerte Störungen des Gangbildes und der Mobilität

Asfotase alfa sollte auch dann erwogen werden, wenn schon bei jüngeren Patienten ein niedriger T-Wert (DXA-Messung) gefunden wird und HPP-assoziierte Brüche vorliegen. Das Therapieziel und der zu erwartende Nutzen für den konkreten Patienten sind entscheidend.

Hypophosphatasie und Osteoporose

HPP und Osteoporose sind zwei Krankheiten mit unterschiedlicher Pathophysiologie und unterschiedlichen Therapieoptionen, es bestehen aber Interaktionen. Eine verminderte Knochendichte ist in einem großen Teil der Fälle ein spezifisches Symptom der adulten HPP [11]. Da Antiresorptiva die AP-Aktivität reduzieren, sind sie bei HPP pathophysiologisch nicht sinnvoll, wo die AP ohnehin schon niedrig ist. Die Anwendung von Teriparatid zur Behandlung von HPP-Frakturen zeigt fallweise Erfolg. Zur Kombinationstherapie von Asfotase alfa und Antiresorptiva oder osteoanabolen Therapeutika gibt es keine Evidenz.

Nicht jeder Hypophosphatasie-Patient mit Frakturen muss mit Asfotase alfa behandelt werden, insbesondere wenn es sich um ältere Patienten handelt. Aber auch ältere Patienten können von einer Asfotase alfa-Therapie profitieren.

Absicherung der Therapieentscheidung aus sozialrechtlicher Sicht

Die Bedeutung der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA

Wie erwachsene Patienten von einer Asfotase alfa-Therapie profitieren können

Der beobachtete Nutzen von Erwachsenen bei der Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa kann sich wie folgt darstellen:

- Die Knochenmanifestationen werden abgemildert, etwa durch eine Konsolidierung der Frakturen oder Abnahme der Schmerzen
- Die Lebensqualität hat sich verbessert und die allgemeine Leistungsfähigkeit erhöht

Die Behandlungsziele sind nicht für alle Patienten erreichbar, der Nutzen ist patientenindividuell sehr unterschiedlich. Der Nutzen für die Patienten soll in jedem Einzelfall möglichst genau dokumentiert werden. Gegebenenfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn sich kein Patientennutzen einstellt. Bei Knochenbrüchen kann eine Asfotase alfa-Therapie bis zur Heilung des Bruches und ggfs. darüber hinaus angezeigt sein.

Nachweis des Patientenanspruchs

Die Ergebnisse einer anamnestischen Befunderhebung sind eine wichtige Stütze der Therapieentscheidung und können nicht ohne weiteres negiert werden. Prüfungsgremien müssen die Indikationsstellung substantiiert bestreiten, wenn sie eine Anamnese ablehnen oder einen Off-Label-Use vermuten. „Substantiiert“ heißt, es müssen konkrete Argumente angeführt werden, die gegen die Indikationsstellung des Arztes sprechen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass schriftliche Befunde aus früheren Zeiten oft nicht vorliegen können, zum Teil, weil die berufsrechtliche Mindestaufbewahrungsdauer bereits verstrichen ist oder das Wissen um die Erkrankung noch nicht vorhanden war.

In den verschiedenen Rechtsbereichen gelten unterschiedliche Anforderungen an die Kausalität: Während z. B. im Strafrecht eine „an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit“ gefordert wird, reicht im Sozialrecht der Beweisgrad der Wahrscheinlichkeit [13–20]. Das gilt auch für die anamnestische Befunderhebung durch einen Arzt, die einen Patientenanspruch trägt.

In möglichen Dialogen über die Zweckmäßigkeit der Therapie kann das Datum der Diagnose eine Rolle spielen, aber das Datum der Diagnose bei Erwachsenen muss nicht mit dem Auftreten im Kindes- und Jugendalter zusammenfallen. Daher wird dazu geraten, dies durch eine gut dokumentierte Anamnese zu unterstützen.

Rechtliche Aspekte der Nutzenbewertung

Der festgestellte Zusatznutzen gilt für ein bewertetes Arzneimittel insgesamt (hier nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Asfotase alfa), auch wenn der Zusatznutzen für Subpopulationen unterschiedlich ausfällt.

Ein nicht belegter Zusatznutzen in einer Subpopulation bedeutet nicht, dass es keinen Zusatznutzen gibt, sondern dass er mit den Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Ge-

sundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht dargestellt werden konnte.

Grundsätzlich ist ein Arzneimittel mit Zusatznutzen anderen Medikationen im Indikationsgebiet vorzuziehen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) der Nutzenbewertung von Asfotase alfa war Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bezeichnet. Allerdings gibt es keine allgemein gültige Definition für BSC [21]. Das IQWiG definiert BSC wie folgt:

„Als Best Supportive Care (engl. = bestmögliche unterstützende Behandlung) wird eine Behandlung bezeichnet, deren Hauptziel es ist, die Symptome einer schweren Erkrankung zu lindern und eine möglichst gute Lebensqualität zu erreichen. Dabei richtet sich eine BSC nach den Bedürfnissen eines Patienten – je nachdem, ob zum Beispiel die Schmerzlinderung bei einer Krebserkrankung, Hilfen im Alltag oder psychologische Unterstützung im Vordergrund stehen. Die Behandlung bekämpft also nicht die Erkrankung, sondern mildert deren Folgen.“ [22]

Es handelt sich also nicht um eine Therapie, so dass schon fraglich ist, wie weit BSC als Komparator herangezogen werden kann. Daraus ergibt sich auch, dass ein Therapieversuch mit BSC nicht erforderlich ist, zugelassene therapeutische Alternativen genießen Vorrang.

Die Kriterien zur Verordnung von Asfotase alfa gelten gleichermaßen für den niedergelassenen und den stationären Bereich.

Folgen des G-BA Beschlusses vom 02.04.2020 und Festsetzung des neuen Erstattungsbetrages

Seit dem G-BA Beschluss vom April 2020 hinterfragen Krankenkassen und der Medizinische Dienst (MD) gelegentlich die Therapie mit Asfotase alfa bei Erwachsenen. In der Kommunikation ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft und ein Erstattungsbetrag als Mischpreis über alle Subpopulationen vereinbart wurde. Auch wenn einige Medikamente Subpopulationen ohne Zusatznutzen aufweisen, gibt es bisher keine Regresse zu Therapien in Subpopulationen ohne Zusatznutzen.

Bedeutung des Mischpreises

Bei der Betrachtung von Subpopulationen kann die Bewertung durch den G-BA unterschiedlich ausfallen. Dann ist ein Mischpreis die einzige Möglichkeit, unterschiedliche Zusatznutzen abzubilden. Durch die Monetarisierung des G-BA Beschlusses auf dieser (obersten) Allokationsebene wird ein Preis für alle Subpopulationen festgelegt [23].

Subpopulationen sind gleichrangig in der Verordnung, insbesondere, wenn keine zugelassene Arzneimitteltherapie als Alternative zur Verfügung steht. Ein Arzt kann für alle Subpopulationen Asfotase alfa innerhalb des Anwendungsgebietes verordnen, es ist keine Differenzierung notwendig. Eine Bewertung des Preises eines Arzneimittels durch den Arzt, auch in Bezug auf unterschiedliche Subpopulationen, ist nicht geboten, denn der Preis ist als Erstattungsbetrag zwischen dem GKV-SV und dem Hersteller vereinbart und gilt daher als wirtschaftlich.

Weitere rechtliche Aspekte

Wirtschaftliche Verordnung

Bei Enzyersatztherapien gilt ebenso das Gebot der Wirtschaftlichkeit: Die Therapie muss zweckmäßig und ausreichend sein, sie darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten und sie muss wirtschaftlich (sogenannte Wirtschaftlichkeit im engeren Sinne) sein. Bei Enzyersatztherapien kann es bei Einhaltung der Dosierung keine Überschreitung des Maßes des Notwendigen geben, das durch die Dauer der Behandlung begründet wäre.

Probationsphasen

Probationsphasen, also Phasen der Therapie, die dazu dienen, das Ansprechen der Patienten festzustellen, sind nicht notwendig. Es kann aber sinnvoll sein, nach 3, 6 oder 9 Monaten festzustellen, ob unter Asfotase alfa eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. Davon kann die Entscheidung über eine Fortführung der Therapie abhängig gemacht werden. Dies ist im Rahmen der zulassungskonformen Anwendung umsetzbar.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann für ausgewählte Medikamente eine anwendungsbegleitende Datenerhebung als Voraussetzung für die Verordnung eines Medikaments (AbD) zur Pflicht machen. Dies ist für Asfotase alfa bereits 2016 geschehen und auch sinnvoll, denn ohne Datenerhebung kann es keine Verbesserung der Datenlage geben. Der Hersteller erfüllt diese Auflage mit dem Angebot eines Registers. Das HPP-REGISTER ist eine longitudinale, prospektive Langzeit-Beobachtungsstudie für Patienten mit Hypophosphatasie [24]. Es wird empfohlen, die Behandlungsdaten dem Register zu melden. Bei HPP-Patienten sollten auch die Lebensqualitäts-Daten erhoben werden.

Off-Label-Use

Sind die Voraussetzungen für das Vorliegen des Anspruchs des Patienten auf die Therapie unklar, etwa weil das Auftreten erster Symptome nicht verifizierbar ist, kann das Bedürfnis bestehen, die Verordnung durch Kommunikation mit der Krankenkasse des Patienten abzusichern. Die Krankenkasse hat allerdings nicht die Kompetenz, eine Therapie zu genehmigen. Das System sieht lediglich vor, dass sie im Fall einer zu Unrecht erfolgten Verordnung einen Antrag auf „Feststellung eines sonstigen Schadens“ stellen kann. Die Prüfungsstelle überprüft dann die Zweckmäßigkeit der Verordnung.

Um dieses Verfahren zu vermeiden, kann der behandelnde Arzt unter Darstellung der Befunde die Einschätzung für die Zweckmäßigkeit einer Therapie darstellen und die Krankenkasse um Zusage bitten, dass sie in Übereinstimmung mit dieser Einschätzung auf die Stellung eines solchen Antrags verzichten wird. Das Bundessozialgericht hat zur Rolle des Arztes entschieden: „In dem besonderen Fall eines medizinisch-fachlich umstrittenen Off-Label-Use kann er auch zunächst selbst bei der Krankenkasse deren Auffassung als Kostenträger einholen und im Ablehnungsfall dem Patienten ein Privatrezept ausstellen“ [25].

Privatärztliche Verordnung

Für privat versicherte Patienten gelten je nach Vertrag andere Voraussetzungen. Hier empfiehlt es sich, nach Diagnosestellung mit

der jeweiligen privaten Krankenversicherung des Patienten die Übernahme der Kosten der Therapie mit Asfotase alfa abzustimmen (vgl. § 192 Abs. 8 Satz 1 Versicherungsvertragsgesetz).

Konsensfindung der Arbeitsgruppe für die Aussagen in dieser Expertenempfehlung

Von den Teilnehmern eines Gesprächskreises zur HPP wurde 2021 angeregt, ein Konsensuspapier zur Hypophosphatasie zu erarbeiten. In diesem sollten die Therapieziele sowie der erwartbare Nutzen für die Patienten berücksichtigt werden. Auch sollte das Papier zum Umgang mit Anfragen von Krankenkassen hilfreich sein. Vor diesem Hintergrund haben sich die Experten zusammengefunden, um das hier vorliegende Papier zu erstellen.

Im Sinne einer strukturierten Arbeitsweise wurde die Delphi-Methode gewählt, um eine mehrstufige Befragung mit dem Ziel der Konsensbildung zu erreichen. Die Experten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt und eine Gruppe hat zunächst einen Thesenkatalog erstellt und textlich erweitert. Dieses Papier wurde an die zweite Gruppe durchgegeben, die den Entwurf weiter validiert und editiert hat. Dieser Prozess wurde einmal wiederholt, bis der Konsens vereinbart wurde.

Zusammensetzung der Expertengruppe

Dr. med. Christina Lampe, Fachärztin für Chirurgie, Kinderneurologie, Epileptologie und Sozialmedizin, Gießen

Prof. Dr. med. Uwe Maus, Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, Spezielle Orthopädische Chirurgie, Osteologie (DVO), Düsseldorf

PD Dr. med. habil. Stephan Scharla, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie DVO, Bad Reichenhall

Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Osteologie DVO, Diabetologe DDG, Ernährungsmedizin, Rostock

Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Hämatologie, Internistische Onkologie, Osteologie DVO, München

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Osteologie DVO, Mainz

Unter fachlicher Einbeziehung von RA Prof. Dr. med. Dr. iur. Christian Dierks, Dierks+Company, Berlin

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Expertengruppe tagte in einem Zeitraum von Oktober bis Dezember 2021. Die redaktionelle Unabhängigkeit wurde gewahrt.

Financial Support: Die Treffen der Expertengruppe fanden mit freundlicher Unterstützung der Alexion Pharma Germany GmbH statt. Eine inhaltliche Einflussnahme auf das vorliegende Konsensuspapier wurde ausgeschlossen.

Interessenkonflikt

Dr. Christina Lampe hat Honoraria für Vorträge, Teilnahme an Advisory Boards und wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Alexion und Kiowa Kirin erhalten.

Prof. Dr. med. Uwe Maus hat Honorare für Vorträge und AdBoards von Amgen, UCB, Theramex, Alexion, Kyowa Kirin, AgNovos, Das FORTBILDUNGSKOLLEG GmbH erhalten.

Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier hat innerhalb der vergangenen 3 Jahre Vortragshonorare von Alexion, AMGEN, Medizinischer Fakultätentag/Universität Heidelberg, Münchener Akademie für Ärztliche Fortbildung, Notfallakademie, NovoNordisk, OSTAK, Praxis Depeche, Shire/Takeda und UCB sowie Beraterhonorare von Alexion und Takeda erhalten.

PD Dr. med. habil. Stephan Scharla hat Referentenhonorare von Amgen, Astra-Zeneca, Lilly, Roche, UCB, Das FORTBILDUNGSKOLLEG GmbH und Medizinische Fachgesellschaften erhalten. Beratungstätigkeiten sind bei Lilly, Amgen, UCB, Stada und Alexion erfolgt. Er erhielt Forschungsförderungen/Prüfarzt-Honorare für die Durchführung klinischer Studien von Astra-Zeneca, Amgen, Lilly, Sandoz, Alexion und Sanofi.

Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober hat in den letzten 2 Jahren Honoraria für Beiratstätigkeiten und Vorträge von folgenden Firmen erhalten: UCB Pharma GmbH Monheim, Amgen GmbH München, Alexion München.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Wüster hat Honoraria für Vorträge von den folgenden Firmen erhalten: Lilly, Bad Homburg; Gedeon-Richter Pharma, Düsseldorf; Amgen, München; UCB Pharma, Monheim; Alexion, München; Medi-Manager Innovation, Mainz; Kyowa Kirin, Düsseldorf; Novartis, Nürnberg; Stada, Bad Vilbel; IDS, Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. iur. Christian Dierks erhält als Rechtsanwalt und Berater regelmäßig Honorare von verschiedenen Unternehmen, auch von Alexion, München.

Literatur

- [1] Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 233–246. doi:10.1038/nrendo.2016.14
- [2] Mornet E, Yvard A, Taillandier A et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 439–445. doi:10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x
- [3] Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019; 11: 1759720X19863997. doi:10.1177/1759720X19863997
- [4] Fraser D. Hypophosphatasia. *The American Journal of Medicine* 1957; 22: 730–746. doi:10.1016/0002-9343(57)90124-9
- [5] Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75: 229–239. doi:10.1016/j.bone.2015.02.022
- [6] Bundesanzeiger Amtlicher Teil. 14.05.2020 B5 – S. 6
- [7] European Medicines Agency. Anhang 1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_de.pdf; Stand: 22.11.2022
- [8] Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 230–234. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.230
- [9] Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M et al. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29: 9–24. doi:10.1297/cpe.29.9
- [10] Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev* 2020; 41: 13–27. doi:10.33176/AACB-19-00031

- [11] Wüster C, Ziegler R. Reduced bone mineral density and low parathyroid hormone levels in patients with the adult form of hypophosphatasia. *Clin Investig* 1992; 70: 560–565. doi:10.1007/BF00184792
- [12] Khan AA, Josse R, Kannu P et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1713–1722. doi:10.1007/s00198-019-04921-y
- [13] Brackmann K, Krasney OE. *Handbuch der Sozialversicherung, Bd 3 Gesetzliche Unfallversicherung*. 1997; 12: Aufl., § 8 RdNrn 326 ff
- [14] Bundessozialgericht. Urteil vom 20.01.1987 – 2 RU 27/86 = BSGE 61, 127 (128f)
- [15] Bundessozialgericht. Urteil vom 15.12.1999 – B 9 VS 2/98 R = BeckRS 9999, 02212
- [16] Bundessozialgericht. Urteil vom 24.02.1988 – 2 RU 30/87 = BeckRS 1988, 6388
- [17] Bundessozialgericht. Urteil vom 30.04.1985 – 2 RU 24/84 = BSGE 58, 76 (78)
- [18] Fehl H-M. In: Wilke G, Hrsg. *Handkommentar zum Bundesversorgungsgesetz und Soldatenversorgungsgesetz (Kriegsopferversorgung), Opferentschädigungsgesetz, Bundes-Seuchengesetz (Impfschädenversorgung)*. 7. Aufl. Stuttgart: Boorberg; 1992: Anm 64 zu § 1 BVG;
- [19] Schulin H. in *Sozialrechtshandbuch*, 2. Aufl C 25 RdNr 51
- [20] Schwerdtfeger, in: *Lauterbach, Unfallversicherung SGB VII*, § 8 Rn. 68
- [21] Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5139–5140. doi:10.1200/JCO.2008.19.7491
- [22] gesundheitsinformation.de. Best Supportive Care. Im Internet: <https://www.gesundheitsinformation.de/glossar/best-supportive-care.html>; Stand: 22.11.2022
- [23] Bundessozialgericht. Urteil vom 04.07.2018 – B 3 KR 20/17 = NZS 2019, 381 (387)
- [24] HPP Registry. Welcome to the HPP Registry. Im Internet: <https://hppregistry.com/>; Stand: 22.11.2022
- [25] Bundessozialgericht. Beschluss vom 31.5.2006 – B 6 KA 53/05 B – 3. Leitsatz = MedR 2007, 557 (557)