



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de asfotasa alfa (Strensiq®) en hipofosfatasa de inicio pediátrico

IPT, 26/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de julio de 2017[†]

La hipofosfatasa (HPP), Enfermedad de Rathburn o fosfactanolinuria es una enfermedad metabólica hereditaria poco frecuente, caracterizada por una deficiencia de fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET) expresada en el hueso, el hígado y el riñón.

Todas las formas clínicas de hipofosfatasa se asocian a mutaciones en el gen ALPL que codifica la FANET (1), ubicado en el cromosoma 1p36.1-p34. Éste presenta gran heterogeneidad alélica y se han descrito unas 300 mutaciones diferentes (2) con distintos grados de afectación de la actividad de la enzima, condicionando la gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad. Las formas perinatal e infantil precoz tienen un patrón de herencia autosómico recesivo; las formas de aparición más tardía tienen gran variabilidad en la herencia, con patrones autosómicos recesivos y dominantes, con penetración variable, lo que hace más complicado el consejo genético.

La FANET hidroliza diversas sustancias, que incluyen el pirofosfato inorgánico y una forma de la vitamina B6, el piridoxal 5'-fosfato. Su disfunción produce acumulo de pirofosfato en el tejido óseo, y genera una mineralización anormal del hueso y del tejido dentario(3) que conduce a raquitismo, osteomalacia, fracturas y otras anomalías esqueléticas, así como dificultad respiratoria, nefrocalcinosis y/o debilidad y dolor crónico (4). Por otra parte, la defosforilación del piridoxal 5'-fosfato es necesaria para su entrada en la célula, y su déficit en el sistema nervioso central puede asociarse a convulsiones.

La incidencia en Europa es de 0,21 por cada 100.000 nacimientos (5).

Su expresión clínica es muy variable, desde casos de muerte intraútero por alteración severa de la mineralización ósea, a casos limitados a una caída precoz de la dentición. La forma perinatal es generalmente mortal después del nacimiento mientras que la forma infantil presenta una mortalidad del 50% durante la infancia, generalmente por problemas respiratorios(6). Dependiendo de la edad de aparición de los síntomas, se diferencian 6 formas clínicas, con gravedad y pronósticos muy diferentes, y que pueden solaparse entre sí (1, 2,7,8):

- Perinatal letal: provoca la muerte fetal o a los pocos días de vida por hipoplasia pulmonar, dificultad para tratar convulsiones, hipomineralización, deformidades de los huesos y alteraciones del metabolismo de calcio /fósforo.
- Prenatal benigna: hay una mejora progresiva de las deformidades esqueléticas y de la mineralización durante el tercer trimestre del embarazo. Se caracteriza por un marcado defecto en la mineralización esquelética, hipercalcemia, hipercalciuria,

craneosinostosis, extremidades cortas y deformadas e infecciones respiratorias de repetición.

- Infantil: aparecen signos y síntomas antes de los 6 meses de edad con retraso del crecimiento, arqueamiento de huesos largos de las extremidades inferiores, retraso en el desarrollo motriz, craneosinostosis, hipercalcemia, hipercalciuria y tórax inestable, que predispone a presentar neumonías.
- Juvenil: se caracteriza por pérdida prematura de la primera dentición (antes de los 5 años de edad) debido a la hipoplasia o aplasia del cemento dental, talla baja, cráneo dolicocefalo con abombamiento frontal, alteraciones en la marcha y alteraciones esqueléticas secundarias a raquitismo.
- Adulta: acentuada osteoporosis, y/o fracturas espontáneas y alteraciones dentales.
- Odontohipofosfatasa: cursa solamente con alteraciones dentales (caída temprana de dentición).

Los criterios requeridos para el diagnóstico de la HPP congénita, incluyen (3,8):

- Los niveles de actividad de la FA deben de estar por debajo del límite inferior de normalidad ajustado por edad y sexo los cuales se acompañan de elevación de las concentraciones de tres sustratos fosforados no degradados por los tejidos de los pacientes: fosforiletanolamina (PEA), piridoxal 5'-fosfato (PLP) y fosfato inorgánico (Pi). En un 50% de los casos puede aparecer hipercalcemia, y en los casos severos hipercalciuria con o sin hipercalcemia.
- Alteración radiográfica del hueso metafisario en crecimiento, sobre todo en fémur y húmero. En la evaluación radiológica, se pueden observar imágenes compatibles con osteopenia, condrocalcinosis y/o fracturas patológicas; sin embargo, ningún hallazgo es patognomónico. Los valores de densidad mineral ósea (DMO) determinados por densitometría ósea (DXA) son variables.
- Mutación del gen ALPL 1p36.1-p34 cuando sea factible, el estudio genético.

Actualmente se carece de tratamiento curativo para la HPP, empleándose tratamientos sintomáticos y medidas ortopédicas para intentar minimizar las manifestaciones de la enfermedad.

ASFOTASA ALFA (STRENSIQ®) (9)

La asfotasa alfa está autorizada para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con HPP de inicio pediátrico, para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

En diciembre de 2008 la asfotasa alfa (Strensiq®) obtuvo la designación de medicamento huérfano por la Comisión Europea.

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos metabólicos o de hueso.

La posología recomendada de asfotasa alfa es 2 mg / Kg de peso corporal tres veces por semana, o de 1 mg / Kg de peso corporal seis veces por semana administrados por vía subcutánea.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe exceder de 1 ml. Si se requiere más de 1 ml, se pueden administrar al mismo tiempo múltiples inyecciones.

La seguridad y eficacia de asfotasa alfa no han sido evaluadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con HPP mayores de 18 años son limitados. No hay evidencia de asfotasa alfa administrada a pacientes de edad avanzada.

Farmacología

La asfotasa alfa es una enzima de reemplazo para suplementar la actividad de la FANET, y se ha propuesto que actúa promoviendo la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 1 de diciembre de 2015

mineralización del esqueleto en pacientes con HPP de inicio pediátrico.

Es una glicoproteína soluble de 726 aminoácidos formada por el dominio catalítico de la FA no específica humana, el dominio Fc de la IgG1 humana y un dominio peptídico deca-aspartato. Es una proteína humana recombinante obtenida por ingeniería celular a partir de células de ovario de hámster chino.

Eficacia (10)

La eficacia de asfotasa alfa se ha evaluado en los siguientes estudios clínicos:

- Un estudio pivotal abierto (ENB-006-09) y su extensión (ENB-008-10) en niños de 4 a 12 años de edad (en curso).
- Tres estudios de soporte y una extensión: el ENB-002-08 y su extensión (ENB-003-08 en curso) en menores de 3 años, el ENB-010-10 (en curso) en menores de 5 años y el ENB-009-10 (en curso) en pacientes entre 13 y 66 años.
- Un estudio retrospectivo epidemiológico, no intervencionista ENB-011-10.
- Otros estudios: un estudio de seguridad y tolerancia (ENB-001-08) y un estudio de farmacocinética.

Se incluyeron un total de 71 pacientes que fueron tratados con asfotasa alfa (68 con HPP pediátrica, 2 con HPP de comienzo adulto y 1 paciente con una forma no filiada de HPP).

Estudio ENB-006-09 / ENB-008-10

El estudio pivotal ENB-006-09 de 24 semanas de duración y su extensión ENB-008-10, actualmente en curso, fueron estudios de fase II, abiertos, no aleatorizados, multicéntricos y multinacionales. Se incluyeron 13 pacientes de 4 a 12 años de edad. Se emplearon 16 controles históricos del mismo centro y que habían seguido un protocolo similar de manejo clínico.

En el estudio ENB-006-09 se administraron dosis de asfotasa alfa de 2 mg/Kg 3 veces a la semana (n = 6) o 3 mg/Kg 3 veces a la semana (n=7). En el Estudio ENB-008-10 los pacientes recibieron inicialmente 3 mg/Kg/semana, posteriormente, la dosis se aumentó a 6 mg/Kg/semana.

La variable principal de eficacia fueron los cambios en la gravedad radiológica del raquitismo desde el inicio hasta la semana 24, en base una escala de calificación subjetiva (seleccionada por el laboratorio promotor) que evaluaba en radiografías de muñeca y rodilla pre y post-basales de los pacientes los siguientes signos: ensanchamiento evidente del cartilago de crecimiento, ensanchamiento metafisario, irregularidades de la zona provisional de calcificación, radiotransparencia metafisaria, esclerosis de la metadiáfisis, osteopenia, calcificación en “palomita de maíz” de la metadiáfisis, desmineralización de la metáfisis distal, banda transversal radiotransparente en la región por debajo de la fisis y zonas de radiotransparencia (en forma de lenguas).

Los cambios detectados en las radiografías respecto a la situación basal se puntuaron de la siguiente forma: -3 = empeoramiento grave, -2 = empeoramiento moderado, -1 = empeoramiento mínimo, 0 = sin cambios, +1 = curación mínima, +2 = curación sustancial, +3 = curación total o casi total. Las evaluaciones las realizaron tres radiólogos especialmente formados.

Como variables secundarias se midieron cambios en la mineralización ósea evaluados por DXA, y en biopsia ósea, mediciones de crecimiento, de la capacidad de caminar, de la fuerza muscular, y la función motora, se midieron dolor, discapacidad y función pulmonar mediante la capacidad vital forzada.

La altura, peso y perímetro craneal se representaron en gráficas de crecimiento (percentiles que ilustran la distribución). En ausencia

de tablas de crecimiento para niños con HPP los datos de referencia se obtuvieron de una muestra representativa de niños sanos.

- *Efectos de la asfotasa alfa en base a impresión global de cambio radiográfico.*

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scores Over Time - Full Analysis Set

Variable	Week 24		Week 48		Week 96	
	Historical Controls ^a (N=16)	Asfotasa Alfa Combined (N=13)	Historical Controls ^a (N=16)	Asfotasa Alfa Combined (N=13)	Historical Controls ^a (N=16)	Asfotasa Alfa Combined (N=13)
RGI-C Score						
Median	0.00	2.00	0.33	1.67	0.00	2.00
Min. Max	-1.3, 2.0	0.0, 2.3	-1.3, 2.0	0.0, 2.3	-1.0, 2.0	0.0, 2.3
p-value ^d	--	0.0007	--	0.0015	--	0.0011
Estimate ^e	--	1.67	--	1.33	--	1.67
95% CI	--	(1.00, 2.33)	--	(0.67, 2.00)	--	(1.00, 2.33)
RGI-C Intervals						
-3 to <-2, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 to <-1, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 to <0, n (%)	5 (31.3)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	7 (46.7)	0 (0.0)
0 to <1, n (%)	5 (31.3)	1 (7.7)	7 (43.8)	1 (7.7)	4 (26.7)	1 (7.7)
1 to <2, n (%)	4 (25.0)	3 (23.1)	4 (25.0)	7 (53.8)	3 (20.0)	3 (23.1)
2 to <3, n (%)	1 (6.3)	9 (69.2)	1 (6.3)	5 (38.5)	1 (6.7)	9 (69.2)
≥3, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CI = confidence interval, Min = minimum, Max = maximum, RGI-C = radiographic global impression of change.

^a Median difference (weeks) between RGI-C X-ray pairs chosen for Week 24 in the historical control group = 69.50.

^b Median difference (weeks) between RGI-C X-ray pairs chosen for Week 48 in the historical control group = 69.50.

^c Median difference (weeks) between RGI-C X-ray pairs chosen for Week 96 in the historical control group = 103.71.

^d P-value based on Wilcoxon rank sum test comparing the median RGI-C score for the combined asfotasa alfa treatment group to the historical control group.

^e Estimate and Moses confidence interval are from Hodges-Lehmann-Sen method for location shift in distribution between the combined treatment group and the historical control group.

En la semana 24, 1 paciente de 16 controles históricos presentó mejoría radiológica (+2 a <+3), en comparación a los 9 de 13 pacientes tratados (+2 a <+3).

- *Biopsia ósea*

Se realizaron biopsias óseas de la cresta ilíaca a 10 pacientes (se excluyeron aquellos pacientes que recibieron vitamina D oral entre el inicio del estudio y la semana 24) antes y después de recibir asfotasa alfa:

- La media (desviación estándar (DE)) del espesor osteoide fue de 12,8 (3,5) µm al inicio y 9,5 (5,1) µm a la semana 24.
- La media (DE) del volumen osteoide/media del volumen óseo fue 11,8 (5,9) % al inicio y 8,6 (7,2) % a la semana 24.
- El tiempo medio (DE) de retardo en la mineralización fue de 93 (70) días al inicio del estudio y 119 (225) días en la semana 24.

- *Crecimiento*

Presentaron aparente recuperación del crecimiento (mejora del percentil en las curvas de crecimiento) 9/13 pacientes tratados con asfotasa alfa; 3/13 pacientes no mostraron cambios y en 1 paciente no existían datos suficientes para la valoración.

En los controles históricos: 1/16 pacientes muestran ganancia aparente en crecimiento, 12/16 pacientes no mostraron cambios y los datos no fueron concluyentes en 3/16 pacientes.

Algunos pacientes requirieron suplementos de vitamina D por vía oral durante el estudio.

Estudio ENB-002-08 / ENB-003-08

El estudio ENB-002-08 fue de 6 meses de duración y su estudio de extensión ENB-003-08 de 60 meses. Ambos fueron estudios abiertos, no controlados y multinacionales. Se incluyeron 11 pacientes de los cuales 9 pacientes todavía continúan en el estudio. El inicio de la hipofosfatasa se había producido antes de los 6 meses de edad en todos los pacientes. La edad en el momento de la inclusión en el estudio fue de entre 0,5 y 35 meses.

Los pacientes recibieron una infusión inicial intravenosa única de 2 mg/Kg de asfotasa alfa, seguida 1 semana más tarde, por la administración regular de inyecciones subcutáneas de 1 mg /Kg/ 3 veces a la semana (total de 3 mg / Kg / semana).

La variable principal fueron los cambios en la gravedad del raquitismo desde el inicio hasta la semana 24, en base a las radiografías evaluadas por impresión global de cambio radiográfico.

Las variables secundarias fueron la puntuación en la gravedad del raquitismo (una escala de calificación determinada por el laboratorio), el crecimiento, pruebas/cuestionarios de la capacidad física, la evaluación de la necesidad de asistencia respiratoria y la supervivencia global.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C): ENB-002-08 Baseline to Week 24 - Full Analysis and Per Protocol Sets

Statistic	Full Analysis Set (N=11)	Per Protocol Set (N=7)
Mean (SD)	1.67 (0.856)	1.48 (1.034)
Median	2.00	2.00
Min, Max	0.00, 2.33	0.00, 2.33
p-value ^a	0.0039	0.0625
RGI-C Intervals		
-3 to < -2, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 to < -1, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 to < 0, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 to < 1, n (%)	2 (18.2)	2 (28.6)
1 to < 2, n (%)	2 (18.2)	1 (14.3)
2 to < 3, n (%)	7 (63.6)	4 (57.1)
3, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Max = maximum; min = minimum.

Percentages are based on the number of patients included in the analysis. The last non-missing assessment prior to Week 24 is used for patients included in the analysis who are missing their Week 24 data; patients with no post-baseline assessments were imputed as having no change.

^a p-value based on Wilcoxon signed-rank test

Siete de once pacientes presentaron mejoría radiológica (+2) en la semana 24 en comparación con la basal. Cinco de once sujetos mostraron aparente ganancia en crecimiento.

Los resultados de supervivencia global y necesidad de asistencia respiratoria fueron variables y el número de pacientes es pequeño para que sea posible extraer conclusiones en cuanto al beneficio clínico en este sentido.

Estudio ENB-010-10

Estudio abierto, no controlado, multinacional en lactantes y niños ≤5 años de edad con HPP. Se incluyeron 28 pacientes a los que se les administró asfotasa alfa subcutánea 6mg/Kg/semana.

La variable principal de eficacia fueron los cambios en la gravedad del raquitismo desde el inicio hasta la semana 24, en base a la impresión global de cambio radiográfico. Las radiografías fueron evaluadas por 3 radiólogos diferentes.

A la semana 24, 21 de los 28 pacientes (78%) mejoraron 1 o más puntos en la impresión global radiográfica del cambio 5 no presentaron cambios y 2 mostraron deterioro.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scores at Week 24 - Full Analysis and Per Protocol Sets

	Full Analysis Set ^a (N=28)	Per Protocol Set ^a (N=24)
RGLC Score		
Median	1.67	1.83
Min, Max	-1.67, 3.00	-1.67, 3.00
p-value ^b	<0.0001	<0.0001
RGI-C Intervals		
-3 to < -2, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 to < -1, n (%)	1 (3.6)	1 (4.2)
-1 to < 0, n (%)	1 (3.6)	0 (0.0)
0 to < 1, n (%)	5 (17.9)	4 (16.7)
1 to < 2, n (%)	8 (28.6)	7 (29.2)
2 to < 3, n (%)	9 (32.1)	8 (33.3)
3, n (%)	4 (14.3)	4 (16.7)

Max = maximum; min = minimum.

^a Patients still on study with less than 127 days (Week 24 adjusted for visit window) of follow-up are excluded from the analysis (note: no patients still on study were excluded for this reason, since all had at least 127 days of follow-up). Percentages are based on the number of patients included in the analysis. The last non-missing assessment prior to Week 24 is used for patients included in the analysis who are missing their Week 24 data; patients with no data imputed as having no change.

^b P-value from Wilcoxon signed rank test.

Estudio ENB-009-10

El estudio del ENB-009-10 fue abierto, controlado, aleatorizado y multinacional. Se incluyeron 19 pacientes de los cuales 18 pacientes siguen en el estudio. La edad de inclusión fue de 13-66 años.

Los grupos de tratamiento fueron tres:

- Asfotasa alfa 2,1mg/kg/semana durante 24 semanas
- Asfotasa alfa 3,5mg/kg/semana durante 24 semanas
- Grupo control sin tratamiento

La variable coprimaria fue la reducción en las concentraciones plasmáticas de PLP y Pi.

Como variables secundarias se midieron cambios en la mineralización ósea medida por DXA, cambio en la distancia recorrida mediante el test de los 6 minutos y cambios en la osteomalacia evaluados en una biopsia ósea de la cresta ilíaca.

La variable co-primaria no mostró reducciones significativas a la semana 24.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los cambios en la mineralización ósea medida por DXA, el contenido osteoide medido mediante biopsia ósea ni los cambios en la distancia recorrida mediante el test de los 6 minutos respecto al grupo control.

Después de 48 semanas se asignó a todos los pacientes a recibir la dosis recomendada de 1 mg /Kg/ día.

Los resultados de eficacia clínica de este estudio 09-10 son limitados y se consideran únicamente como datos de apoyo y en pacientes adultos.

Seguridad (10)

Se observaron 2.706 acontecimientos adversos en los 71 pacientes incluidos en los análisis de la seguridad. Novecientos seis eventos adversos se relacionaron con la administración de asfotasa alfa en 60 (84,5%) de los pacientes evaluados. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones asociadas a la inyección. La mayoría fueron leves y autolimitados y ninguno se evaluó como grave. Los eventos reportados incluyeron pirexia (5,6%), eritema en el lugar de inyección (5,6%), escalofríos (4,2%), irritabilidad (4,2%) y vómitos (4,2%). No se identificaron casos de anafilaxia.

Si se excluyen las reacciones en el lugar de inyección, se presentaron 50 acontecimientos adversos relacionados con el medicamento en 29/71 pacientes. Entre éstos se incluyen posibles efectos de calcificación ectópica: depósitos en el ojo (9,9%), depósito conjuntival (8,5%), nefrolitiasis (4,2%), así como dolor en las extremidades (4,2%).

Se registraron 183 eventos adversos graves no fatales en 32 (45,1%) pacientes. Los acontecimientos adversos graves no fatales presentados en >5% de los pacientes fueron craneosinostosis (11,3%), neumonía (7,0%) y trastorno respiratorio (5,6%). Más del 92% de los eventos adversos graves no fatales fueron reportados en pacientes ≤4 años.

Todas estas observaciones corresponden a hallazgos clínicos característicos de la HPP.

En cuanto a los parámetros de laboratorio sólo se observó neutropenia (1,4%) relacionada con la asfotasa alfa.

Algunos pacientes muestran un aumento de peso desproporcionado respecto a la talla.

Los acontecimientos adversos graves y las muertes registradas durante los estudios se han descrito en detalle y se han atribuido, principalmente, a la HPP subyacente, aunque no hay pruebas suficientes para descartar una relación causal entre la exposición a

asfotasa alfa y un riesgo aumentado de, craneosinostosis o de calcificación ectópica.

No obstante, los estudios presentados sugieren que ésta última puede ser más probable si asfotasa alfa se administra a una dosis superior a 6 mg / Kg / semana (mayor que la dosis recomendada).

El análisis de inmunogenicidad no ha dado lugar a ninguna preocupación especial.

Se observó la posible necesidad de suplementos de vitamina D, como consecuencia de la exposición a asfotasa alfa.

No hay datos en mujeres embarazadas, en lactancia, en insuficiencia renal, insuficiencia hepática, en pacientes no caucásicos y en pacientes de edad avanzada.

La craneosinostosis, la calcificación ectópica y los errores de medicación se han identificado en el Plan de Gestión de Riesgos como importantes riesgos potenciales.

DISCUSIÓN

La asfotasa alfa está autorizada como tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con HPP de inicio pediátrico, para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

Es una enzima de reemplazo para suplementar la actividad de la FANET. Se piensa que ejerce su acción promoviendo la mineralización del esqueleto en pacientes con HPP de inicio pediátrico.

La presentación clínica es muy variable, desde la forma perinatal generalmente mortal después del nacimiento, la forma infantil con una mortalidad del 50% durante la infancia, hasta variantes más leves del adulto con fracturas por osteoporosis y osteomalacia (6).

Hasta ahora el manejo clínico de la HPP era principalmente de soporte y sintomático, es decir, asistencia respiratoria, control de las convulsiones, intervención ortopédica y medicamentos para el dolor (11). El enfoque terapéutico es tan heterogéneo como la enfermedad, y en general los resultados son bastante limitados.

La aparición de convulsiones se asocia con la acumulación de PLP en pacientes con HPP perinatal e infantil que son piridoxina sensibles y pueden ser tratadas con vitamina B6. Sin embargo, hay pacientes refractarios y en algunos casos la vitamina B6 no es capaz de controlarlas (2).

El uso de bisfosfonatos y de la hormona paratiroidea como tratamiento de la patología ósea se ha evaluado recientemente (12-16). El uso de los bisfosfonatos no se recomienda, se ha observado que podrían ser perjudiciales ya que son análogos de Pi, disminuyen el recambio óseo, y pueden inhibir FA mediante la unión a Zn²⁺ y Mg²⁺ (1, 2,14). El uso de la hormona de PTH se ha asociado en algunos pacientes adultos con mejoras en el dolor óseo y recuperación de pseudofracturas y uniones no óseas. La respuesta a la PTH puede variar dependiendo de la mutación del gen FANET (1, 2,15, 16).

Los tratamientos con zinc, magnesio y piridoxal 5'-fosfato se observó que no tenía beneficio significativo a largo plazo (1).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos mostró mejorar significativamente las características clínicas de HPP de la infancia, especialmente en lo que se refiere al dolor y la inflamación secundaria metabólica que provoca la enfermedad (2,7). Se debe tener en cuenta que el uso de antiinflamatorios no es igualmente efectivo en todos los pacientes con HPP y pueden producir posibles complicaciones de la función renal y otros riesgos para la salud (11, 17, 18, 19) Por otra parte, los antiinflamatorios no se dirigen a la causa subyacente de HPP, no han sido estudiados adecuadamente para su uso en pacientes con HPP y no tienen la aprobación para su uso en estos pacientes.

Estudios con trasplantes de células de la médula ósea y del hueso sugieren que pueden proporcionar células precursoras para formar osteoblastos FANET que pueden mejorar la mineralización, sin embargo son datos preliminares y en estudio. Otros tratamientos propuestos incluyen los anticuerpos anti-esclerostina y la terapia génica dirigida a inactivar la expresión del gen PC-1, un gen antagonista del gen de FANET. De hecho, se ha demostrado en ratones que la inactivación del gen Pc-1-en ratones knock-out para FANET permite restaurar el fenotipo normal de los huesos (7).

El tratamiento con vitamina D debe evitarse si no se demuestra un raquitismo carencial, pues predispone a hipercalcemia, calcificaciones metastásicas e hipercalcemia (8).

La asfotasa alfa ha demostrado mejorar la estructura ósea, en pacientes con HPP y se ha asociado a un aumento del crecimiento en algunos pacientes.

El grupo de edad en el que la eficacia del medicamento se ha demostrado de forma más convincente es el grupo de edad de 5 a 12 años en el estudio ENB 006-09 / 008-10 mediante la puntuación en la impresión global de cambio radiográfico, el cambio en la histología ósea (grosor y volumen osteoide y el tiempo de mineralización) y la ganancia en crecimiento.

En el estudio de soporte ENB 002-08 / 003-08 realizado en pacientes de 0,5 a 35 meses se observaron mejorías en la impresión global radiográfica del cambio a las 24 semanas mientras que la ganancia en crecimiento era más dudosa, probablemente reflejando que en estos pacientes más jóvenes la enfermedad es más grave y con mayor tasa de comorbilidad.

El estudio el pivotal ENB 006-09 sugiere que los sujetos expuestos a asfotasa alfa mostraron una aparente recuperación del crecimiento y una mejoría durante los primeros 6 meses de exposición y que se mantuvo durante el curso del tratamiento. Por el contrario, los controles históricos no mostraron cambios. Se mostraron mejoras en la fisiopatología del hueso que se consideraron clínicamente relevantes.

Los análisis de los estudios de soporte ENB 002-08 / 003-08 y ENB 010/10 han descrito que en más de la mitad de los pacientes expuestos a asfotasa alfa se pudo retirar la ventilación asistida, pero los datos son heterogéneos y el número de pacientes pequeño para poder extraer conclusiones en cuanto al beneficio clínico. En el estudio epidemiológico ENB11-10 la historia natural de los pacientes no tratados HPP sugiere una alta mortalidad en aquellos pacientes que requieren ventilación.

En el estudio de soporte ENB 009-10, realizado en pacientes de 13 a 66 años no se demostró eficacia clínica y los resultados de biopsias óseas fueron difíciles de interpretar por dificultades asociadas con la técnica de biopsia, el pequeño número de pacientes y porque la dosis de exposición a asfotasa alfa recibida fue menor que las actualmente recomendadas. Por otra parte, también hubo una falta de datos convincentes de una posible mejora en la fisiopatología ósea.

En relación a los pacientes adultos (≥ 18 años), los datos disponibles son muy limitados, sin que se disponga de información relativa a la dosis óptima ni a la pauta de administración, por lo que el laboratorio deberá realizar adicionalmente un estudio de farmacocinética y dosis-respuesta de dosis así como explorar la evidencia del beneficio clínico en esta población.

Se ha observado una ganancia en crecimiento con el uso de asfotasa alfa en algunos pacientes. Dicha ganancia podría ser debida a la especial atención prestada a la variable de crecimiento en estos estudios. Sin embargo, estrategias anteriores (por ejemplo, reemplazo de plasma, teriparatida, trasplante de médula ósea) no han demostrado eficacia clínica similar en esta variable.

Estos datos deben de evaluarse en el contexto de varias incertidumbres metodológicas. Durante el curso de los estudios clínicos, se realizaron cambios en los objetivos principales, especialmente respecto a la variable principal. Además, se realizaron cambios en la dosis del fármaco del estudio y criterios de inclusión/exclusión de los pacientes durante su ejecución en base a los datos observados.

Debe tenerse en cuenta también la ausencia de un grupo de control adecuado. Sólo un estudio (estudio ENB 009-10) incluyó un grupo de control sin tratamiento. Los estudios abiertos, no controlados con placebo, se asocian con un riesgo elevado de sesgo a favor del fármaco del estudio. Por ello, se requiere una interpretación cuidadosa de los datos presentados. Existe incertidumbre acerca de los posibles efectos desfavorables de la asfotasa alfa, debido al bajo tamaño muestral de la población estudiada (sólo 71 pacientes expuestos) y de la propia patología, ya que en sí misma la HPP está asociada a una alta mortalidad y podría enmascarar los efectos adversos causados por el medicamento.

Los efectos adversos más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección y reacciones asociadas a la inyección, generalmente de intensidad leve a moderada.

Se ha observado un aumento de peso desproporcionado como consecuencia de la exposición al medicamento.

Se han observado casos de craneosinostosis o calcificación ectópica en pacientes tratados con asfotasa alfa. Teniendo en cuenta que ambos efectos pueden ocurrir durante la historia natural de HPP, no es posible establecer el papel causal de la asfotasa alfa en estos casos. Además existe la incertidumbre de si la asfotasa alfa podría tener efectos beneficiosos en otros tejidos afectados en pacientes con HPP como el cerebro y el riñón. A este respecto se necesitan más datos a largo plazo de los ensayos clínicos en marcha.

Se desconoce si el estrés metabólico producido por el tratamiento con asfotasa alfa podría conducir a una deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario.

La comercialización de asfotasa alfa se ha autorizado en circunstancias excepcionales ya que la HPP es un trastorno metabólico raro, grave y potencialmente mortal. El laboratorio deberá establecer un registro observacional, longitudinal, prospectivo, a largo plazo de pacientes con HPP para recoger información sobre la epidemiología de la enfermedad, incluyendo los resultados clínicos y de la calidad de vida, y para evaluar los datos de seguridad y eficacia en pacientes tratados con asfotasa alfa.

Por el momento ningún otro medicamento ha sido aprobado para esta indicación.

CONCLUSIÓN

La asfotasa alfa está autorizada para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con HPP de inicio pediátrico, para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad, no habiendo ningún otro medicamento autorizado en esta indicación.

En pacientes menores de 13 años, el tratamiento con asfotasa alfa puede asociarse a una mejora radiológica e histológica de la estructura ósea, que sugieren una mejoría en el curso de la enfermedad respecto de lo esperable en base a datos de controles históricos. También se ha observado una mejoría en el crecimiento siendo un efecto no consistente en todos los pacientes. Debe valorarse la respuesta del paciente al tratamiento en el contexto de la tolerabilidad del medicamento.

Los resultados presentan mayor grado de incertidumbre en los pacientes de 13 a 18 años y en pacientes adultos donde no se ha podido concluir un beneficio del tratamiento con asfotasa alfa. Si bien en los pacientes adolescentes sería justificable un intento terapéutico en base a un potencial efecto beneficioso sobre la talla,

este debería estar condicionado a un seguimiento de la respuesta y evaluación de la continuidad de los efectos adversos.

En los pacientes adultos será necesario disponer de datos procedentes de los estudios en marcha, que permitan determinar su beneficio.

Los datos disponibles con asfotasa alfa son limitados y el medicamento ha sido autorizado en circunstancias excepcionales.

Asfotasa alfa debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con desórdenes metabólicos u óseos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Strensiq® (asfotasa alfa).

REFERENCIAS

1. Whyte M. Hipophosphatasia. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. 2013;22:337-359.
2. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: Hypophosphatasia update 2013. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22 (4).
3. Alonso G, Varsavsky M, Muñoz Torres M. Hipofosfatasa: nuevas perspectivas terapéuticas. *Medicina Clínica*. 2009;132(3):108-111.
4. Rockman-Greenberg C: Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 10(Suppl 2):380-388.
5. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. Copyright, INSERM 1997. Available on: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_e las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf. Accessed (07/07/2015).
6. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A. J. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov 3;jc20153462. [Epub ahead of print].
7. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:40.
8. Bravo MM, del Río Pastoriza I, Varela IJ, Lojo RS, Alonso FJR. Hipofosfatasa infantil. *An Esp Pediatr*. 1997;46:399-402.
9. Ficha técnica de Strensiq®: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003794/WC500194337.pdf. (acceso octubre 2015).
10. Informe público de evaluación de Strensiq®: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003794/WC500194340.pdf. (acceso octubre 2015).
11. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clin Rev Bone Miner Metab* [Internet]. 2013 May 12 [cited 2014 Sep 23];11(2):60-70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-013-9139-0>.
12. Camacho PM, Painter S, Kadanoff R. Treatment of adult hypophosphatasia with teriparatide. *Endocr Pract*. 2008;14:204-8.
13. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. Atypical femoral fractures. During bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2012;27:987-994.



14. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure with Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res*. 2015 Mar.
15. Gagnon C, Sims NA, Mumm S, et al. Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1007-12.
16. Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2012 Mar;90(3):250.
17. Iida K-I, Fukushi J-I, Fujiwara T, Oda Y, Iwamoto Y. Adult hypophosphatasia with painful periarticular calcification treated with surgical resection. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Aug 19];30(6):722-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167380>.
18. Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, et al. Calcific periartthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Aug 19];29(4):929-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123110>.
19. Iguchi T, Shirabe K, Inoue K, Ito S, Ohga T, Nozoe T, et al. Impact of high preoperative steroid doses on postoperative complications among patients on prolonged preoperative steroid therapy. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013;104(12):499-506.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gema Ariceta.

Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Vall d' Hebron, Barcelona.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Neonatología, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica, la Federación Española de Enfermedades Raras y la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.