

ASFOTASE ALFA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOFOSFATASIA

Fecha de realización: Octubre de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento”, y siguiendo los lineamientos establecidos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes de evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud - CONETEC. Asfotase Alfa en el tratamiento de la Hipofosfatasa N°04, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

www.argentina.gob.ar/salud/conetec

RESUMEN EJECUTIVO

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad hereditaria “ultra rara” sumamente heterogénea, del metabolismo fosfo-cálcico generada por un déficit enzimático. Se presenta con múltiples formas clínicas, que van desde alteraciones dentales hasta falta de mineralización ósea generalizada, que lleva a una alta tasa de mortalidad. El pronóstico empeora cuanto más precoz es el inicio de los síntomas (formas perinatales e infantil). No se encuentran disponibles datos de prevalencia locales; se estima una incidencia de aproximadamente 2 casos nuevos de las formas severas cada año en Argentina.

El tratamiento habitual consiste en intervenciones de sostén, dirigidas al manejo de las manifestaciones clínicas. Asfotase alfa es una enzima de reemplazo obtenida por técnicas de ADN recombinante que se administra de forma subcutánea como tratamiento a largo plazo.

Se seleccionaron como puntos finales relevantes la sobrevida, la calidad de vida, el requerimiento de soporte ventilatorio, la severidad de lesiones óseas, la craneosinostosis y los cambios radiológicos.

Se realizó una búsqueda sistemática para todas las formas clínicas y se incluyeron 6 estudios pertinentes que reportaron los desenlaces clínicamente relevantes.

Para la forma clínica perinatal severa e infantil, evidencia de muy baja calidad basada en estudios de fase 2 mostró un beneficio considerable para los desenlaces sobrevida, soporte ventilatorio y cambios radiológicos. Los costos directos anuales de la tecnología para el tratamiento de esta forma clínica se estimaron entre US\$ 178.308 y US\$ 217.620.

En el caso de la forma clínica infanto-juvenil se incluyó un estudio de fase 2 donde se valoró un beneficio considerable para el desenlace cambios radiológicos. Sin embargo, el efecto del tratamiento fue incierto para los desenlaces sobrevida y calidad de vida. La calidad de la evidencia hallada en este caso también fue muy baja. Los costos directos anuales de la tecnología para el tratamiento de esta forma clínica se estimaron entre US\$ 482.040 y US\$ 1.045.980.

Finalmente, para la forma clínica adulta, en el estudio de fase 2 incluido, no observó beneficio para los desenlaces mineralización ósea y dolor; y un efecto incierto del tratamiento para los desenlaces sobrevida y calidad de vida. La calidad de la evidencia hallada fue baja. Los costos directos anuales de la tecnología para el tratamiento de esta forma clínica se estimaron en US\$ 1.638.000.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, se reportaron múltiples eventos adversos, la mayoría de los cuales forman parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad lo que dificulta su interpretación.

Escasa evidencia de muy baja calidad metodológica mostró que el tratamiento con asfotase alfa de las formas perinatal severa e infantil de la hipofosfatasia podría mejorar la sobrevida, reducir o retrasar el ingreso a soporte ventilatorio y mejorar los cambios radiológicos. Para el resto de las formas de hipofosfatasia la magnitud del beneficio fue considerada menor. El impacto económico de la incorporación de esta tecnología en este para todos los grupos es

incierto y su impacto en la equidad y salud pública probablemente negativo.

La Mesa de Decisores no recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país para ninguna de las formas clínicas de hipofosfatasa.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad hereditaria “ultra rara” sumamente heterogénea que presenta múltiples formas clínicas, que van desde alteraciones dentales hasta falta de mineralización ósea que lleva a una alta tasa de mortalidad¹. Hasta el momento el tratamiento consistía en intervenciones de sostén, dirigidas al manejo de las manifestaciones clínicas, sin embargo recientemente se ha desarrollado un tratamiento de reemplazo de muy alto costo.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria “ultra rara” del metabolismo fosfo-cálcico, sistémica y de gravedad variable. Se caracteriza por una hipomineralización esquelética secundaria a la actividad deficiente de una enzima (fosfatasa alcalina no específica de tejido, TNSALP). Dicha enzima es esencial para el proceso de mineralización ósea y dental y se han identificado más de 330 mutaciones que pueden afectar a esta proteína. En la hipofosfatasa, la actividad insuficiente de TNSALP determina la acumulación de los sustratos de la enzima y genera las manifestaciones clínicas.^{2,3}

La enfermedad presenta múltiples formas clínicas, algunas de las cuales son poco definidas y se superponen entre sí haciendo difícil la determinación de la frecuencia y pronóstico de cada una de ellas. Esto puede deberse a que algunas formas constituyen un espectro de gravedad de la patología más que entidades definidas.¹ La clasificación se realiza teniendo en cuenta la edad de inicio de los síntomas y de acuerdo a ello se han descrito 5 o 6 formas clínicas.² La severidad de la enfermedad es mayor cuanto más precoz sea el comienzo de los síntomas, debido principalmente a las complicaciones respiratorias relacionadas a las manifestaciones esqueléticas y a la ocurrencia de convulsiones. Las formas clínicas de inicio más precoz suelen transmitirse de manera autosómica recesiva (a.r.), mientras que las de comienzo tardío pueden tener herencia a.r. o autosómica dominante (a.d.)²

A continuación en la Tabla 1 se presentan brevemente las características de las distintas formas clínicas:^{1,2,4}

Tabla 1: Formas clínicas

Subtipo	Inicio de los síntomas	Principales manifestaciones	Pronóstico vital
Perinatal letal	Período perinatal, frecuentemente manifestaciones ecográficas intraútero.	Hipomineralización grave, generalizada, convulsiones dependientes de vit B6, hipoplasia pulmonar, insuficiencia respiratoria.	Elevada mortalidad, en las formas más graves sobrevive mínima a largo plazo (se ha reportado una mortalidad cercana al 100%). Puede ocurrir muerte fetal o en los primeros días de vida.

Perinatal benigna	Período perinatal, frecuentemente manifestaciones ecográficas intraútero.	Alteraciones esqueléticas, hipomineralización, acortamiento e incurvación de huesos largos.	Pronóstico favorable con mejoría espontánea de las alteraciones esqueléticas. Evolución natural incierta a largo plazo.
Infantil	Antes de los 6 meses.	Hipomineralización grave, deformidad torácica, compromiso respiratorio de severidad variable, en general secundario a la afección ósea torácica, fracturas y fragilidad ósea, retraso de crecimiento, craneosinostosis, manifestaciones neurológicas: convulsiones sensibles a vit B6 (signo de muy mal pronóstico), otras alteraciones del SNC (hidrocefalia, Arnold Chiari, etc.), hipercalcemia, hipercalciuria/nefrocalcinosis	Pronóstico variable pero con elevada mortalidad (se ha reportado una mortalidad del 50%), determinado por la gravedad de las manifestaciones clínicas, principalmente las respiratorias y neurológicas.
Infanto-juvenil	Luego de los 6 meses.	Múltiples alteraciones esqueléticas incluyendo: hipomineralización/deformidades raquíticas, retraso de crecimiento, fracturas, escoliosis, alteraciones craneales (craneosinostosis, etc.) y faciales, dolor óseo y articular crónico, hipotonía muscular, fatiga, retraso del desarrollo, alteraciones dentales.	Pronóstico variable en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas. Las alteraciones óseas pueden remitir espontáneamente tras la pubertad, pudiendo reaparecer en la edad adulta.
Forma del adulto	Adulto de edad media.	Fracturas de stress o pseudo fracturas en las extremidades inferiores, asociado frecuentemente a pérdida de la dentición permanente.	Bueno.
Odonto-hipofosfatasa	A cualquier edad tras el inicio de la dentición.	Pérdida prematura de la dentición decidua y/o la permanente, caries dental grave no asociada a alteraciones óseas, articulares o musculares.	Buen pronóstico.

El tratamiento habitual de esta condición es de sostén. El mismo está guiado por el desarrollo y severidad de las manifestaciones clínicas, con particular atención al soporte de la función respiratoria, tratamiento de las convulsiones en el período neonatal, y monitoreo para detectar precozmente la ocurrencia de complicaciones óseas potencialmente graves (fundamentalmente craneosinostosis).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología se basa tanto en los aspectos clínicos característicos (Tabla 1), hallazgos radiológicos sugestivos pero no patognomónicos, y tests de laboratorio. En cuanto a estos últimos se puede diferenciar entre pruebas de sospecha y pruebas genéticas de confirmación.

Las pruebas de sospecha incluyen determinaciones séricas y urinarias.

Entre los tests en sangre se encuentran las siguientes determinaciones:

- Concentración sérica de fosfatasa alcalina (FAL), la cual se encuentra disminuida en todas las formas clínicas.
- Concentración sérica de piridoxal 5'-fosfato (PLP), elevada en la HPP.

- Concentración sérica de calcio total, calcio iónico, fosfatos inorgánicos, vitamina D y parathormona, en general normales en la patología.

Entre los tests urinarios útiles se encuentran las siguientes determinaciones:

- Concentración urinaria de fosfoetanolamina y pirofosfato inorgánico (PPI), que se presentan elevadas en los pacientes con la enfermedad⁴

Pruebas de confirmación:

- Tests de diagnóstico molecular: determinación de la presencia de mutaciones en el gen ALPL

Si bien el diagnóstico definitivo de HPP se establece mediante el hallazgo de mutaciones en el gen ALPL, algunos autores sugieren que en los casos donde los hallazgos fenotípicos, radiológicos y de laboratorio sean consistentes y muy característicos de la enfermedad, pueden evitarse las pruebas genéticas.^{2,5}

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La frecuencia reportada para las formas severas de la enfermedad se ha estimado en 1/300.000 nacimientos en Europa o 1/100.000 en Canadá. Se estima que las formas leves son mucho más frecuentes, para el caso de las formas leves de herencia a.d., se ha publicado una prevalencia de 1/6.370.^{1,2,4} Considerando que el último reporte del año 2017 de la Secretaría de Gobierno de Salud informa una tasa de 704.609 nacidos vivos⁶, se estima una incidencia de aproximadamente 2 casos nuevos de las formas severas cada año en Argentina. No se identificaron datos sobre la incidencia o prevalencia locales.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Asfotase alfa es una enzima de reemplazo diseñada para suplementar la actividad de la TN-SALP, la misma es obtenida por técnicas de ADN recombinante utilizando células de ovario de hámster chino. Se administra de forma subcutánea, la dosis recomendada por el fabricante es de 2 mg/kg tres veces por semana o 1 mg/kg seis veces por semana, aunque se ha utilizado en dosis superiores en los estudios encontrados.^{5, 7, 8}

Se encuentran disponibles ampollas con múltiples concentraciones y volumen.

Strensiq^{MR} 40 mg/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa.

- Ampolla de 0,3 ml conteniendo 12 mg de asfotasa alfa.
- Ampolla de 0,45 ml conteniendo 18 mg de asfotasa alfa.
- Ampolla de 0,7 ml conteniendo 28 mg de asfotasa alfa.
- Ampolla de 1,0 ml conteniendo 40 mg de asfotasa alfa.

Strensiq^{MR} 100 mg/ml solución inyectable

- Ampolla de 0,8 ml conteniendo 80 mg de asfotasa alfa.

Actualmente, en Argentina la droga no se encuentra aprobada para su comercialización en el país por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Sin embargo, ANMAT ha autorizado su importación para uso compasivo.

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con asfotase alfa para pacientes con hipofosfatasia.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Es el asfotase alfa efectivo para el tratamiento de la hipofosfatasia?
- ¿Es el asfotase alfa seguro para el tratamiento de la hipofosfatasia?
- ¿Es el asfotase alfa efectivo para el tratamiento de todos los tipos de hipofosfatasia?

PREGUNTAS DE COBERTURA:

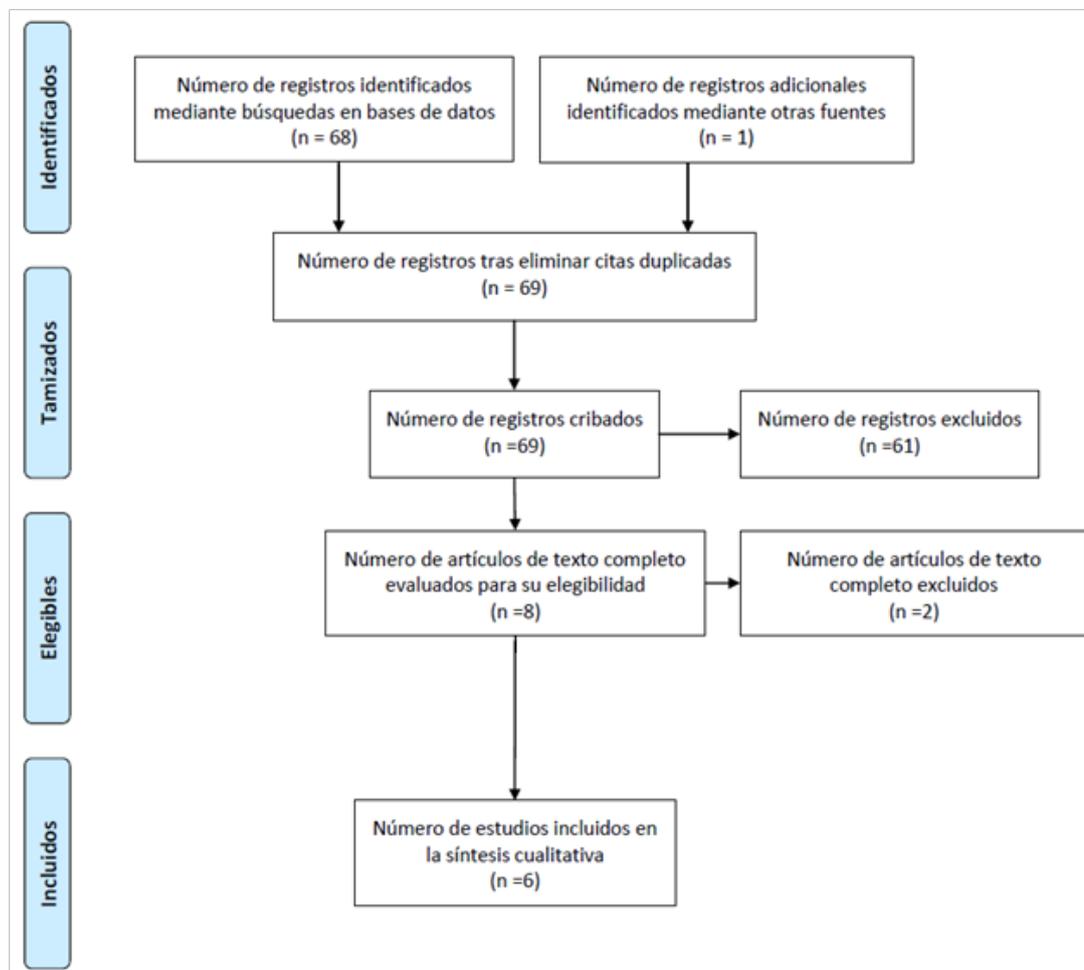
- ¿Es el asfotase alfa efectivo para el tratamiento de todos los tipos de hipofosfatasia?
- ¿Se debiera prestar cobertura del asfotase alfa para el tratamiento de la hipofosfatasia?
- ¿Se debiera prestar cobertura para todos los tipos de hipofosfatasia?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en Medline, Lilacs, Cochrane, Tripdatabase, ClinicalTrials.gov, Orphanet y buscadores genéricos de internet. Se utilizaron las palabras clave "asfotase", "hypophosphatasia AND enzyme replacement", "asfotase AND hypophosphatasia", "strensiq". Se consideraron criterios de inclusión a ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs), ensayos clínicos no controlados, cohortes prospectivas, casos y controles y estudios de fase 2 o más avanzado, realizados en humanos; en idioma inglés, español, francés o portugués. Se excluyeron los estudios realizados con otro tipo de diseño (ver Figura 1).

Fecha de búsqueda: agosto de 2019

Figura 1: Flujograma de búsqueda



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Pacientes con diagnóstico de hipofosfatasa en sus distintas formas clínicas
Intervención y comparadores	Disponibles actualmente: tratamiento de sostén. Tecnologías emergentes: reemplazo enzimático con asfotase alfa.
Puntos finales relevantes	Sobrevida Calidad de vida Severidad de lesiones óseas Cambios radiológicos medidos mediante escala RGI-C* Requerimiento de soporte ventilatorio Craneosinostosis Eventos adversos
Diseño de estudios	- ECCAs - Ensayos clínicos no controlados - Cohortes prospectivas - Casos y controles - Estudios Fase 2 o más avanzado
Criterios de Exclusión	- Otro tipo de diseño

*Se consideró como "respondedor" un aumento de 2 puntos en la escala RGI-C (Radiologic Global Impression of Change)

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE. ⁹La aproximación GRADE es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. Salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud). (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>).

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se realizó un análisis de los costos directos de la droga de acuerdo con la edad y peso del paciente. No se realizó un análisis de impacto presupuestario ya que no se poseen datos de prevalencia locales o internacionales.

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

1. Formas clínicas Perinatal severa e Infantil

Características de los estudios incluidos

Se seleccionaron cuatro estudios¹⁰⁻¹³ que reportaron sobrevida de los pacientes tratados con asfotase alfa.

Whyte et al¹⁰ publicaron en 2012 un estudio de fase 2 multicéntrico de una sola rama para evaluar efectividad y seguridad del tratamiento de reemplazo enzimático con asfotase alfa en niños. Se consideraron criterios de inclusión: edad menor a 3 años, con inicio de los síntomas de la enfermedad hasta los 6 meses (formas perinatal e infantil), signos de laboratorio compatibles, y diversas manifestaciones que incluyeron trastornos esqueléticos y respiratorios. Se reclutaron 11 pacientes de los cuales 9 finalizaron el estudio (uno abandonó luego de un evento adverso relacionado con la infusión y el otro falleció). El desenlace primario fueron los cambios radiológicos medidos mediante escalas RGI-C y RSS. Los desenlaces secundarios incluyeron función respiratoria, mejora en los hitos motores, mortalidad, eventos adversos y nivel de fosfatasa alcalina sérica.

Los pacientes incluidos en el estudio anterior ingresaron a una segunda fase de seguimiento a 7 años (Whyte 2019¹³) donde se reportaron los mismos desenlaces, además de crecimiento y desarrollo.

El estudio de Hofman et al¹¹ es un estudio multicéntrico de una sola rama con un seguimiento

medio de 6.6 años que consideró como criterios de inclusión pacientes menores de 5 años con inicio de síntomas de hipofosfatasa antes de los 6 meses. Se reclutaron 69 pacientes de los cuales 60 (87%) completaron el estudio. El desenlace primario fueron los cambios radiológicos medidos mediante escalas RGI-C y RSS. Los desenlaces secundarios fueron función respiratoria, un desenlace combinado de sobrevida global y sobrevida libre de ventilación mecánica, crecimiento, parámetros de laboratorio y eventos adversos.

Whyte et al¹² publicó en el año 2016 un estudio donde se seleccionaron pacientes de los trabajos de Hofman 2019¹¹ y Whyte 2012¹⁰ donde realizaron una comparación con controles históricos de pacientes reclutados desde 1970. Se incluyeron 48 pacientes en el grupo control y 39 en el grupo intervención (11 pacientes del estudio de Whyte¹⁰ y 28 pacientes del de Hofman¹¹). Se aparearon por edad, sexo, raza, compromiso óseo del tórax, compromiso respiratorio (definido como disminución en la saturación de oxígeno, taquipnea, distrés o insuficiencia respiratoria o complicaciones infecciosas). El objetivo primario fue medir sobrevida, función respiratoria y mineralización esquelética.

Sobrevida

Los dos estudios fase 2^{10,11} reportaron una sobrevida global de 82% al año (9/11) y de 86% (69/80) a los 5 años, siendo la primera estimación obtenida del trabajo de Whyte 2012¹⁰ únicamente. La confianza para estos desenlaces fue muy baja debido a que los resultados provienen de estudios de fase 2 de una sola rama y al escaso número de pacientes (n=80). El trabajo con comparador de registros históricos de Whyte 2016¹² reportó una sobrevida al año de 95% (35/37) en el grupo de intervención vs 42% (20/48) en el grupo control; y a los 5 años de 84% (31/37) vs 27% (13/48). Sin embargo, este trabajo posee alto riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de selección en los pacientes incluidos en el grupo de intervención y los controles históricos que comienzan de los años 1970 en adelante donde las técnicas y efectividad del tratamiento de soporte difieren sustancialmente de las actuales, haciendo muy dificultosa la interpretación de estos resultados. Por estas razones, este estudio no fue incluido dentro de la tabla de evidencia. La evaluación de tecnologías sanitarias del Reino Unido⁹ realizó un análisis complementario donde concluyó que al incluir solamente a los registros históricos posteriores al año 2000 la diferencia de riesgos entre los pacientes tratados y no tratados disminuía sustancialmente. Sin embargo, los datos son confidenciales y no se encuentran disponibles.

Soporte ventilatorio

Los resultados al año de tratamiento fueron reportados por el estudio de fase 2 de Whyte 2012¹⁰ (n=11) donde se observó que un 45% (5/11) de los pacientes requerían soporte ventilatorio al inicio del estudio, mientras que un 33% (3/9) mantenían esta condición al año de tratamiento. Cabe destacar que se consideró como soporte ventilatorio incluso al aporte de oxígeno suplementario por cánula. Si se consideran solamente a los pacientes que recibieron presión positiva en la vía aérea, los resultados serían 36% (4/11) al inicio y 22% (2/9) al final

del estudio.

Los resultados globales de este desenlace a los 7 años para ambos estudios fase 2^{10,11,14} fueron: soporte ventilatorio al inicio del tratamiento 35% (28/80) vs 17% (12/69) al final del estudio.

La calidad de la evidencia para este desenlace fue muy baja debido a que los resultados provienen de estudios de fase 2 de una sola rama y poseen un escaso número de pacientes (n=80). Al no poseer grupo control e incluir dentro de la definición del desenlace un amplio espectro de gravedad de los pacientes, la magnitud del beneficio resulta difícilmente estimable.

No se incorporó en el análisis de este desenlace el estudio con comparación de registros históricos¹² ya que incluye pacientes en un período de tiempo en el cual las técnicas de soporte ventilatorio no son comparables con el grupo intervención.

Cambios radiológicos

Para este desenlace, se incluyeron los dos estudios fase 2 de una sola rama^{10,11} donde se reportó que al año de tratamiento un 74% (58/78) de las pacientes tuvieron mejoras de las manifestaciones óseas de la enfermedad medido a través de la escala radiológica RGI-C, considerándolos como “respondedores”. A los 7 años se reportó un resultado global de 75% (56/74) de pacientes “respondedores”.

La calidad de la evidencia para este desenlace fue muy baja debido a que los resultados provienen de estudios de fase 2 de una sola rama y poseen un escaso número de pacientes.

Seguridad

Se registró el reporte de eventos adversos de los trabajos de los estudios de fase 2 de una sola rama^{10,11,13}. En cuanto a los eventos adversos serios, globalmente, los más frecuentes fueron craneosinostosis (32,5%), fracturas (54,5%) pirexia (68,8%), eritema (47,5%), vómitos (46,3%), hepatitis crónica (18,8%), nefrocalcinosis post intervención (8%), calcificaciones oculares (11%) y neumonía (20%). Cabe destacar que éstos también forman parte en su mayoría de las complicaciones asociadas a la patología. Se registró un 2,5% (2/80) de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento debido a neumonía y reacción adversa relacionada a la administración de la droga.

La calidad de la evidencia para este desenlace fue muy baja debido a que los resultados provienen de estudios de fase 2 de una sola rama y poseen un escaso número de pacientes.

2. Forma clínica Infanto-juvenil

Se seleccionó un estudio de Whyte 2016¹⁵ fase 2 que incluyó 13 niños de 6 a 12 años con diagnóstico de hipofosfatasa infanto-juvenil, los mismos fueron comparados con 16 controles históricos no apareados. Los controles históricos tenían diferencias en la media de edad y valores séricos de ALP. Los desenlaces incluidos fueron cambios radiológicos y eventos adversos, no se registraron el resto de los desenlaces incluidos en este informe.

Cambios radiológicos a 5 años

Se reportó que un 69% (9/13) fueron clasificados como “respondedores” según la escala RGI-C en el grupo intervención en comparación con un 6% (1/16) en el grupo control ($p=0,007$). La media en la escala RGI-C a 5 años fue +2,2 (Rango +1,7 - +2,7).

La calidad de la evidencia para este desenlace fue muy baja debido a que los resultados provienen de un estudio fase 2 con controles históricos, al escaso número de pacientes y a la utilización de controles históricos no apareados.

Seguridad

La seguridad fue medida a 3 años y se reportó un 86% de eventos adversos leves, un 14% de eventos adversos moderados, y no se reportó ningún evento adverso severo. Los más frecuentes fueron eritema (85%), lipohipertrofia (62%), prurito (54%) y dolor (46%).

La calidad de la evidencia para este desenlace fue muy baja debido a que los resultados provienen de un estudio fase 2 con controles históricos y al escaso número de pacientes.

No se encontró evidencia que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión para los desenlaces calidad de vida y sobrevida.

3. Forma clínica adulta

Se seleccionó un ensayo fase 2 controlado aleatorizado (ECCA) de tres ramas¹⁶ que incluyó 19 pacientes en total: 7 tratados con asfotase alfa a 0,3 mg/kg/día, 6 tratados con asfotase alfa a 0,5 mg/kg/día y 6 en el grupo control. El mismo tuvo una duración de 6 meses y luego todos los pacientes fueron enrolados en el estudio de extensión sin grupo control a 5 años con una pérdida de pacientes de 54% ($n=14$). Se reportan en la tabla de resumen de hallazgos los resultados del ECCA.

Mineralización ósea medida mediante densitometría ósea (DXA)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje Z (se reporta media y DS) a 6 meses de DXA de columna lumbar (+0,2 (0,2) en el grupo intervención vs. -0,02 (0,3) en el grupo control), cadera (+0,1 (0,1) en GI vs +0,3 (0,2) en GC) y corporal total (-0,1 (0,2) en GI vs +0,2 (0,6) en GC). La confianza para este desenlace es baja debido a que el estudio no es ciego, no se describe la secuencia de aleatorización ni el enmascaramiento y posee un escaso número de pacientes ($n=13$ en GI y $n=6$ en GC).

En el estudio de extensión de una sola rama no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la densitometría ósea a 5 años comparada con la medición basal.

Dolor

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el dolor

medido mediante escala BPI-SF, se informa mediana (mínimo, máximo) a 6 meses: -2,0 (-17;-4) en el grupo intervención (n=13) vs. -3 (-11;-1) en el grupo control (n=6).

En el estudio de extensión a 5 años de una sola rama (n=16) se reportó una mediana de -3,5 (-20; 5) en la escala BPI-SF en comparación al basal.

La confianza para este desenlace es baja debido a que el estudio no es ciego, no se describe la secuencia de aleatorización ni el enmascaramiento y posee un escaso número de pacientes (n=13 en GI y n=6 en GC).

Eventos Adversos

Los eventos adversos más frecuentes fueron cutáneos, relacionados con la administración de la droga: eritema 13/19 (68%), hematoma 10/19 (53%), decoloración de la piel 9/19 (47%), dolor 6/19 (47%) y prurito 5/19 (26%). Adicionalmente, 9 pacientes desarrollaron calcificaciones oculares y 3 nefrocalcinosis.

La confianza para este desenlace es baja debido a que el estudio no es ciego, no se describe la secuencia de aleatorización ni el enmascaramiento y posee un escaso número de pacientes (n=13 en GI y n=6 en GC).

No se encontró evidencia que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión para los desenlaces calidad de vida y sobrevida.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.

Tabla 1. Formas clínicas Perinatal severa e Infantil

Nº de estudios	Certainty assessment					Impacto	Certainty	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión			
Sobrevida a 5 años Estudios Fase 2 (una sola rama)								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sobrevida a 1 año en estudios de Fase 2 (1 sola rama)								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Soporte ventilatorio hasta 7 años								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Soporte ventilatorio a 1 años								
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cambios radiológicos a 7 años								
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cambios radiológicos a 1 año								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Escaso número de pacientes ("Optimal Information Size")

Tabla 2. Forma clínica Infanto-juvenil

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Impacto	Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
RGI-C seguimiento hasta 5 años									
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	9/13 (69%) *respondedores* en GI vs 1/16 (6%) en GC (p=0.007)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	No se registró ninguna muerte o EA severo. 86% de EA leves y 14% EA moderados. Eritema 1/13(85%), lipohipertrofia 8/13 (62%), prurito 7/13 (54%) y dolor 6/13 46%.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Controles históricos con datos insuficientes sin apareamiento.
- b. Escaso número de pacientes

Tabla 3. Forma clínica adulta

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza			Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Asfotase Alfa	Tratam	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mineralización ósea medido por Densitometría DXA a 6 meses												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,c}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	N= 13 GI y 6 GC. No se observaron diferencias en puntaje Z a 6 meses. Columna lumbar: +0.2 (0.2) en GI vs. -0.02 (0.3) en GC. Cadera: +0.1 (0.1) en GI vs +0.3 (0.2) en GC. Corporal total: -0.1 (0.2) en GI vs +0.2 (0.6) en GC.	⊕⊕○○ BAJA		IMPORTANTE		
Dolor a 6 meses												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,c}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Score BPI-FS Diferencia -2.0 (-17 -4) en GI (N=13) vs. -3 (-11 -1) en GC (N=6).	⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO		
Eventos adversos												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,c}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	EAs más frecuentes: eritema 13/19 (68%), hematoma 10/19 (53%), decoloración de la piel 9/19 (47%), dolor 6/19 (47%) y prurito 5/19 (26%). 9 pacientes desarrollaron calcificaciones oculares y 3 pacientes nefrocalcinosis.	⊕⊕○○ BAJA		IMPORTANTE		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. No es ciego
- b. No describe secuencia de aleatorización
- c. No describe enmascaramiento de la aleatorización
- d. Escaso número de pacientes

EVIDENCIA ECONÓMICA

Según los datos reportados por el Reino Unido, asfotase alfa se encuentra disponible en ampollas de 40 mg/ml y 100 mg/ml a un costo de £58.80 por mg sin incluir impuestos locales.⁸ De acuerdo a lo analizado en Canadá, el costo de la droga es en dólares canadienses de \$102/mg, por lo que a la dosis recomendada, el costo anual del tratamiento excedería el \$1.000.000 por paciente en aquellos que tengan un peso superior a los 20 kg.⁷

IMPACTO PRESUPUESTARIO / ESTIMACIÓN DE COSTOS

De acuerdo a los precios relevados en Canadá⁷, Reino Unido⁸ y Estados Unidos¹⁷, se estimó un costo promedio de la droga de US\$75/mg. Se realizó un promedio de peso en relación a la edad base a las tablas de crecimiento de niños sanos elaboradas en Argentina¹⁸, dado que no se cuentan con tablas específicas para esta condición de salud. Para los adultos, se consideró un adulto promedio de 70 kg.

Edad	Peso (kg)	Costo anual (US\$)
6 meses	7,62	178.308
1 año	9,3	217.620
6 años	20,6	482.040
13 años	44,7	1.045.980
Adulto	70	1.638.000

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.

Se presenta a continuación los resultados de la búsqueda de políticas de cobertura.

Organización	Recomendación	Observaciones
NICE (2019)- Reino Unido	Recomendación positiva para pacientes con diagnóstico confirmado de HPP de inicio pediátrico (inicio de los síntomas antes de 5 años) cumpliendo condiciones prefijadas y durante la duración del acuerdo.	<p>Duración del acuerdo con la industria farmacéutica: 5 años o hasta la aparición de una GPC NICE nueva.</p> <p>Pacientes de cualquier edad pero cuyos síntomas hayan comenzado antes de los 5 años.</p> <p>Que reciban el tratamiento en un centro con experiencia, con controles trimestrales.</p>
CADTH (2016)- Canadá	Recomendación positiva para pacientes con diagnóstico confirmado de HPP de inicio pediátrico (menores de 5 años) con condiciones prefijadas.	<p>Requisitos de cobertura</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diagnóstico genético confirmado. -No ser adulto al inicio de tratamiento -Seguimiento por especialista. -Objetivos de tratamiento previamente especificados y evaluados a las 24 semanas de tratamiento. -Reducción de precio sustancial.

EMA (2015)-Europa	Autorizado en "circunstancias excepcionales". Se revisa anualmente.	Indicado para realizar la terapia de reemplazo enzimática a pacientes con HPP de inicio pediátrico.
Ministerio de Salud Español (2017)	Recomienda la no cobertura	La droga se encuentra aprobada para su uso.
PBAC (2018)-Australia	Se resolvió no otorgar cobertura.	Fundamentan su decisión por incertidumbre acerca de los beneficios y su magnitud, así como elevado ICER (razón incremental de costo efectividad), aún con programa de riesgos compartidos.
AETNA (2019)-Estados Unidos	Recomienda a favor en formas perinatales, infantiles y juveniles, bajo criterios específicos	Diagnóstico documentado por antecedentes, anomalías esqueléticas y test genético positivo o alteración de laboratorio compatible. Inicio de los síntomas antes de los 12 años de edad. Examen oftalmológico y ecografía renal basal
Haute Autorité de Santé (2016)-Francia	Recomienda a favor para pacientes con inicio de síntomas antes de 18 años, en condiciones prefijadas. Se registrarán datos de mortalidad y se reevaluará en tres años.	En pacientes con: -HPP diagnosticada por centro especializado. -Formas perinatales, infantiles y juveniles con criterio evolutivo. -Se mantiene tratamiento hasta el final del crecimiento.
CENETEC-Gobierno de México	No se encuentra documento de recomendación de cobertura.	Reconocimiento de producto huérfano 06/12/2018.
CONITEC - Brasil	No se encuentra documento de recomendación de cobertura.	
Fondo Nacional de Recursos-Uruguay	No se encuentra documento de recomendación de cobertura.	

CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES.

Para esta tecnología se obtuvo la participación de sólo una cuidadora, que brindó testimonio de su experiencia mediante una entrevista telefónica realizada el 22 de octubre de 2019. Se trata de la madre de un niño de 6 años de edad que padece de hipofosfatasia.

Debido a la baja prevalencia de la hipofosfatasia, la Mesa de Pacientes debió recurrir a diversas estrategias para dar con pacientes o cuidadores que pudieran participar del proceso de consulta. De acuerdo a lo informado por la ANMAT, 7 pacientes recibieron el medicamento desde el 24/11/2016, de los cuales sólo 4 solicitaron el medicamento en 2019. La Mesa de Pacientes se comunicó con una médica especialista en crecimiento y desarrollo, referente de personas con esta enfermedad para que difundiera la convocatoria. Solamente una persona se presentó a la misma.

Se obtuvo información sobre la experiencia con la enfermedad, haciendo foco en preguntas de que los técnicos propusieron para orientar mejor su evaluación. Las conclusiones se ordenaron de acuerdo a los dominios del marco de valor sobre magnitud del beneficio del tratamiento, y sobre el impacto en la economía personal. No se obtuvo información sobre el impacto en la equidad y en la salud pública.

EXPERIENCIA CON LA ENFERMEDAD Y EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO

Diagnóstico y comienzo del tratamiento: Según el relato de la madre, el paciente fue diagnosticado con hipofosfatasia a los 8 meses de vida. Inició el tratamiento hace 3 años, aproximadamente, y accede al mismo por participar en un ensayo clínico del laboratorio productor. Se lo administran su tía o su abuela, que son enfermeras, en su casa, con una frecuencia de 3 veces por semana.

Desarrollo de la marcha: A los 4 años el paciente no caminaba, se arrastraba. A los 5 meses de haber iniciado el tratamiento con asfotse alfa comenzó a pararse. A los 8 meses de tratamiento empezó a caminar, y actualmente (3 años de tratamiento) camina y corre.

Dolor: La madre relata que el tratamiento redujo notablemente el dolor. Sostiene que “*Le alivió mucho el dolor, antes lloraba mucho y le calmábamos el dolor con ibuprofeno. Hoy no toma ibuprofeno. El Strensiq le alivió mucho el dolor.*”

Dentición: Al año de edad ya había perdido varias piezas dentarias. Actualmente, a la edad de 6 años, le está creciendo su primer diente.

Craneosinostosis: Tuvo craneosinostosis y fue operado en 2016, sin secuelas. Visitó al cirujano con frecuencia luego de la cirugía, y posteriormente cada 6 meses.

VIDA COTIDIANA CON LA ENFERMEDAD

La entrevistada comenta que el paciente va a la escuela con maestra integradora, por pedido del colegio, y no tiene problemas intelectuales aunque sí tiene dificultades motrices. Según su madre “*no camina super bien*”. La madre trabaja en un kiosco y su hijo la acompaña durante la jornada laboral: “*se porta bien*”, “*puedo desenvolverme bien*”, explica. La patología no alteró de manera significativa la economía familiar.

CONCLUSIÓN

La información de este reporte contiene las opiniones y perspectivas de una cuidadora de un paciente pediátrico sobre la evolución de la enfermedad hasta llegar al tratamiento, y sobre la vida cotidiana. En el caso de este paciente de 6 años, con diagnóstico a los 8 meses de vida, que recibe asfotase alfa hace 3 años, el tratamiento presentó buenos resultados en cuanto al dolor y al desarrollo de la marcha.

MARCO DE VALOR

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
Perinatal Severa e Infantil	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo
Infanto-juvenil	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo
Adulta	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo

CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

Utilizando la metodología GRADE, la calidad evidencia se clasificó en:

Para la forma clínica perinatal severa e infantil:

- Muy Baja para todos los desenlaces

Para la forma clínica infanto-juvenil:

- Muy Baja para todos los desenlaces

Para la forma clínica adulta:

- Baja para todos los desenlaces

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para la forma clínica perinatal severa e infantil el beneficio reportado por los estudios de fase 2 se clasificó como:

- Considerable para los desenlaces sobrevida, soporte ventilatorio y cambios radiológicos.

Para la forma clínica infanto-juvenil el beneficio reportado por el estudio de fase 2 se clasificó como:

- Menor para el desenlace cambios radiológicos.

Para la forma clínica adulta el beneficio reportado por el estudio de fase 2 se clasificó como:

- Menor para los desenlaces mineralización ósea y dolor.

IMPACTO ECONÓMICO

Para todas las formas clínicas, el impacto económico se consideró como incierto ya que no se poseen datos de prevalencia locales ni internacionales.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Se consideró que el impacto en la equidad sería probablemente negativo por las diferencias en el acceso al diagnóstico y al tratamiento con especialistas. Asimismo, la efectividad de la intervención probablemente tendrá diferencias en las distintas formas y condición clínica al momento del diagnóstico.

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

El impacto en la salud pública sería probablemente negativo ya que esta tecnología podría incrementar los costos en salud, sin certeza respecto de su eficacia clínica y seguridad.

CONCLUSIONES

Para la forma clínica perinatal severa e infantil se concluyó que:

- Existe muy baja confianza que el tratamiento con asfotase alfa podría mejorar la sobrevida, reducir o retrasar el ingreso a soporte ventilatorio y mejorar los cambios radiológicos.
- No se encontró evidencia sobre calidad de vida.
- El impacto económico de la tecnología es incierto.
- El costo directo anual del tratamiento se estima entre US\$ 178.308 y US\$ 482.040 por paciente.
- El impacto en la equidad y en la salud pública se consideró como probablemente negativo.

Para la forma clínica infanto-juvenil se concluyó que:

- Existe muy baja confianza que el tratamiento con asfotase alfa podría mejorar los cambios radiológicos.
- No se encontró evidencia sobre sobrevida y calidad de vida.
- El impacto económico de la tecnología es incierto.
- El costo directo anual del tratamiento se estima entre US\$ 1.045.980 por paciente.
- El impacto en la equidad y en la salud pública se consideró como probablemente negativo.

Para la forma clínica adulta se concluyó que:

- Existe baja confianza que el tratamiento con asfotase no produciría cambios en la mineralización ósea y el dolor.
- No se encontró evidencia sobre sobrevida y calidad de vida.
- El impacto económico de la tecnología es incierto.
- El costo directo anual del tratamiento se estima entre US\$ 1.638.000 por paciente.
- El impacto en la equidad y en la salud pública se consideró como probablemente negativo.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

La consulta pública para el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°04 “Afosfotase alfa en hipofosfatasia” estuvo disponible en la página de CONETEC entre el 14 y 25 de noviembre de 2019. Se realizó a través de 2 tipos de formulario: uno para contribuciones técnico científicas (profesionales de la salud y productores de tecnologías o sus representantes) y otro para la sociedad y población general (personas interesadas, pacientes, asociaciones, cuidadores, familiares y amigos de pacientes).

Al día 25 de noviembre de 2019, no se recibieron contribuciones técnico-científicas ni contribuciones por parte de la sociedad civil y población general.

RECOMENDACIONES

- Al evaluar la evidencia disponible sobre asfotase alfa y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que la incorporación de la tecnología tendría impacto probablemente negativo sobre la salud pública, la equidad, y un impacto incierto en el aspecto económico. Para los grupos clínicos de inicio infanto-juvenil e inicio adulto, además, existe evidencia de baja calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería menor, y en aspectos considerados de baja relevancia. Para la forma clínica de inicio perinatal severa e infantil, si bien la magnitud del beneficio mostrada por la evidencia es considerable, la calidad de la misma es muy baja.
- Cabe destacar que la tecnología no cuenta con registro ni representación en el país, haciendo poco factible la organización de un programa de acceso expandido, o un acuerdo de provisión y negociación de precios con el productor.
- En vista de estas consideraciones, la Mesa de Decisores NO recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país para ninguna de las formas clínicas de hipofosfatasia.
- Se recomienda el seguimiento y monitoreo de los casos de hipofosfatasia de la forma clínica perinatal severa e infantil dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas de la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, y la re-evaluación por parte de la CONETEC si surgiera nueva evidencia científica relevante.

REFERENCIAS

1. Mornet E. Hypophosphatasia. 2008; 22(1):113-127. doi:10.1016/j.berh.2007.11.003
2. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical ma-

- nifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr.* 2018; 88(6):356.e1-356.e11. doi:10.1016/j.anpedi.2017.06.004
3. Luna Ceballo E, Domínguez Pérez ME, Álvarez Núñez R. Hipofosfatasa. Presentación de un caso. *Rev. Cuba Ortop y Traumatol.* 2001; 15(1-2):87-89.
 4. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia Summary Genetic counseling Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews.* 2019:1-24.
 5. Sanitarios AE de M y P. Informe de Posicionamiento Terapéutico de asfotasa alfa (Strensiq ®) en hipofosfatasa de inicio pediátrico. 2017:1-6.
 6. Anuario 2017 | Deis. <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/anuario-2017/>. Accessed September 13, 2019.
 7. COMIITTEE CCDER. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ASFOTASE ALFA (Strensiq — Alexion Pharma Canada Corp .) Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia. 2016:4-9.
 8. National Institute for Clinical Excellence. Asfotase alfa for treating pediatric- onset h onset hypophosphatasia. 2017;(August 2017).
 9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
 10. Whyte M, Greenberg C, Salman N, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. 2012.
 11. Hofmann CE, Harnatz P, Vockley J, et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children with Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2735-2747. doi:10.1210/jc.2018-02335
 12. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):334-342. doi:10.1210/jc.2015-3462
 13. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):93-105. Doi:10.1016/S2213-8587(18)30307-3
 14. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):93-105. Doi:10.1016/S2213-8587(18)30307-3
 15. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016;1(9). doi:10.1172/jci.insight.85971
 16. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone.* 2019;121(July 2018):149-162. doi:10.1016/j.bone.2018.12.011

17. Strensiq Prices - Drugs.com. <https://www.drugs.com/price-guide/strensiq>. Accessed September 26, 2019.
18. Sociedad Argentina de Pediatría. *Guía Para La Evaluación Del Crecimiento Físico.*; 2014.

