

# ALFA-ASFOTASE (STRENSIQ®)

---

Indicação: Hipofosfatasia

Centro Colaborador do SUS (CCATES)

Belo Horizonte, 2019

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

Alfa-asfotase para tratamento de hipofosfatasia

Belo Horizonte, 2019

CCATES

Potenciais conflitos de interesse: não há conflitos de interesse a ser declarados.

## RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** A alfa-asfotase é eficaz e segura para o tratamento da hipofosfatasia (HPP)?

**Contextualização sobre a doença:** A HPP é uma doença hereditária rara, causada por mutações que levam à redução ou perda de função da isoenzima não específica tecidual de fosfatase alcalina (TNSALP), envolvida no processo de mineralização óssea. Dessa forma, a doença é principalmente caracterizada por hipomineralização do esqueleto, que provoca raquitismo durante o crescimento e osteomalácia em adultos. As manifestações clínicas da HPP variam de acordo com a idade de início - quanto mais cedo os sintomas aparecem, mais grave é a doença.

**Caracterização da tecnologia:** A alfa-asfotase é uma glicoproteína terapêutica constituída por domínio catalítico de TNSALP, domínio de imunoglobulina humana G1 Fc e peptídeo deca-aspartato. O tratamento com a alfa-asfotase tem o objetivo de repor a insuficiência de TNSALP (terapia de reposição enzimática) e promover a mineralização óssea.

**Comparadores:** A alfa-asfotase é o único tratamento aprovado para a HPP. Atualmente, a abordagem da doença é multidisciplinar, sendo focada na terapia de suporte, principalmente ventilatório, e tratamento sintomático da dor e de outras manifestações clínicas da doença. Portanto, os comparadores foram: terapia de suporte/sintomática ou nenhum tratamento.

**Avaliações prévias da tecnologia:** Não existe documento de caráter oficial, no Brasil, que tenha avaliado o uso da alfa-asfotase para a HPP.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso da alfa-asfotase para portadores de HPP, devendo-se alertar que a avaliação da alfa-asfotase para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste Parecer.

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados Biblioteca Cochrane, MEDLINE, LILACS e EMBASE. Foram considerados como critérios de inclusão estudos do tipo revisão sistemática (RS), ensaios clínicos e coortes que avaliassem a eficácia e a segurança da alfa-asfotase na HPP. Após a

realização da busca nas bases de dados, foram recuperados 283 estudos (incluindo 81 duplicatas). Dois revisores independentes selecionaram 56 publicações para leitura na íntegra e, desses, sete estudos foram incluídos.

**Estudos incluídos:** Foram incluídos seis estudos clínicos fase II que avaliaram o uso de alfa-asfotase na HPP de início pediátrico. Não foram identificados estudos com participantes com outras formas de HPP.

**Breve justificativa para a recomendação:** As evidências sobre a eficácia e a segurança da alfa-asfotase no tratamento da HPP de início pediátrico são incipientes. Os estudos disponíveis são estudos clínicos de fase II, com pequeno tamanho amostral e baixa qualidade metodológica. Foi realizado apenas um ensaio clínico randomizado, porém, no estudo, foi utilizada dose de alfa-asfotase inferior àquela recomendada para o tratamento da doença. Os estudos apontaram benefício clínico do tratamento na mineralização óssea, da disfunção respiratória e das anormalidades dos parâmetros clínicos relacionados aos substratos da TNSALP em comparação com a ausência de tratamento. A maioria dos pacientes experimentou pelo menos um evento adverso (EA) e uma parcela significativa deles apresentou EA graves, incluindo infecções e desordens respiratórias, craniossinostose e hepatite crônica.

**Conclusão:** As recomendações devem ser baseadas na certeza fornecida pelas evidências sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Assim, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes para sustentar qualquer recomendação sobre a alfa-asfotase para pacientes com HPP.

**Observação:** A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

## SUMÁRIO

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	2
RESUMO EXECUTIVO	3
CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)	9
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	11
Descrição da condição	11
<i>Aspectos epidemiológicos</i>	13
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i>	14
<i>Diretrizes de tratamento</i>	16
Descrição da tecnologia	18
<i>Disponibilidade no SUS</i>	24
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	24
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	25
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	25
Critérios de inclusão de estudos	25
Busca por estudos	26
Seleção dos estudos	26
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	26
RESULTADOS	28
Resultados da busca	28
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	29
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	71
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade	72
Considerações gerais relacionadas à segurança	72
DISCUSSÃO	74
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	74
Considerações sobre eficácia e segurança	75
CONCLUSÕES	76
REFERÊNCIAS	77
ANEXO I	80

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP	Fosfatase alcalina
ALPL	Fosfatase alcalina tipo hepática
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
Beyley-III	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, terceira edição</i>
BOT-2	<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, segunda edição</i>
BPS	Banco de Preços em Saúde
BPI-FS	<i>Brief Pain Inventory -Short Form</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CH	Controle Histórico
CHAQ	<i>Child Health Assessment Questionnaire</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
DMO	Densidade Mineral Óssea
EA	Evento Adverso
EAET	Eventos Adversos Emergentes do Tratamento
EC-I	Ensaio Clínico fase I
EC-II	Ensaio Clínico fase II
ECR	Ensaio Clínico Randomizado

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HHD	<i>Hand-held dynamometry</i>
HPP	Hipofosfatasia
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
KM	Kaplan-Meier
LEFS	<i>Lower Extremity Functional Scale</i>
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence and Health</i>
PDMS-2	<i>Peabody Developmental Motor Scales, segunda edição</i>
PEA	Fosfoetanolamina
PF	Preço de Fábrica
PICO	População, Intervenção, Controle e <i>Outcomes</i>
PLP	Fosfato-5' piridoxal
PODCI	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
PPI	Pirofosfato inorgânico
PTC	Parecer Técnico-Científico
PTH	Hormônio paratireoideano
RAI	Reação Associada a Injeção
RGI-C	<i>Radiographic Global Impression of Change</i>
RLI	Reação no Local de Injeção

RS	Revisão sistemática
RSS	<i>Rickets-Severity Scale</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
RoB	<i>Risk of Bias Table</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNSALP	<i>Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase</i> (Isoenzima não específica tecidual de fosfatase alcalina)
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
6MWT	<i>6-Minute Walk Test</i> (teste de caminhada de 6 minutos)



## CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)

O PTC é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real<sup>1</sup>. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>2</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da alfa-asfotase para o tratamento da HPP. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da alfa-asfotase quando comparado à terapia de suporte/sintomática. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e à segurança da alfa-asfotase, especificamente para tratamento da HPP, devendo considerar-se que a avaliação da alfa-asfotase para outras doenças extrapola o escopo deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

### Pergunta estruturada

A alfa-asfotase é eficaz e segura para o tratamento da HPP?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com HPP

I – Tratamento com alfa-asfotase

C – Nenhuma intervenção/placebo, terapia de suporte/sintomática

O – Alteração na mineralização óssea, função respiratória, desenvolvimento cognitivo e motor, crescimento, melhora dos níveis dos substratos de TNSALP, sobrevida global /mortalidade, sobrevida livre de ventilação, qualidade de vida, ocorrência de EA.

## INTRODUÇÃO

### Descrição da condição

A HPP é uma doença hereditária rara, caracterizada por um processo defeituoso da mineralização dos ossos e dentes. A doença é causada por mutações (identificadas mais de 300 tipos) que levam à perda da função do gene da fosfatase alcalina tipo hepática (do inglês: *Alkaline Phosphatase-Liver - ALPL*), que codifica a TNSALP (do inglês: *Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase*)<sup>4</sup>. A TNSALP é encontrada predominantemente nos ossos, fígado e rins, e seus substratos incluem pirofosfato inorgânico (PPi), fosfato-5' piridoxal (PLP) e fosfoetanolamina (PEA). Na HPP, a atividade reduzida da TNSALP resulta em acúmulo de PPi, inibindo a formação dos cristais de hidroxiapatita. Como consequência, há hipomineralização óssea, que causa raquitismo durante o crescimento e osteomalácia nos pacientes adultos<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas da HPP variam de acordo com a idade de início e a gravidade da doença. Dessa forma, podem ocorrer desde manifestações odontológicas ou artropatia sem doença óssea nos adultos até óbito *in utero*, devido à ausência total de mineralização óssea no feto<sup>6</sup>.

O padrão de herança genética da HPP pode ser autossômico recessivo ou autossômico dominante. As formas graves da doença resultam de herança recessiva e são decorrentes de mutações que provocam supressão quase completa da atividade de TNSALP. Por outro lado, as formas leves podem resultar de herança tanto recessiva como dominante, sendo causadas por mutações que reduzem a atividade da TNSALP<sup>7</sup>.

A classificação mais comumente utilizada para a HPP é baseada na idade de início da doença, sendo identificados seis fenótipos: perinatal, pré-natal benigna, infantil (início até os seis meses de idade), juvenil (início entre seis meses de idade e 18 anos), adulta (início após os 18 anos) e forma odontológica, que é menos grave e não associada a problemas ósseos, musculares ou articulares<sup>6</sup>.

#### (a) HPP perinatal

A HPP perinatal é a forma mais grave da doença, que se manifesta ainda no útero e apresenta sinais característicos ao nascimento. Possui herança autossômica recessiva e quase sempre é letal, com morte ocorrendo imediatamente após o nascimento ou nos primeiros dias ou semanas de vida<sup>4,7</sup>.

Entre as manifestações clínicas da HPP perinatal estão o “crânio mole” (*caput membranaceum*) e membros curtos e deformados, que refletem a hipomineralização esquelética profunda. Esporões osteocôndricos incomuns podem perfurar a pele e sair lateralmente no eixo médio das ulnas e fíbulas<sup>8</sup>. Outras manifestações incluem problemas neurológicos, como a ocorrência de convulsões, que são resistentes à terapia padrão mas que respondem à piridoxina; alterações do metabolismo do cálcio/fosfato (hipercalcemia), sempre associadas à hipercalcúria e podendo levar a dificuldades de alimentação e vômito; problemas respiratórios graves devido à deformação do tórax e hipoplasia pulmonar, com necessidade de ventilação mecânica, sendo causa direta de óbito<sup>4,7</sup>.

#### (b) HPP pré-natal benigna

Também denominada perinatal benigna, essa forma da doença se caracteriza pela identificação de deformações ósseas durante a gestação. São verificadas na ultrasonografia encurtamento e curvatura nos ossos longos e mineralização óssea defeituosa. Observa-se melhora gradual espontânea desses achados a partir do terceiro trimestre de gestação ou no nascimento. O fenótipo após o nascimento varia de assintomático ou manifestação semelhantes à HPP infantil<sup>4,6,7</sup>.

#### (c) HPP infantil

Essa forma da doença se manifesta antes dos seis meses de idade. O desenvolvimento pós-natal pode parecer normal até que má alimentação, problemas de desenvolvimento, fraqueza com atraso motor e progressão da

dificuldade respiratória acompanhem os sinais de raquitismo. Alguns pacientes podem apresentar convulsão<sup>9,10</sup>.

#### (d) HPP juvenil

Nessa forma da HPP, as manifestações clínicas acontecem após os seis meses até os 18 anos de idade<sup>6</sup>. Os pacientes apresentam perda precoce da dentição primária, com raízes intactas, dor óssea, lesões semelhantes a raquitismo, perda de massa óssea e fraturas recorrentes, com cura pobre. Alguns pacientes podem apresentar atrasos no desenvolvimento motor<sup>9</sup>.

#### (e) HPP adulta

Nos adultos, as manifestações acontecem após os 18 anos de idade<sup>6</sup>. A apresentação é menos clara, sendo que em muitos casos as manifestações clínicas iniciais são sugestivas de osteoporose, fraturas recorrentes e baixa massa óssea, juntamente com dor musculoesquelética mal definida. Os distúrbios bioquímicos são menos comuns<sup>9</sup>.

#### (f) HPP odontológico

A HPP odontológica é caracterizada por perda precoce da dentição decídua, anterior aos quatro anos de idade, mas não é acompanhada por quaisquer outros tipos de manifestações clínicas<sup>9</sup>.

### *Aspectos epidemiológicos*

Devido à presença de dois modos de herança genética, as prevalências das formas moderadas e graves de HPP diferem substancialmente entre elas. A prevalência da forma grave é baixa, variando de um caso a cada 100.000 habitantes até um caso a cada 300.000 habitantes, enquanto as formas moderadas são vistas

com maior frequência<sup>6</sup>, pois os indivíduos heterozigotos também podem ser afetados<sup>11</sup>.

A doença ocorre no mundo todo, afetando todas as etnias. Entretanto, é particularmente prevalente no Canadá (prevalência estimada de um caso de HPP forma grave a cada 100.000 habitantes), em especial na população Mennonite, cuja prevalência pode ser considerada alta (um caso de HPP letal a cada 2500 habitantes); nessa população, uma pessoa a cada 25 habitantes é portadora de mutação para a TNSALP<sup>8,11</sup>. Além disso, a doença parece ser mais prevalente nas pessoas brancas do que nas negras<sup>8</sup>.

Foi registrada prevalência de um caso de HPP forma grave a cada 300.000 habitantes, sendo que uma a sete pessoas são diagnosticadas com HPP de início perinatal e infantil a cada ano na Europa<sup>12</sup>. Para a população afro-americana, a prevalência parece ser particularmente baixa<sup>7</sup>. No Japão, a prevalência da forma perinatal é de dois a três casos a cada um milhão de habitantes<sup>8</sup>.

A prevalência das formas menos graves de HPP, incluindo a adulta, é extremamente difícil de ser estimada, devido à variedade de sintomas e à frequência de casos não diagnosticados. Na Europa, a prevalência estimada da forma dominante menos grave é de um caso a cada 6370 habitantes<sup>6,7</sup>.

### *Critérios e métodos diagnósticos*

O diagnóstico da HPP é baseado na história clínica, nos exames físicos, bioquímicos e de imagem e nas provas de sequência genética<sup>8,11</sup>.

#### (a) Exames laboratoriais

Os achados laboratoriais são cruciais para o diagnóstico da HPP<sup>13</sup>, sendo que as seguintes anormalidades podem ser encontradas na doença:

- Nível baixo e persistente da atividade sérica de ALP, segundo as referências de normalidade para a idade e sexo. Entretanto, esse achado não é patognomônico para HPP, visto que existem outras causas para a níveis reduzidos de ALP (ex.: uso de medicamentos,

transfusão extensiva de sangue, malignidade, cirurgia, quimioterapia, desordens mieloproliferativas, deficiência nutricionais, excesso de vitamina D, etc.). A possibilidade de existência dessas outras causas deve ser excluída no diagnóstico da HPP<sup>8,13,14</sup>;

- Nível plasmático elevado de PLP, sendo considerado o achado mais importante, devido à maior sensibilidade e especificidade para a HPP;
- Níveis plasmáticos e urinários elevados de PPI, entretanto, esses testes não são largamente disponíveis para o diagnóstico;
- Níveis plasmáticos e urinários elevados de PEA, mas o achado não é patognomônico, pois pode ser afetado pela excreção urinária, dieta e idade;
- Análises genéticas para mutações em TNSALP, úteis quando os dados clínicos e laboratoriais não são conclusivos<sup>7</sup>.

O grau de acúmulo de ALP e PLP geralmente reflete a gravidade da doença<sup>8,11,13</sup>.

#### (b) Exames de imagem

Imagens radiográficas podem mostrar diferentes graus de hipomineralização e raquitismo de acordo com a forma do HPP. As imagens mais marcantes são observadas na forma perinatal da doença, em que há uma ausência quase total de estrutura óssea. Nas formas infantis e juvenis, uma variedade de alterações pode ser encontrada, tais como osteopenia generalizada grave, ossos ausentes, placas de crescimento anormal, fraturas e áreas irregulares de osteosclerose<sup>7</sup>. Para os adultos, os achados radiológicos raramente sugerem HPP<sup>8</sup>. Nesses pacientes, podem ser encontrados fraturas do metatarso por estresse, pseudo-fraturas do fêmur, osteopenia e condrocalcinose<sup>7,8</sup>.

Ressonância magnética de corpo inteiro pode ser utilizada para identificar alterações precoces da estrutura óssea ou sinais de inflamação músculo

esqueléticas em crianças e adultos. Ultrassonografia dos rins pode revelar a presença de nefrocalcinose ou cálculos renais<sup>7</sup>.

#### (c) Achados histopatológicos

O principal achado de biópsia óssea, em todas as formas de HPP, exceto na odontológica, é a mineralização deficiente, incluindo o acúmulo de osteócitos. Esse acúmulo é resultado da atividade reduzida de ALP. Os condrócitos e osteoblastos, células produtoras de TNSALP, estão presentes nos ossos e placas de crescimento, porém, o número e a morfologia dos osteoblastos variam<sup>7,8</sup>.

Além disso, também pode ser encontrada microarquitetura trabecular alterada, distribuição anormal de cálcio na matriz mineralizada dos ossos e falha das esponjosas primárias em calcificar<sup>8</sup>.

#### *Aspectos de prognóstico*

A apresentação clínica da HPP é muito variável entre as diferentes formas e gravidades da doença, sendo que o impacto da doença ao longo da vida do paciente ainda não está bem elucidado. Morbidades importantes podem aparecer com o desenvolvimento da doença, resultantes de problemas articulares, fraturas, cirurgias para a correção ortopédica, problemas odontológicos, dor, insuficiência muscular, diminuição do estado funcional e mobilidade prejudicadas<sup>9,15</sup>.

#### *Diretrizes de tratamento*

O manejo da HPP é feito por uma equipe multidisciplinar, devendo ser direcionado tanto aos pacientes como à sua família. Envolve medidas de suporte/sintomáticas, sendo que os recursos utilizados variam de acordo com as apresentações clínicas e a forma da doença, e terapia de reposição enzimática com alfa-asfotase<sup>16</sup>.



#### (a) Terapia de suporte e sintomática

A terapia de suporte compreende o uso de ventilação mecânica nos casos de insuficiência respiratória por hipomineralização do tórax. Suporte nutricional, com uso de gastro ou jejunostomia, tem papel importante quando há refluxo grave ou ingestão calórica insuficiente nas formas graves e moderadas da HPP. A ingestão de proteína deve ser ajustada à idade para auxiliar na formação dos músculos e ossos.

Em alguns casos, cirurgias para a correção do arqueamento das pernas e da craniossinostose sintomática são realizadas. Fisioterapia e atividade física de baixo impacto, ajustada para idade e sexo, é recomendada para o fortalecimento muscular. Imobilização e uso de hastes intramedulares podem ser indicados para evitar a ocorrência de fraturas. Suporte psiquiátrico e psicológico são importantes para o tratamento da ansiedade, insônia e depressão. Higiene oral e tratamento odontológico é necessária para evitar doença periodontal e perda de dentes.

Para o tratamento sintomático, devem ser utilizados analgésicos no alívio da dor óssea constante. Vitamina B6 ou piridoxina em associação com antiepiléticos são recomendados nos casos em que ocorrem eventos neurológicos, como as convulsões. Hipercalcemia, hiperfosfatemia e a nefrocalcinose devem ser tratadas com restrição de cálcio e fosfato na dieta. Os níveis de vitamina D devem ser monitorados, visto que a insuficiência promove hiperparatiroidismo secundário e reabsorção óssea; entretanto, altas doses de vitamina D devem ser evitadas, a fim de prevenir aumento na absorção de cálcio e fosfato, com subsequente elevação da excreção urinária e ocorrência de nefrocalcinose. Terapia anti-refluxo também pode ser necessária. O uso de bifosfonatos é contraindicado pois eles diminuem a atividade enzimática da ALP. Administração de teriparatida em adultos é controversa e sua utilização é feita *off-label*<sup>16</sup>.

#### (b) Terapia de reposição enzimática

A terapia de reposição enzimática é realizada com alfa-asfotase, proteína de fusão ALP recombinante. É indicada para o tratamento da doença óssea associada à HPP, a fim de promover a mineralização do esqueleto<sup>17</sup>.

## Descrição da tecnologia

A alfa-asfotase é uma glicoproteína solúvel, composta por duas cadeias polipeptídicas idênticas; cada uma delas contém 726 aminoácidos e são constituídas por um domínio catalítico de TNSALP, um domínio de imunoglobulina humana G1 Fc e um peptídeo deca-aspartato usado como domínio de direcionamento. TNSALP é uma metaloenzima que catalisa a hidrólise de fosfomonoésteres, com a liberação de fosfato inorgânico e álcool. Alfa-asfotase é uma fosfatase alcalina não específica de tecido produzida por tecnologia de DNA recombinante em uma linhagem celular de ovário de hamster chinês<sup>17</sup>.

### *Mecanismo de ação*

A reposição enzimática de TNSALP com asfotase-alfa reduz os níveis dos substratos que se acumulam devido à deficiência ou ausência de sua atividade, promovendo a mineralização óssea<sup>17</sup>.

### *Posologia e forma de administração*

O regime de dose recomendado para a HPP de início perinatal/infantil e juvenil é de 6 mg/kg por semana, administrados por via subcutânea nas seguintes formas:

- 2 mg/kg, três vezes por semana, ou
- 1 mg/kg, seis vezes por semana (reações no local da injeção podem limitar a tolerabilidade do regime de seis vezes por semana).

No caso de HPP de início perinatal/infantil, a dose pode ser aumentada até que se atinja a dose terapêutica, conforme critério médico (a eficácia pode ser avaliada pela melhora no *status* respiratório, crescimento ou achados radiográficos) até 9 mg/kg por semana, administrados por via subcutânea como 3 mg/kg três vezes por semana.

Alfa-asfotase está disponível em frascos-ampola de uso único em apresentações com concentração de 40 mg/ml (frascos de 18 mg/0,45ml, 28 mg/0,7ml e 40mg/1ml) e 100 mg/ml (frasco de 80mg/0,8ml).

Para reduzir o risco de lipodistrofia, os locais de injeção devem ser alternados entre a área abdominal, coxa ou deltoide. Nos casos em que o volume de injeção for superior a 1 mL, deve-se dividir o volume igualmente entre duas seringas e administrar duas injeções em dois locais de injeção separados<sup>17</sup>.

### *Contraindicações e precauções*

Alfa-asfotase é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da formulação.

O uso do medicamento pode provocar:

- reações de hipersensibilidade, como anafilaxia (podendo ocorrer minutos após a administração ou em pacientes em tratamento por mais de um ano), vômito, febre, dor de cabeça, rubor facial, irritabilidade, calafrios, eritema cutâneo, erupção cutânea, prurido e hipoestesia oral;
- lipodistrofia localizada, incluindo lipoatrofia e lipohipertrofia nos locais de injeção, depois de vários meses de tratamento;
- calcificações ectópicas nos olhos, incluindo a córnea e a conjuntiva, e nos rins.

A segurança e a eficácia da alfa-asfotase não foram avaliadas em mulheres grávidas, não devendo, portanto, ser utilizada por gestantes sem orientação médica; nem em idosos ( $\geq 65$  anos), sendo desconhecido se há diferença de resposta nessa população em comparação aos mais jovens. Também não existem dados sobre os efeitos da alfa-asfotase na lactação<sup>17</sup>.

### *Reações adversas*

As reações adversas mais comuns incluem:

- reações no local de injeção (RLI): eritema, descoloração/hipopigmentação, dor/ sensibilidade, prurido/ coceira, inchaço, induração, mácula, hematoma, nódulos;
- calcificações ectópicas;
- lipodistrofia: atrofia/hipertrofia no local da injeção;
- reações de hipersensibilidade: vômito, eritema/vermelhidão, pirexia/febre, irritabilidade, náusea, dor, rigor/calafrios, hipoestesia oral, dor de cabeça, rubor e anafilaxia<sup>17</sup>.

### *Aspectos regulatórios*

A alfa-asfotase possui registro ativo na Anvisa desde julho de 2017, sob o número 1981100020010. Possui o nome comercial Strensiq® e é comercializada pela Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda<sup>17</sup>. No Brasil, possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento de pacientes com hipofosfatasia (HPP) de início perinatal/infantil e juvenil.

Nos Estados Unidos, o medicamento está registrado no *Food and Drug Administration* (FDA) desde outubro de 2015 e, atualmente, está aprovado para o tratamento de pacientes com HPP de início perinatal/infantil e juvenil<sup>18,19</sup>.

Na União Europeia, está registrado pela *European Medicines Agency* (EMA) desde agosto de 2015. Atualmente, está aprovado para a terapia de reposição enzimática em pacientes com HPP de início pediátrico<sup>20</sup>.

### *Informações econômicas*

Não foram encontrados registros de compra da alfa-asfotase no Banco de Preços em Saúde (BPS). Dessa forma, para o cálculo do custo mensal do tratamento, considerou-se o preço registrado na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa<sup>21</sup>. Foi utilizado o Preço de Fábrica (PF), que é o preço máximo permitido para venda aos entes da Administração

Pública. Em relação à alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços), considerou-se um cenário de aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde, adotando o ICMS vigente no Distrito Federal que é de 17% (Tabela CMED atualizada em 02/09/19).

**Tabela 1.** Valor unitário por apresentação

<b>Apresentação do frasco</b>	<b>Valor unitário*</b>
18 mg/0.45 mL	5.201,31
28 mg/0.7 mL	8.090,92
40mg/1 mL	11.558,46
80 mg/0.8 mL	23.116,91

\* Valor unitário médio calculado a partir do valor da caixa contendo 12 frascos

Considerando que a dose a ser administrada é calculada de acordo com o peso e que estão indicados três esquemas posológicos diferentes para o tratamento da HPP, a quantidade a ser administrada terá uma variação ampla entre os indivíduos. Dessa forma, para o cálculo do custo mensal do tratamento, considerou-se as tabelas disponíveis na bula do medicamento<sup>17</sup>, contendo a correspondência entre peso (arredondado para o kg mais próximo), volume a ser administrado (arredondado para o centésimo mais próximo) e a apresentação do frasco a ser utilizada para cada um dos esquemas posológicos, destacando-se que cada frasco é de uso único.

O custo mensal variou de R\$ 62.415,66 a R\$ 1.109.611,72, o que corresponde ao menor peso, com posologia de 2 mg/kg três vezes por semana, e ao maior peso, com posologia de 1 mg/Kg seis vezes por semana, respectivamente. O custo mensal para os demais pesos está apresentado nas tabelas 2, 3 e 4.

**Tabela 2.** Custo mensal do tratamento com Strensiq<sup>®</sup> para dose de 2 mg/kg três vezes por semana de acordo com o peso.

Peso Corporal (kg)	Dose para Injetar	Volume para Injetar	Apresentação do Frasco	Valor de uma dose (R\$)	Valor mensal de 12 aplicações (R\$)
3	6 mg	0.15 mL	18 mg/0.45 mL	5.201,31	62.415,66
4	8 mg	0.2 mL			
5	10 mg	0.25 mL			
6	12 mg	0.3 mL			
7	14 mg	0.35 mL			
8	16 mg	0.4 mL			
9	18 mg	0.45 mL			
10	20 mg	0.5 mL	28 mg/0.7 mL	8.090,92	97.091,03
15	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL	11.558,46	138.701,46
20	40 mg	1 mL			
25	50 mg	1.25 mL	Dois frascos de 28 mg/0.7 mL	16.181,84	194.182,06
30	60 mg	1.5 mL	Dois frascos de 40 mg/mL	23.116,91	277.402,92
35	70 mg	1.75 mL			
40	80 mg	0.8 mL	80 mg/0.8 mL	23.116,91	277.402,93
50	100 mg	1 mL	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL	46.233,82	554.805,86
60	120 mg	1.2 mL**			
70	140 mg	1.4 mL**			
80	160 mg	1.6 mL**			

**Tabela 3.** Custo mensal do tratamento com Strensiq<sup>®</sup> para dose de 1 mg/kg seis vezes por semana de acordo com o peso.

Peso Corporal (kg)*	Dose para Injetar	Volume para Injetar	Configuração do Frasco	Valor uma dose	Valor mensal (24 aplicações)
3	3 mg	0.08 mL	18 mg/0.45 mL	5.201,31	124.831,32
4	4 mg	0.1 mL			
5	5 mg	0.13 mL			
6	6 mg	0.15 mL			
7	7 mg	0.18 mL			
8	8 mg	0.2 mL			
9	9 mg	0.23 mL			
10	10 mg	0.25 mL			
15	15 mg	0.38 mL			
20	20 mg	0.5 mL			
25	25 mg	0.63 mL			
30	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL	11.558,46	277.402,92
35	35 mg	0.88 mL			
40	40 mg	1 mL			
50	50 mg	0.5 mL	80 mg/0.8 mL	23.116,91	554.805,86
60	60 mg	0.6 mL			
70	70 mg	0.7 mL			
80	80 mg	0.8 mL			
90	90 mg	0.9 mL	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL	46.233,82	1.109.611,72
100	100 mg	1 mL			

**Tabela 4.** Custo mensal do tratamento com Strensiq<sup>®</sup> para dose de 3 mg/kg três vezes por semana de acordo com o peso (apenas para HPP perinatal/infantil)

Peso Corporal	Dose para Injetar	Volume para Injetar	Configuração do Frasco	Valor uma dose	Valor mensal (12 aplicações)
3	9 mg	0.23 mL	18 mg/0.45 mL	5.201,31	62.415,66
4	12 mg	0.3 mL			
5	15 mg	0.38 mL			
6	18 mg	0.45 mL			
7	21 mg	0.53 mL	28 mg/0.7 mL	8.090,92	97.091,03
8	24 mg	0.6 mL			
9	27 mg	0.68 mL			
10	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL	11.558,46	138.701,46
15	45 mg	1.13 mL***	Dois frascos de 28 mg/0.7 mL	16.181,84	194.182,06
20	60 mg	1.5 mL***	Dois frascos de 40 mg/mL	23.116,91	277.402,92
25	75 mg	1.88 mL***			

Não foi possível estimar o custo da terapia de suporte e sintomática atual, visto que a abordagem dos pacientes varia de acordo com as apresentações clínicas e a forma da HPP.

#### *Disponibilidade no SUS*

A alfa-asfotase não está disponível no SUS.

#### *Disponibilidade na Saúde Suplementar*

A alfa-asfotase não está disponível na Saúde Suplementar.



## Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Atualmente a alfa-asfotase é o único tratamento aprovado para a HPP. A abordagem principal é focada na terapia de suporte/sintomática, incluindo suporte ventilatório, cirurgia ortopédica, fisioterapia, dieta com restrição de cálcio, alívio da dor e de demais sintomas associados com a doença. Existem relatos de uso de transplante de medula óssea, mas pouca ou nenhuma efetividade foi relatada<sup>22</sup>.

## METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

### Critérios de inclusão de estudos

- Tipos de participantes: pacientes com HPP.
- Tipos de intervenção: uso de alfa-asfotase no tratamento de pacientes com HPP.
- Tipo de estudo: Quanto ao desenho de estudo, seguimos a hierarquia das evidências para questões sobre intervenção. Consideramos inicialmente a inclusão de revisões sistemáticas. Na ausência das mesmas, consideramos ensaios clínicos.

### Desfechos

- Primários:
  - Alteração na mineralização óssea;
  - Eventos adversos
- Secundários:
  - Função respiratória;
  - Desenvolvimento cognitivo e motor;
  - Crescimento;

- Níveis dos substratos de TNSALP;
- Sobrevida global /mortalidade;
- Sobrevida livre de ventilação;
- Qualidade de vida.

## Busca por estudos

### *Bases de dados*

Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (via Ovid), LILACS e Biblioteca Cochrane.

### *Estratégias de Busca*

As estratégias de busca utilizadas para as diferentes bases de dados estão apresentadas no **Anexo I**.

## Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois pareceristas, de forma independente, na seguinte ordem: i) leitura de títulos e resumos e ii) leitura completa. Casos de discordâncias foram resolvidos por discussões de consenso entre os dois revisores. Para a seleção, foi utilizada a plataforma *Rayyan Platform*<sup>23</sup>.

## Avaliação crítica dos estudos incluídos.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada utilizando-se a ferramenta *Risk of Bias (RoB) Table* da Cochrane<sup>24</sup>. A *RoB table* é uma ferramenta para avaliar apenas EC randomizados ou relatados como randomizados. Entretanto, devido à ausência de ferramentas para a avaliação de

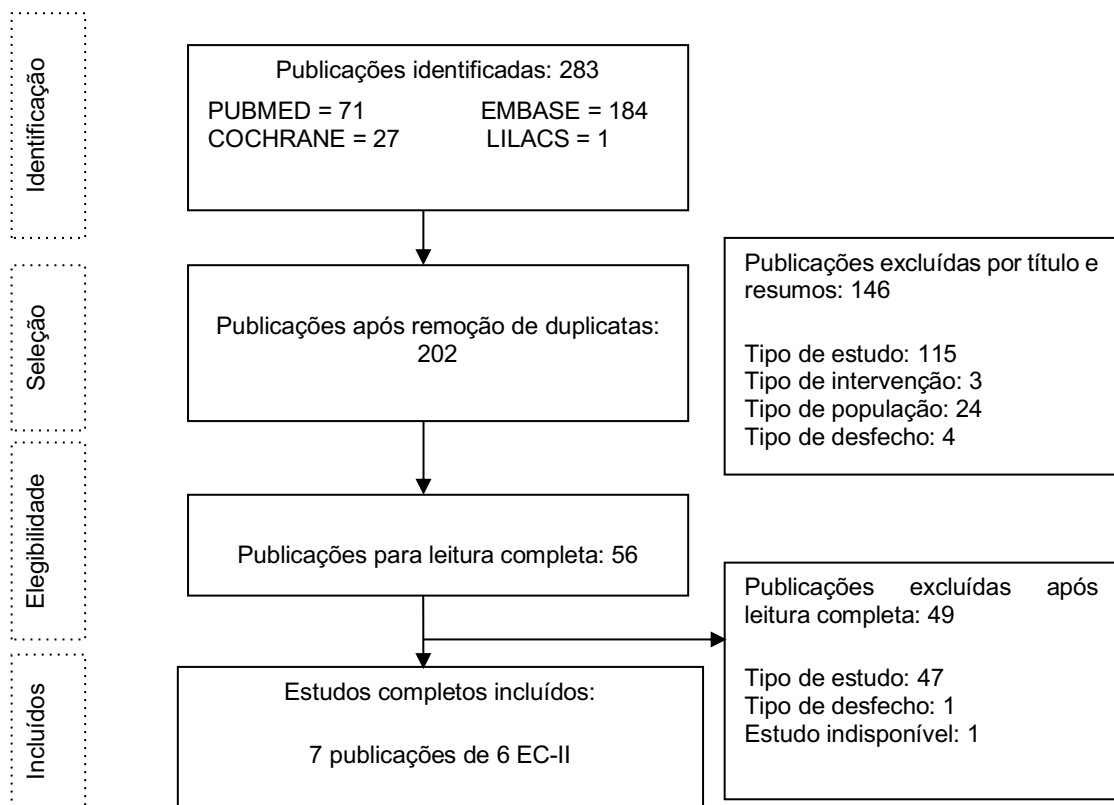
estudos de fase II sem grupo comparador, também foi utilizada a *RoB table* para esses desenhos de estudo neste PTC.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

Foram recuperados 283 estudos por meio da busca eletrônica. Após a exclusão de 81 duplicatas e 146 títulos e resumos, 56 estudos foram avaliados por leitura completa. Nessa fase, 49 estudos foram excluídos, restando sete artigos que atenderam aos critérios de inclusão: todos eles EC-II, sendo sete publicações referentes a seis ensaios clínicos (**Figura 1**).

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos



## Caracterização e resultados dos estudos incluídos

**Quadro 1.** Estudos incluídos (ensaios clínicos fase II)

	Autor, ano	Número do registro do estudo relatado na publicação
1	Whyte 2012 <sup>25</sup>	NCT00744042
2	Whyte 2016b <sup>26</sup>	NCT00952484 NCT01203826
3	Whyte 2016c <sup>27</sup>	NCT00744042 NCT01205152 NCT011766266
4	Kitaoka 2017 <sup>28</sup>	NCT02456038
5	Kishnani 2019 <sup>29</sup>	NCT01163149
6	Hofman 2019 <sup>30</sup>	NCT01176266
7	Whyte 2019 <sup>31</sup>	NCT01205152

**Quadro 2:** Características principais dos estudos incluídos

Autor, ano e número de participantes	População	Intervenção	Comparador	Desfechos
Whyte 2012 <sup>25</sup> e 2019 <sup>31</sup>  n=11	HPP perinatal (n=5) HPP infantil (n=6) Idade: 2 sem a 3 anos. Sexo fem: (n=7) Escore de RSS: 9,5*	Alfa-asfotase IV (2 mg/kg) dose única  +  alfa-asfotase SC (1- 3mg/kg) 3x/sem	Sem grupo controle	<u>Eficácia:</u> -Alteração das manifestações esqueléticas (escala RGC-I e RSS); -Status respiratório; -Função motora e cognitiva. -Crescimento; -Alteração na Concentração plasmática de PPI e PLP.  <u>Segurança:</u> Ocorrência de EA
Whyte 2016b <sup>26</sup>  n=13	<u>Grupo de tratamento</u> Idade mediana: 8,6 (6, 12) anos Sexo fem: 85% HPP infantil: 5(38%) HPP juvenil: 8(62%)	<u>1ª fase:</u> randomizados para alfa-asfotase 2 ou 3 mg/kg 3x/sem (6 ou 9 mg/kg/sem) por 6 meses  <u>Fase de extensão:</u> -Alfa-asfotase 3 mg/kg/sem	Controle histórico	<u>Eficácia:</u> -Alterações radiográficas esqueléticas (escala RGC-I e RSS); -Alteração concentração plasmática de PPI e PLP; - Crescimento, força dos quadris e joelhos - Capacidade de andar e resistência/velocidade; - Função física e força, - Função global.

	<p>Mediana RSS: 3.0 (0.5, 6.0)</p> <p><u>Controle histórico</u> Idade mediana: 5,5 (4, 11) anos Sexo fem: 69% HPP infantil: 7(44%) HPP juvenil. 9(56%) Mediana RSS: 1.0 (0.0, 3.5)</p>	<p>divididos em doses de 0,5 / mg/kg 6x/sem ou 1 mg/kg 3x/sem até análise preliminar levar a uma alteração para 6 mg/kg/sem</p>		<p><u>Segurança:</u> Ocorrência de EA</p>
<p>Whyte 2016c<sup>27</sup>  n=39</p>	<p><u>Grupo de tratamento</u> Idade mediana: 9,0 (0,71) anos Sexo feminino:21 (57%) Tórax raquítico: 30 (81%) Comprometimento respiratório:27 (73%) Convulsões dependentes de Vitamina B6: 13 (35%)</p> <p><u>Controle histórico</u> (n=48) Idade mediana: NA Sexo feminino: 22 (46%) Tórax raquítico: 40 (83%) comprometimento respiratório:40 (83%) Convulsões dependentes de Vitamina B6: 10 (21%)</p>	<p>Alfa-asfotase 6 mg/kg/sem</p>	<p>Controle histórico</p>	<p><u>Eficácia:</u> -Sobrevida global -Função respiratória</p>

<p>Kitaoka 2017<sup>28</sup></p> <p>n=13</p>	<p>Idade mediana: 91 dias ( 0 a 34 anos)</p> <p>Sexo fem:9 (69%)</p> <p>HPP perinatal: 6</p> <p>HPP infantil: 5</p> <p>HPP juvenil:1</p> <p>HPP adulta:1</p> <p>Tratamento prévio com alfa-asfotase: 5</p>	<p>Alfa-asfotase 2 mg/Kg 3x/sem</p>	<p>Sem grupo controle</p>	<p><u>Eficácia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alteração mineralização óssea (escala RSS);</li> <li>-Sobrevida global;</li> <li>-Status respiratório;</li> <li>-Desenvolvimento motor.</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <p>Ocorrência de EA</p>
<p>Kishnani 2019<sup>29</sup>, n=19</p> <p>n=19</p>	<p>HPP Infantil(n= 4)</p> <p>HPP Juvenil (n= 14)</p> <p>HPP Adulta(n= 1)</p> <p><u>Controle (n=6)</u></p> <p>Idade mediana: 21 (13-58) anos</p> <p>Sexo fem: 2 (33%)</p> <p><u>Tratamento</u></p> <p>Idade mediana: 55 (13-58) anos</p> <p>Sexo fem: 10 (77%)</p>	<p><u>1ª fase:</u></p> <p><b>Grupo 1 (n=7):</b> 0,3 mg/kg/dia (2,1 mg/kg/sem)</p> <p><b>Grupo 2 (N=6):</b> 0,5 mg/kg/dia (3,5 mg/kg/semana)</p> <p><u>Fase de extensão:</u> 0,5 mg/kg/dia (6 -12 meses) + 1 mg/kg/dia por 6 dias/sem</p>	<p><u>1ª fase:</u> Não tratamento (N=6)</p> <p><u>Fase de extensão:</u> sem grupo controle</p>	<p><u>Eficácia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alteração na concentração plasmática de PLP e PPI; - Mineralização óssea; - Densidade mineral óssea, - Habilidade para caminhar, - Função motora;</li> <li>-Força muscular;</li> <li>-Incapacidade funcional e dor reportada pelo paciente.</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <p>Ocorrência de qualquer EA</p>
<p>Hofman 2019<sup>30</sup></p> <p>n=69</p>	<p>Idade mediana: 16.0 (0.3, 72.2) meses</p> <p>Sexo fem: 33 (48%)</p> <p>Idade média do primeiro sinal de HPP (meses): 1.0 (min = 0, máx= 5.5)</p> <p>Mediana de RSS (n=67): 4.0 (min.=0, máx.= 10.0)</p>	<p>Alfa-asfotase 1 mg/kg 6x/sem ou 2 mg/kg 3x/sem</p>	<p>Sem grupo controle</p>	<p><u>Eficácia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Melhora das manifestações esqueléticas (escala RCG-I e RSS);</li> <li>-Status respiratório;</li> <li>-Crescimento;</li> <li>-Sobrevida livre de ventilação;</li> <li>-Sobrevida global.</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <p>Ocorrência de EA</p>

## **Whyte et al. 2012<sup>25</sup> e 2019<sup>31</sup>**

### Whyte et al. 2012<sup>25</sup>

Whyte et al. (2012 e 2019) conduziram um estudo clínico fase II (aberto sem grupo comparador) para avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do tratamento com alfa-asfotase em bebês e crianças com HPP. As avaliações de eficácia incluíram mudanças esqueléticas, avaliadas por radiografia, desenvolvimento cognitivo e motor (grosso e fino), mensurados pela *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição (Bayley-III) (cujos escores foram avaliados de acordo com a equivalência de idade de cada paciente).

Foram incluídos pacientes com idade  $\leq 3$  anos, sintomas de HPP iniciando antes dos 6 meses de vida, hipofosfatasemia, nível elevado de PLP, doença esquelética relacionada à HPP, insuficiência de crescimento, deformidade torácica raquítica ou convulsões responsivas à piridoxina e fraturas não traumáticas ou com cicatrização insuficiente, hipercalcemia, craniossinostose, nefrocalcinose ou comprometimento respiratório devido à HPP. Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: doença grave coexistente, forma tratável de raquitismo, exposição prévia a bifosfonatos, hipocalcemia, hipofosfatemia ou nível sérico de 25-hidroxivitamina-D  $< 20$  ng/ml (50 nM) e ter recebido outro tratamento experimental para HPP (ex.: transplante de medula óssea). A segurança e a eficácia foram monitoradas trimestralmente e *ad hoc* por uma organização independente de monitoramento de dados e segurança.

Os pacientes receberam alfa-asfotase (concentração de 40 mg/ml) como uma infusão intravenosa única na dose de 2 mg/kg, seguida por injeções subcutâneas, três vezes por semana, na dose de 1 mg/kg. A dose subcutânea podia ser aumentada até 3 mg/kg três vezes por semana (dose total de 9 mg/kg por semana), após um mês, se houvesse preocupação de agravamento da capacidade de crescimento, deterioração da função pulmonar ou nenhuma evidência radiográfica de melhora esquelética.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração das manifestações esqueléticas da HPP, incluindo raquitismo, conforme avaliado na radiografia. Dois métodos de avaliação foram utilizados, no primeiro, três radiologistas avaliaram as



mudanças em relação à linha de base até a semana 48, utilizando a escala de 7 pontos *Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)*. Uma redução de 3 pontos representou piora grave e um aumento de 3 pontos indicou cura completa da doença esquelética. Resposta ao tratamento foi definida como um aumento médio de 2 ou mais pontos, ou seja, melhora substancial. A proporção de pacientes com resposta foi calculada na semana 24 e 48. No segundo método, um único leitor avaliou anormalidades na placa de crescimento dos pulsos e joelhos, usando a escala de 10 pontos *Rickets-Severity Scale (RSS)*, com escores mais altos representando raquitismo mais graves. Todas as radiografias foram avaliadas com mascaramento. As mudanças em relação à linha de base foram calculadas nas semanas 24 e 48. Análises adicionais de eficácia incluíram avaliações do *status* respiratório e função motora e cognitiva.

Foram incluídos 11 pacientes, sendo sete (64%) meninas e quatro (36%) meninos, com idade mediana de 30 semanas (min.=2 semanas; máx.=3 anos). Dentre eles, cinco pacientes tinham HPP perinatal e seis HPP infantil; todos tiveram sintomas antes dos 6 meses de idade. O consentimento para o tratamento foi retirado em um dos 11 pacientes devido à irritabilidade, dessaturação de oxigênio, rigidez e febre baixa durante o recebimento da dose intravenosa. Um paciente morreu de sepse após 7,5 meses de terapia. Os outros 10 pacientes foram acompanhados por um período de seis meses e foram incluídos na fase de extensão de pelo menos um ano de seguimento. Na época da publicação do estudo, nove pacientes estavam participando do estudo de extensão, com duração média do tratamento de 18 meses.

Em relação ao desfecho primário, a cura esquelética se tornou aparente já na terceira semana para um paciente e foi marcante na semana 24 em todos eles, exceto para outro que não apresentava ossos na linha de base. Não foi observada deterioração esquelética, exceto em um paciente para o qual o consentimento de tratamento foi retirado durante a infusão e que, subsequentemente, teve marcada desmineralização. Melhorias na qualidade esquelética incluíram aumento difuso do conteúdo mineral, correção ou melhora da formação óssea endocondral e membranosa, reparo de fraturas, deformidade reduzida, resolução de radiolúcências e esclerose, modelagem e remodelagem excessivas. Os escores do RGI-C melhoraram da linha de base para a semana 24 e semana 48, com 9 de 10

pacientes (90%; IC95%=55-100) e 8 de 9 pacientes (89%; IC95%=52-100), respectivamente, atendendo ao critério de resposta ao tratamento. O escore médio do RGI-C foi aumentado em 2,0 pontos ( $P=0,004$ ) na semana 24 e em 2,3 pontos ( $P=0,004$ ) na semana 48, indicando cura substancial e contínua do raquitismo. Aproximadamente todos os pacientes com resposta apresentaram melhora no alargamento físico, alargamento metafisário, irregularidade da zona provisória de calcificação, e radiolucências metafisárias. Um paciente sem osso visível na linha de base não teve resposta inicial ao tratamento, mas teve alguma re-mineralização na semana 48. Os escores do RSS também melhoraram significativamente; nas semanas 24 e 48, a pontuação média foi reduzida em 3,5 pontos (em 9 pacientes,  $P=0,004$ ) e 8,8 pontos (em 8 pacientes,  $P=0,008$ ), respectivamente.

Quanto aos desfechos secundários, a função respiratória tendeu a declinar inicialmente durante o tratamento nos bebês que não estavam recebendo suporte ventilatório, mas depois melhorou em todos os pacientes, juntamente com uma melhor mineralização da gaiola torácica, que era evidente desde a semana 12. Na semana 48, 6 de 9 pacientes estavam respirando ar ambiente sem suporte ventilatório (em comparação com 1 de 11 na linha de base), 1 estava recebendo oxigênio suplementar através de uma cânula nasal, 1 estava recebendo ventilação mecânica apenas à noite, e 1 permaneceu em ventilação mecânica completa. Melhorias nos escores de Bayley-III no desenvolvimento cognitivo e motor (grosso e fino) foram observadas em 7 de 8 pacientes com avaliações completas. Dos 9 pacientes tratados por 48 semanas, 7 carregavam seu próprio peso nas pernas; 4 estavam caminhando ou dando passos iniciais, 1 ficava de pé, 2 estavam rastejando e 1 estava sentando. O paciente que não tinha osso radiograficamente visível na linha de base e tinha traqueostomia e nenhum movimento espontâneo, movia todos os membros contra a gravidade na semana 48. No geral, o nível sérico do hormônio da paratireoide aumentou durante o tratamento, em conjunto com as melhorias radiográficas. A restrição alimentar de cálcio foi liberada para todos os bebês, sendo que, para alguns, a ingestão foi aumentada a um nível acima das recomendações de idade, a fim de controlar o aumento dos níveis do hormônio da paratireoide. Para os 10 pacientes que não receberam suplementação com vitamina B, o nível plasmático médio de PLP era de 262 ng/ml (1060 nM) na linha de base, 46 ng/ml (186 nM) na semana 24 ( $P=0,004$ ) e 23 ng/ml (93 nM) na semana 48 ( $P=0,02$ ). Os

níveis plasmáticos de PPI foram medidos antes e depois do tratamento em 5 pacientes; o nível médio diminuiu de 5,2 nM na linha de base para 1,1 e 1,9 nM nas semanas 24 e 48.

O EA mais comum relacionado ao tratamento foi a RLI subcutânea, consistindo em eritema leve, localizado e transitório. Não houve evidência de calcificação ectópica, incluindo no exame fundoscópico, relativa ao tratamento; nefrocalcinose não evoluiu após os seis meses iniciais de tratamento e melhorou em alguns pacientes. Os EA graves foram geralmente consistentes com HPP grave; EA graves que ocorrem com uma frequência superior a 10% foram: infecção (pneumonia, traqueíte), desordens respiratórias, torácicas ou mediastinais (angústia e falência respiratória), desordens do sistema nervoso (convulsão, aumento da pressão intracraniana), desordem geral ou condição do local de administração, diminuição da saturação de oxigênio), desordem musculoesquelética ou do tecido conjuntivo - craniossinostose, procedimento médico ou cirúrgico. Três casos de EA grave, angústia respiratória, craniossinostose e perda de audição condutiva, foram considerados possivelmente relacionados ao medicamento. Alfa-asfotase não pareceu ter efeito sobre craniossinostose, sendo realizadas craniectomias em dois pacientes. Nenhuma preocupação importante emergiu das avaliações hematológicas ou da urinálise. Os níveis séricos de cálcio e fosfato inorgânico tiveram pequenas flutuações transitórias, sem sinais clínicos de hipocalcemia devido a condição de “ossos ávidos por cálcio”. Não ocorreram EA relacionados ao tratamento sugestivos de hipersensibilidade, nem evidência de taquifilaxia. Durante os primeiros seis meses, 4 de 9 pacientes tiveram testes positivo para anti-alfa-asfotase, mas os títulos permaneceram relativamente baixos e não pareceu influenciar os resultados clínicos no período de acompanhamento.

#### Whyte et al. 2019<sup>31</sup>

Os pacientes continuaram a receber alfa-asfotase por até 7 anos (período de tratamento primário de 6 meses mais fase de extensão) ou até que o produto se tornasse disponível comercialmente.

As manifestações esqueléticas da HPP foram avaliadas usando radiografias sequenciais do tórax, pulsos e joelhos, obtidos na linha de base, nos meses 1, 3, 6, e 9 e nos anos 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 e 7. Comprimento ou altura, peso e

circunferência cefálica foram registradas nas visitas de estudo. Escores Z para comprimento ou altura e peso foram determinados utilizando os gráficos de crescimento do *US Centers for Disease Control and Prevention*. Os escores z da circunferência cefálica foram calculados usando fórmulas da Organização Mundial da Saúde.

Dependendo da idade e das habilidades funcionais do paciente nas visitas individuais, o fisioterapeuta de cada hospital, em consulta com o médico, estabeleceu a avaliação ou combinação de avaliações de desenvolvimento motor e cognitivo apropriada, o que incluiu: *Bayley-III*, *Peabody Developmental Motor Scales*, segunda edição (PDMS-2) ou *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*, segunda edição (BOT-2). As avaliações foram realizadas na linha de base, mês 3, mês 6, ano 1 e a cada 6 meses a partir de então.

As concentrações séricas de ALP, concentrações plasmáticas de PPI e PLP e concentrações séricas de hormônio da paratireoide foram avaliadas na linha de base, meses 3, 6, 9, ano 1 e, a partir de então, a cada 6 meses. Os resultados de PLP não foram censurados por suplementação de vitamina B6, o que pode acentuadamente aumentar o PLP em pacientes com HPP.

Neste estudo de extensão, o resultado primário de segurança foi a tolerabilidade em longo prazo da alfa-asfotase, definida como o número de pacientes com um ou mais EA. O desfecho primário de eficácia foram as manifestações esqueléticas a longo prazo de HPP, medido pela escala RGI-C, conforme descrito anteriormente. Os desfechos de eficácia secundários foram os efeitos de longo prazo da alfa-asfotase no crescimento e desenvolvimento, sobrevida, função respiratória e outros sinais e sintomas de HPP.

Todos os 10 pacientes que completaram o período primário de seis meses de tratamento entraram na fase de extensão; 9 pacientes receberam alfa-asfotase por pelo menos seis anos e completaram o estudo, sendo que 4 deles foram tratados por mais de sete anos. A duração média do tratamento para os 11 pacientes inscritos foi de 6,6 anos (mín.=1 dia; máx.=7,5 anos).

A melhoria nos escores médios do RGI-C para a doença esquelética foram mantidas ao longo dos 7 anos de tratamento, sendo significativas ( $p < 0,05$ ) na

maioria das visitas de acompanhamento. A proporção de pacientes que respondeu ao tratamento foi 8 de 9 pacientes (89%) no ano 1 e de 7 de 7 pacientes (100%) no ano 7, considerando os pacientes avaliáveis. O escore de +3 no RCG-I foi alcançado por 4 pacientes, sendo que 3 atingiram a pontuação no primeiro ano e 1 no ano 2, e todos os quatro pacientes mantiveram pontuações de pelo menos +2 nos períodos subsequentes. Os escores médios do RSS indicaram que as melhorias observadas no mês 6 foram sustentadas durante os 7 anos de tratamento, com reduções significativas, indicando melhoria em relação à linha de base na maioria das visitas. Na última avaliação, os 10 pacientes que entraram na fase de extensão tiveram um escore geral do RGI-C que variou de +2 (cura substancial) a +3 (cura completa ou quase completa).

Em relação ao status respiratório, 5 de 11 pacientes (45%) e 3 de 9 pacientes (33%) necessitavam de suporte respiratório na linha de base e ano 2, respectivamente; de 4,5 anos até o final do estudo, nenhum dos pacientes necessitava de suporte respiratório. O comprimento ou altura mediana foi de 56,5 cm (39,0 a 83,0) na linha de base (n = 11) e de 112,5 cm (88,1 a 123,0) no ano 7 (n = 7). O escore z médio de comprimento ou altura foi maior em relação à linha de base desde o mês 6 até o ano 7, embora esse valor permaneceu >2 DPs abaixo da média de pares, compatíveis em idade e sexo, saudáveis em todos os pontos. Na última avaliação, 4 de 9 pacientes (44%) apresentaram escores Z dentro do limite de normalidade. O aumento médio no escore Z foi estatisticamente significativo no ano 3 (p=0,0385) e no ano 4,5 (p=0,0346), mas não nos outros pontos de avaliação.

O peso médio era de 4,1 kg (2,9 a 9,2) na linha de base (n=11) e 19,8 kg (15,1 a 31,4) no ano 7 (n=7). As medianas dos escores Z de peso aumentaram dentro de 2 DP da média de pares, compatíveis em idade e sexo, saudáveis na maioria das avaliações do ano 3 ao 7. O aumento médio em relação a linha de base no escore Z foi significativo ano 3 (p=0,0096) e ano 4,5 (p=0,0074), mas não nos outros pontos de avaliação.

A circunferência mediana da cabeça era de 41,5 cm (33,0 a 47,6) na linha de base (n=11) e 50,5 cm (44,5 a 51,3) no ano 7 (n=7). Os escores Z de circunferência da cabeça permaneceram estável, com um valor mediano de -1,01 (-4,0 a 0,8) na linha de base (n=11) e -1,34 (-4,1 a 1,0) na última avaliação (n=10).

Dentre os 11 pacientes, 9 (82%) tiveram medidas sequenciais na escala Beyley-III; todos eles apresentaram melhorias nos escores equivalente à idade na função motora grossa e fina e cognitiva. Os escores medianos da escala de função motora grossa melhorou de 1 (1 a 8) na linha de base para 6 (2 a 8) no ano 3 (média normativa=10, DP= 3), indicando melhora da habilidade motora e menor atraso no desenvolvimento. Os escores medianos nas sub-escalas da função motoras fina e cognitiva estavam baixos na linha de base, mas normalizaram nos anos 2 e 3.

Dentre os 11 pacientes, 8 (73%) tiveram medidas sequenciais na escala PDMS-2. Todos eles mostraram aquisição contínua de habilidades motoras nas subescalas de locomoção; 7 (88%) deles tiveram escores padrão >1 DP abaixo do intervalo de normalidade (escore <7) na primeira avaliação; cinco (63%) alcançou pontuações dentro de 1 DP de normalidade.

Em relação à escala BOT-2, 8 de 11 pacientes (73%) completaram pelo menos uma avaliação, sendo que todos eles haviam recebido alfa-asfotase por pelo menos cinco anos no primeiro teste. Dentre eles, 7 (88%) tiveram escores nas subescalas de corrida e agilidade >1 DP abaixo da normalidade (escore escalado <10). Três pacientes alcançaram escores escala normais ( $\geq 10$ ) até o final do estudo. Todos os seis pacientes que concluíram avaliações sequenciais do BOT-2 haviam melhorado os escores equivalentes à idade durante o tratamento.

A atividade sérica de ALP estava baixa na linha de base (mediana=21 U/L [9 a 46]) nos nove pacientes avaliáveis; aumentou mais de 100 vezes no dia 2 após única infusão intravenosa de alfa-asfotase (mediana=2990 U/L [449–8007]; n = 9), permanecendo elevada a partir de então com as doses subcutâneas (ex.: ano 1: 5304 U/L [1812 a 10.085], n = 8; ano 7: 4143 U/L [2267 a 6792], n = 7).

As concentrações plasmáticas PPI estavam elevadas em 4 de 8 pacientes (50%) avaliáveis (mediana=5,2  $\mu$ M [2,9 a 10,5]). A mediana da concentração de PPI diminuiu para todos os nove pacientes testado no mês 3 de tratamento (2,6  $\mu$ M [1,0 a 4,4]); permaneceu diminuída em relação à linha de base nas outras visitas de estudo, incluindo o ano 7 (4,6  $\mu$ M [2,1 a 10,2], n=7), com a exceção de flutuações isoladas para pacientes individuais.

As concentrações plasmáticas de PLP estavam elevadas em nove pacientes avaliáveis (mediana=421,0 ng/mL [100,0 a 880,0]). A mediana das concentrações de PLP permaneceram dentro da faixa de normalidade do mês 6 (47,6 ng/mL [16,4 a 1510,0], n=10) ao ano 7 (38,8 ng/mL [19,1 a 161,0], n=7). Apenas as concentrações plasmáticas de PLP de um paciente falharam em normalizar em qualquer momento durante o estudo (81,3 a 960 ng/mL) e ele não estava recebendo suplementação de vitamina B6. No geral, os dados pareciam similares quando os pacientes que receberam suplementação de vitamina B6 foram excluídos das análises.

Todos os 11 pacientes tiveram pelo menos um EA, sendo os mais comuns: pirexia, infecção do trato respiratório superior, craniossinostose, pneumonia, constipação, otite média e vômitos. A maioria dos EA foi de gravidade leve (605 [76%] de 794) ou moderada (151 [19%] de 794); 8 dos 11 pacientes (73%) tiveram EA graves (38 eventos). A maioria (664 [84%] de 794) dos EA foi considerada não relacionados ao medicamento. Os EA considerados como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados à alfa-asfotase em mais de dois pacientes foram eritema no local da injeção (n = 4), irritabilidade (n = 3), pirexia (n = 3) e vômito (n = 3). Dez (91%) de 11 pacientes (91%) tiveram 79 casos EA sérios. EA sérios que foram consideradas como relacionados à alfa-asfotase foram hepatites crônicas graves (n=1), reação imediata pós-injeção de grau moderado (n=1) e craniossinostose grave com surdez condutiva grave (n=1).

Quatro pacientes tiveram um total de dez EA de RAI, sendo todos de baixa ou moderada gravidade. Sete (64%) pacientes tiveram 78 eventos de RLI e a maioria (47 [60%]) ocorreu em dois pacientes; não foi relatado RLI grave ou sério; um paciente teve calcificação no local da injeção, considerada possivelmente associada ao medicamento; três pacientes tiveram EA relacionados à lipohipertrofia, sendo todos de baixa a moderada gravidade.

Dois pacientes apresentaram EA de convulsões durante o tratamento; um tinha convulsões dependentes de piridoxina antes e durante o estudo. Seis pacientes tiveram fraturas durante o estudo; todos, exceto um paciente, tinha histórico de fraturas antes do estudo. Sete pacientes tiveram 13 EA relacionados à craniossinostose, sendo todos graves ou moderados e, em todos, exceto um

paciente, foram considerados não relacionados ao tratamento com alfa-asfotase. Quatro pacientes foram submetidos a cirurgia para craniossinostose.

Um paciente desenvolveu EA de calcificação ectópica na conjuntiva de baixa gravidade, considerada possivelmente relacionada ao tratamento. Dois pacientes tiveram EA de nefrocalcinose, sendo que um dos pacientes tinha o histórico de nefrocalcinose bilateral na linha de base.

Oito (80%) dos dez pacientes avaliados tiveram teste positivo para anticorpos anti-alfa-asfotase durante o tratamento, sendo cinco (50%) positivos para anticorpos neutralizantes.

**Limitações:** ensaio clínico fase II, com pequeno tamanho amostral e não controlado. O estudo de 2012 foi financiado pela Enobia Pharma, antiga fabricante do com Strensiq<sup>®</sup>, adquirida posteriormente pela Alexion. O estudo de 2019 foi financiado pela Alexion, atual fabricante do com Strensiq<sup>®</sup>.

### **Whyte et al. 2016\_b<sup>26</sup>**

Whyte et al. (2016\_b) realizaram um EC-II aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade em cinco anos de tratamento com alfa-asfotase em crianças de 6 a 12 anos de idade, com HPP de início infantil ou juvenil. Foram incluídas crianças com características radiográficas esqueléticas de raquitismo relacionado à HPP, atividade de ALP sérica abaixo dos limites inferiores de normalidade ajustados pela idade, níveis plasmáticos de PLP pelo menos duas vezes acima do limite superior de normalidade e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D  $\geq 20$  ng/ml (50 nM). Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: raquitismo tratável, hipocalcemia, hipofosfatemia ou exposição a bifosfonatos. As mudanças esqueléticas durante os dois primeiros anos foram comparadas com controles históricos não tratados.

Os pacientes foram inicialmente randomizados para receber alfa-asfotase (40 ou 100 mg/ml) via subcutânea na dose de 2 ou 3 mg/kg três vezes por semana (ou seja, 6 ou 9 mg/kg/semana) por 6 meses. Na fase de extensão, os pacientes receberam inicialmente 3 mg/kg/semana divididos em doses de 0,5/mg/kg 6 vezes



por semana ou 1 mg/kg três vezes por semana até a análise preliminar levar a uma alteração de protocolo que dobrou a dose para 6 mg/kg/semana para manter a eficácia terapêutica.

Foram incluídas 13 crianças, 11 meninos e duas meninas, com idade mediana de 8,6 (min.=6, máx.=12) anos; 5 (38%) com HPP infantil e 8 (62%) HPP juvenil. Os participantes foram comparados com um controle histórico de 16 pacientes, 11 meninos e 5 meninas, com idade mediana de 5,5 (min.=5, máx.=11) anos; 7 (44%) tinha HPP infantil e 9 (56%) tinha HPP juvenil. O grupo controle era mais jovem e tinha nível sérico de ALP mais baixo, sendo as demais características similares ao grupo de tratamento.

Os desfechos primários foram as alterações radiográficas esqueléticas, obtidas pelo RGI-C e RSS, sendo os critérios de avaliação semelhantes aos do estudo de Whyte et al. 2012<sup>25</sup>. Após 6 semanas de uso da alfa-asfotase, administrada via subcutânea, o escore do RGI-C melhorou significativamente (mediana=+1,0; min=0,0 e máx.=+2,0; P=0,001). Melhora adicional ocorreu em 6 meses e persistiu por 5 anos (mediana=+2,2; min.=+1,7 e máx.=+2,7, p=0,0005). Não houve piora do escore para nenhum paciente. No entanto, aos 5 anos de tratamento, a pontuação mediana do RCG-I não alcançou o escore +3 (indicativo de cura completa ou aproximadamente completa). Nenhuma alteração significativa ocorreu no RGI-C dos controles históricos em até dois anos. Em seis meses, 9 de 13 pacientes (69%) tratados foram considerados respondentes comparado com um de 16 pacientes (6%) do controle histórico (p=0,007). A proporção de pacientes respondentes aumentou para 75% em 2 anos, 88% em 3 anos e 92% em 5 anos (um paciente se retirou no mês 1). A análise do RSS confirmou a melhora do raquitismo com o tratamento, sendo que houve decréscimo significativo na mediana dos escores comparando a primeira radiografia com todas as avaliações subsequentes quando comparado com o grupo controle.

Os desfechos secundários avaliados foram mudanças nos níveis de PPI e PLP plasmáticos, crescimento, força dos quadris e joelhos (medida com dinamômetro portátil), capacidade de andar e resistência/velocidade (6-minute walk test - 6MWT); função física e força, função global. A atividade mediana da ALP sérica do grupo de tratamento no início do estudo foi de 49 UI/l (min=27, max=68)

e, em seguida, aumentou rapidamente, provavelmente refletindo a atividade da alfa-asfotase. Aos cinco anos, a atividade permaneceu marcadamente elevada em 5747 UI/l (min=3,039; máx=9,959). As concentrações plasmáticas medianas de PPI e PLP na linha de base eram de 4,9  $\mu\text{M}$  (min=3,7; máx=7,0) e 218 ng/ml (min=76; máx.=527), respectivamente. Em seis meses, houve redução rápida e significativa das concentrações plasmáticas de PPI e PLP, alcançando os limites normais para a maioria dos pacientes tratados 2,0  $\mu\text{M}$  (mín=1,3; máx=3,1) e 10,6 ng/ml (min.=0,9; máx.=40,3), respectivamente. Os níveis normais persistiram ao longo do estudo.

Na avaliação do crescimento, o primeiro aumento significativo nos escores Z de peso do grupo de tratamento foi identificado em 6 semanas (linha de base: -1,21 [min.=-8,2; máx.=2,3]; 6 semanas: -0,92 [min.=-8,0; máx.=2,1],  $p=0,0048$ ) e o primeiro aumento significativo nos escores Z da altura foi observado após 1,5 anos (linha de base: -1,26 [min.=-6,6; máx.=0,0]; 1,5 anos: -0,87 [min.=-6,6; máx.=-0,3],  $p=0,0257$ ). O IMC aumentou aos 5 anos de tratamento (linha de base: -0,57 [min.=-1,4; máx.=2,4]; 5 anos: 0,05 [min.=-1,0; máx.=2,2],  $p=0,0077$ ).

A maioria dos pacientes tratados ficaram mais fortes para a sua idade e sexo na avaliação da abdução do quadril direito (linha de base: 13,6 libras [min.=7,3; máx.=22,1], 50% do previsto para pares saudáveis; 6 meses: 18,3 libras [min.=8,4; máx.=28,2],  $p=0,0018$  ou 60% do previsto; 5 anos: 30,7 libras [min.=19,5; máx.=84,4] respectivamente,  $p=0,0079$  ou 91% do previsto). Melhorias significativas foram igualmente documentadas para a extensão de quadril e joelho e flexão do joelho.

Antes do tratamento, atrasos na função motora grossa e incapacidade funcional foram observadas na maioria dos pacientes (linha de base: 9 de 13 pacientes tiveram resultado subnormal no 6-minute walk test (6MWT) [ $<80\%$  do previsto]). Após 5 anos de tratamento, 7 de 9 crianças atingiram ou superaram 80% ( $\pm 2$  DP) da distância prevista, indicando deambulação normal. A pontuação média aumentou de 61% na linha de base para 83% em 5 anos ( $p=0,0002$ ).

O valor mediano do BOT-2 Strength and Agility Composite Score na linha de base (28,0 [min.=20,0; máx.=37,0], percentil=1,0) foi maior que 2 DP abaixo da pontuação mediana de 50 para pares saudáveis de mesma idade. Durante o tratamento, o resultado melhorou, atingindo a faixa normal após 1 ano e foi

significativamente melhor após 5 anos (46,0 [min.=33,0; máx.=64,0],  $p \leq 0,0001$ ; percentil=35,0). A magnitude da mudança nos escores padrão indicaram função motora grossa dentro da faixa de normalidade (média  $\pm$  1 DP).

As melhorias nos testes funcionais dependentes de esforço foram avaliadas pelos resultados relatados pelos pais nos instrumentos *Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* e *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)*. Esses avanços clinicamente significativos persistiram por 5 anos. As medianas elevadas dos escores de dor (20,0 [min.=0,0; máx.=72,0]) e incapacidade (1,0 [0,0, 2,3]) no CHAQ na linha de base mudaram para o escore zero (dor: 0,0 [min.=0,0; máx.=60,0],  $p=0,1125$ ; incapacidade: 0,0 [min.=0,0; máx.=1,0],  $p=0,0002$ ) aos 5 anos de tratamento, indicando ausência de dor ou de incapacidade para a maioria dos pacientes. Na linha de base o escore mediano de função global do PODCI estava anormal (27,0 [min.=−2,0; máx.=55,0]) e ficou ligeiramente acima do normal em 5 anos (52,0 [min.=28,0; máx.=57,0],  $p=0,0002$ ).

Não houve mortes, EA graves ou suspensão do medicamento devido a EA. Um paciente que estava recebendo 9 mg/kg/semana de alfa-asfotase teve a dose reduzida devido ao baixo nível plasmático de PLP. Quatro pacientes apresentaram RAI (10 eventos) no primeiro mês de tratamento, sendo todas de baixa gravidade e do tipo RLI, exceto por náusea e edema periférico em um paciente. Todos os pacientes apresentaram pelo menos um EA: 86% leve e 14% de moderada gravidade. A maioria dos EAs (53%) foi considerada não relacionada ao tratamento. Quando excluídas os SRI, 2% dos EAs foram considerados relacionados ao tratamento. Os EA mais comum relacionados ao tratamento foram RSI (250 eventos, 12 [92%] pacientes), considerados de baixa gravidade. Ocorreram 26 eventos (8 pacientes) de lipohipertrofia focal, sendo oito de gravidade moderada e os demais de baixa gravidade. A lipohipertrofia persistiu em seis dos oito pacientes aos 3 anos de tratamento e após. A dose foi reduzida em um paciente com RLI leves (múltiplas máculas). Não houve evidência de calcificação ectópica, incluindo no exame de retina. No entanto, 6 de 13 pacientes (46%) apresentaram pequenos depósitos refratários na conjuntiva ou córnea que provavelmente continham cálcio. Para 5 pacientes, esses achados foram considerados possivelmente relacionados ao tratamento. Nenhum depósito foi considerado clinicamente aparente ou significativo. Nenhum paciente desenvolveu nefrocalcinose, entretanto, após

aproximadamente dois anos de tratamento, o ultrassom revelou “ecogenicidade focal” consistente com uma pequena pedra renal presente por seis meses em um rim de um paciente. Todos os 12 pacientes avaliados desenvolveram anticorpos anti-asfotase.

**Limitações:** ensaio clínico fase II, com pequeno tamanho amostral. O estudo foi financiado pela Alexion, fabricante do Strensiq.

### **Whyte et al. 2016\_c<sup>27</sup>**

Whyte et al. (2016\_c) realizaram uma análise comparativa de sobrevida entre neonatos e crianças com HPP grave tratadas e não tratadas com asfotase-alfa, utilizando dados de pacientes incluídos em dois EC-II abertos e de um grupo controle histórico (CH).

Os pacientes tratados com alfa-asfotase foram selecionados de dois EC-II abertos e multicêntricos em andamento na época da coleta: (i) ENB-002-08 (NCT00744042)/ENB-003-08 (NCT01205152) estudos incluídos neste PTC<sup>25,31</sup>; (ii) ENB-010-10 (NCT01176266), também incluído neste PTC<sup>30</sup>.

Os pacientes do grupo controle foram selecionados de uma coorte retrospectiva, cujo objetivo foi descrever as características clínicas e o histórico médico de pacientes com HPP perinatal e infantil. Os pacientes desta coorte foram identificados a partir da revisão dos registros médicos de 12 centros médicos acadêmicos, localizados em 7 países, que diagnosticaram e/ou trataram pacientes com HPP pediátrica grave. Foram elegíveis os pacientes que nasceram entre 1970 e 2011 diagnosticados HPP e que apresentaram um dos seguintes sinais e sintomas antes dos 6 meses de idade: convulsões dependentes de vitamina B6, comprometimento respiratório e deformidade torácica raquítica. Foram incluídos 48 pacientes, sendo que 13 destes estavam vivos. Foram coletados dados até os pacientes completarem 5 anos de idade.

Partindo-se da população desses estudos, para a análise de sobrevida foi adotado como critério de inclusão pacientes diagnosticados com HPP que manifestaram os sinais e sintomas antes dos seis meses de idade e que possuíam um ou mais dos seguintes fatores: 1) mutação no gene de TNSALP (ALPL); 2) concentração sérica de ALP abaixo da faixa de referência normal ajustada pela

idade e concentração plasmática de piridoxal 5-fosfato ou urinária de fosfoetanolamina abaixo do limite superior normal; e 3) concentração sérica de ALP abaixo da faixa de referência normal ajustada pela idade e anormalidades radiográficas relacionadas a HPP. Para realizar a análise comparativa de sobrevida, exigiu-se ainda a identificação de uma ou mais complicações reconhecidas com risco de vida no período perinatal e na HPP infantil: 1) comprometimento respiratório que requer medidas de suporte e/ou medicamentos e/ou outras complicações pulmonares; 2) convulsões dependentes da vitamina B6; e 3) deformidade torácica raquítica.

Foram utilizados os modelos de regressão de Kaplan-Meier (KM) e de riscos proporcionais de Cox (CRP) para comparar as taxas de sobrevida entre o grupo que recebeu alfa-asfotase e o grupo controle. O teste de KM log-rank e de riscos proporcionais de Cox Wald 2 compararam a sobrevida estimada entre os dois grupos. Os intervalos de confiança (IC) para a sobrevida estimada por KM foram obtidas usando a fórmula de variância de Greenwood. A superioridade da alfa-asfotase em relação ao CH se valor de  $P < 0,05$ .

Foram incluídos na análise 48 pacientes no grupo CH, enquanto no grupo alfa-asfotase foram incluídos 39 pacientes com idade menor ou igual a 5 anos com HPP perinatal e infantil, sendo 11 pacientes do estudo NCT00744042/NCT01205152<sup>25,31</sup> e 28 do NCT01176266<sup>30</sup>. Esses pacientes foram incluídos nos estudos antes de 22 de novembro de 2013, com datas de censura em 29 de outubro e 12 de novembro de 2014, respectivamente. Dos 39 pacientes, 37 possuíam histórico de comprometimento respiratório, convulsões dependentes da vitamina B6 e deformidade torácica raquítica e foram comparados com o grupo CH.

Em ambos os grupos, na linha de base a maioria dos pacientes (70%) tinham deformidade torácica raquítica e comprometimento respiratório, enquanto 22% tinham convulsões dependentes de vitamina B6. Os três fatores de risco foram verificados em 22% (8/37) dos pacientes do grupo alfa-asfotase e 17% (8/48) do CH.

Alfa-asfotase melhorou significativamente a sobrevida ( $P < 0,0001$ ) de acordo com o teste KM e log-rank ( $p = 0,0029$ ) de acordo com o modelo de Cox riscos proporcionais e Wald  $\chi^2$  Teste. Dos pacientes tratados, 95% (35/37) estavam vivos

com 1 ano de idade contra 42% (20/48) no CH, enquanto 84% (31/37) dos tratados e 27% (13/48) dos CH estavam vivos aos 5 anos de idade. A sobrevida estimada pelo método de KM no grupo CH foi de 82% e 8,9 meses (95% CI, 5,1–14,0), mas não foi estimada para alfa-asfetase, uma vez que a maioria estava vivo na censura para coleta dos dados. Dos pacientes que apresentaram convulsões, todos do CH (n=10) foram a óbito e entre os pacientes tratados, 77% (10/13) sobreviveram.

Em relação à função respiratória, a necessidade de suporte ventilatório foi verificada em 20 pacientes do CH, com 19 óbitos (95% de mortalidade) e em 21 tratados com alfa-asfetase (14 na linha de base e 7 logo após iniciar alfa-asfetase). Destes 21 pacientes, 16 (76%) sobreviveram e 12 (75%) foram retirados do suporte ventilatório. Dos 14 pacientes que necessitaram de suporte ventilatório na linha de base, um deixou o estudo devido a reação durante a infusão intravenosa e três foram a óbito (1 por complicações neurológicas e respiratórias, 1 por complicações respiratórias e 1 por sepse associada com pneumonia). Entre os 10 pacientes restantes, 7 realizaram a transição da ventilação artificial para a espontânea do suporte ventilatório e um passou para ventilação não invasiva. Dois pacientes ainda permaneceram em ventilação invasiva até a última avaliação. Já entre os 7 pacientes que iniciaram a ventilação após o início do tratamento, ocorreram 2 óbitos (1 por pneumonia e 1 por complicações neurológicas de craniossinostose, enquanto os outros 5 pacientes realizaram a transição da ventilação artificial para a espontânea.

**Limitações:** A utilização de controle histórico apresenta limitações por não possibilitar que os pacientes do grupo controle e intervenção estejam submetidos às mesmas condições de assistência médica e que os desfechos avaliados sejam mensurados da mesma forma. Além disso, o fato de os dados dos controles históricos terem sido coletados durante um período de aproximadamente 40 anos, torna a amostra heterogênea no que se refere aos recursos assistenciais disponíveis ao longo desse período. A análise de sobrevida não foi realizada com base no tempo de acompanhamento a partir do início do tratamento com alfa-asfetase no grupo intervenção e início do tratamento de suporte no grupo controle histórico, sendo comparado o percentual de pacientes que estavam vivos até 1,0; 3,5 e 5 anos de idade em cada grupo.

## **Kitaoka et al. (2017)<sup>28</sup>**

Kitaoka e colaboradores (2017) conduziram um EC-II (NCT02456038) aberto, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com alfa-asfotase por via subcutânea em pacientes com HPP.

Os pacientes foram recrutados em 11 hospitais japoneses e acompanhados no período de junho de 2014 a julho de 2015. Os critérios de inclusão adotados foram: 1) pacientes de qualquer idade que já haviam sido diagnosticados com HPP, 2) que já haviam sido tratados com alfa-asfotase fora deste ensaio clínico ou 3) que tinham um ou mais dos seguintes sinais e sintomas de HPP: atividade sérica da ALP abaixo dos limites inferiores da normalidade ajustados pela idade, teste genético positivo para mutações ALPL, deformações e características ósseas compatível com HPP em ultrasonografia e/ou tomografia computadorizada realizada no pré-natal, evidências radiográficas de HPP, presença de 2 ou mais dos seguintes sinais/sintomas: história ou presença de fratura pós-natal não traumática e/ou cura tardia da fratura, nefrocalcinose ou história de cálcio sérico elevado, craniossinostose funcional, comprometimento respiratório ou deformidade torácica raquítica, convulsões dependentes de vitamina B6, falha no crescimento, perda prematura dos dentes.

Os critérios de exclusão consideraram a presença de um dos seguintes fatores: evidência atual de uma forma tratável de raquitismo, níveis séricos de cálcio ou fosfato abaixo da faixa normal, tratamento prévio com bifosfonatos, tratamento com um medicamento sob investigação dentro de 1 mês antes do início do tratamento com alfa-asfotase, mulheres grávidas ou amamentando, doença intercorrente grave ou outra circunstância atenuante que, na opinião do Investigador, possa interferir significativamente no cumprimento do estudo, incluindo todas as avaliações e atividades de acompanhamento prescritas; recrutamento atual em qualquer outro estudo envolvendo um novo medicamento, dispositivo ou tratamento experimental para HPP.

Alfa-asfotase foi administrada por injeção SC três vezes por semana na dose de 2 mg/kg com o volume máximo de uma única injeção igual a 1 mL. O desfecho

primário foi a segurança da alfa-asfotase e os secundários incluíram sobrevida global, estado respiratório, gravidade do raquitismo, crescimento físico e desenvolvimento motor bruto.

As avaliações clínicas, incluindo crescimento físico, sinais vitais e dados laboratoriais, foram coletadas na linha de base, a cada 4 semanas até 24 semanas e a cada 12 semanas posteriormente. Todos os dados laboratoriais, incluindo níveis séricos de ALP, cálcio e fosfato, foram medidos no laboratório de cada instituto. Os níveis anormais de ALP, cálcio e fosfato foram baseados no intervalo de referência pareado por idade. Os exames ultrassonográficos e oftalmológicos renais foram realizados no início e a cada 24 semanas. Nos pacientes que já haviam sido tratados com alfa-asfotase fora deste estudo clínico, os dados do início desse tratamento foram definidos como linha de base.

Os EA, incluindo RAI e RLI foram classificados pelo investigador como leves, moderados ou graves e relacionados ou não ao tratamento. As RLI são definidas como EA localizados na área ao redor da injeção que ocorre durante ou a qualquer momento após a administração da injeção do medicamento em estudo. A segurança também foi avaliada a partir da alteração dos sinais vitais e dos dados laboratoriais, achados ultrassonográficos renais, achados oftalmológicos e medicamentos utilizados concomitantemente durante o estudo. Em relação aos dados laboratoriais, as alterações da linha de base após o tratamento foram calculadas a cada visita.

A sobrevida global foi definida como o tempo entre o nascimento e o óbito durante o estudo. A sobrevida na linha de base foi definida como a porcentagem de pacientes que estavam vivos e sem ventilação no final do estudo após o tratamento. A função respiratória em pacientes com suporte respiratório foi avaliada pelo status de ventilação, tempo no suporte respiratório (incluindo tempo em ventilação ou oxigênio suplementar), frequência da ventilação, volume de oxigênio, pressão da ventilação e fração de oxigênio inspirado.

Os resultados dos exames radiológicos dos pulsos e joelhos foram avaliados de acordo com Thacher e colaboradores, método de pontuação desenvolvido para avaliar o raquitismo nutricional. As radiografias foram avaliadas e pontuadas pela RSS a cada 12 semanas.



O efeito do tratamento no crescimento físico foi medido a partir da altura, peso, extensão do braço, circunferência da cabeça e circunferência do peito. Os dados de altura e peso foram transformados em escores z específicos para a idade e o sexo, a partir dos resultados médios da população japonesa de referência. As alterações de todas as medidas da linha de base foram calculadas a cada visita.

A avaliação das mudanças no desenvolvimento motor bruto foi baseada em marcos do desenvolvimento, usando uma lista de verificação do marco motor bruto para este estudo. A lista de verificação consistiu de quatro seções que avaliavam cada posição postural: supino, de bruços, sentado e em pé. Cada seção possuía um número diferente de itens para habilidades motoras brutas: supino (n=9), propenso (n=10), sentado (n=6) e em pé (n=16). As habilidades foram avaliadas com “sim” ou “não”, de acordo com a capacidade do paciente em realizar cada atividade. O número de habilidades alcançadas foi pontuado e totalizado.

Na análise estatística, Testes t pareados foram usados para avaliar as mudanças em relação à linha de base, considerando-se valor de  $p < 0,05$  como significativo.

Foram incluídos 13 pacientes (9 mulheres e 4 homens) com idade mediana de 91 dias (0 a 34 anos). Etnicamente, todos eram japoneses, com exceção de dois pacientes sendo um chinês e outro filho de pai americano e mãe japonesa. Possuíam HPP nas formas perinatal (n = 6), infantil (n = 5), juvenil (n = 1) e adulta (n = 1). Cinco dos 13 pacientes já haviam sido tratados com alfa-asfotase antes deste estudo. A duração média do tratamento foi de  $363,6 \pm 275,3$  dias e a duração mediana de 251 (49-868 dias). Um paciente, com a forma adulta, recebeu alfa-asfotase na dose de 1,17 mg /kg (1 mL via SC na concentração de 80 mg/ml) porque esse volume era o máximo permitido para uma única injeção.

Na linha de base, 3 pacientes (23,1%) tinham histórico de fraturas ósseas. Quatro pacientes (30,7%) apresentavam fraqueza muscular e 2 deles (004-001 e 007-001) tinham dificuldade para caminhar e marcha incomum, sendo que 1 destes ainda apresentava as atividades da vida diária prejudicadas devido a mialgia e artralgia. Todos os pacientes apresentavam baixos níveis séricos de ALP, com mediana de 39,0 UI/l (0-240 UI / l). O escore z da altura média foi de  $-2,5 \pm 1,8$  DP e o escore z do peso médio foi de  $-6,5 \pm 1,5$  DP.

Para todos os pacientes, o nível médio de ALP sérico aumentou de  $79 \pm 86$  UI/l na linha de base para  $24407 \pm 12701$  UI/l 4 semanas após o início do tratamento e altos níveis de ALP sérico persistiram durante o tratamento. Os níveis séricos de fosfato aumentaram transitória ou continuamente acima do limite superior do normal (LSN) em 11 pacientes (84,6%) durante o tratamento. Em oito pacientes (61,5%), os níveis séricos de cálcio foram transitoriamente ou continuamente elevados acima do LSN durante o tratamento. Elevações transitórias ou contínuas dos níveis séricos de cálcio e fosfato durante o tratamento foram observadas em três pacientes que utilizaram fórmula com baixo teor de cálcio e / ou uma fórmula com baixo teor de fósforo.

Foram relatados 195 EA: 177 leves (91%), 14 moderados (7%) e graves 4 (2%), sendo que 104 EAs (53%) foram avaliados pelos pesquisadores como relacionados à alfa-asfetase. Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento foram RLI (88 eventos em 7 pacientes), que consistiram em eritema leve, localizado e transitório que às vezes era associado a endurecimento e prurido. Não foram observadas reações generalizadas associadas à injeção, incluindo choque anafilático ou hipotensão, em nenhum dos pacientes. Um total de seis EA graves foram relatados em dois pacientes, sendo que dois desses EA foram convulsão e hipocalcemia e estavam possivelmente relacionados ao tratamento em um dos pacientes, enquanto que os outros quatro EA graves foram considerados não relacionados ao tratamento. Nenhum dos EA graves necessitou de alterações nas doses do medicamento do estudo.

Os exames ultrassonográficos renais detectaram nefrocalcinose (em três pacientes (23%) e não foram considerados pelos pesquisadores como EA devido à falta de exacerbação durante o tratamento. Nenhum paciente apresentou achados oftalmológicos, incluindo papiledema e calcificação ectópica.

A taxa de sobrevida foi de 100% (IC95% 75,3–100,0) no final do estudo, com mediana de 24 (4-120) semanas. Cinco pacientes não necessitaram de suporte respiratório mecânico na linha de base nem durante o estudo. A sobrevida livre de ventilação entre eles foi de 100% no final do estudo, com mediana de 24 (12 a 60) semanas.

Um total de 8 pacientes (61,5%) necessitou de alguma forma de suporte respiratório, sendo que para 3 pacientes (37,5%) foi necessário uso de ventilação não invasiva, enquanto 5 pacientes (62,5%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI).

Três pacientes com a forma perinatal apresentaram insuficiência respiratória ao nascer, principalmente devido à broncomalácia e costelas hipomineralizadas, e utilizaram VMI a partir do dia 0 e continuaram após a linha de base. Quatro pacientes também receberam traqueostomia para manter sua qualidade de vida durante o suporte à ventilação mecânica.

O estado respiratório e a mineralização das costelas melhoraram em todos os pacientes durante o tratamento, sendo que três pacientes (37,5%) não necessitaram de suporte respiratório e dois pacientes estavam iniciando a transição da ventilação artificial para a espontânea durante o primeiro mês de tratamento. Ao final do estudo, um paciente estava em ventilação mecânica e dois receberam oxigênio suplementar, totalizando três pacientes com necessidade de algum tipo de suporte respiratório.

As radiografias da linha de base mostraram metáfises submineralizadas como lesões esqueléticas associadas à hipofosfatase em todos, exceto dois pacientes com placa de crescimento fechada. A mineralização melhorou gradualmente em todos os pacientes. Na semana 24, essas metáfises foram mineralizadas com zonas provisórias distintas de calcificação e os metacarpos tinham larguras mais amplas, córtexes melhor definidos e nenhuma área lítica nas extremidades proximais. A pontuação média do RSS diminuiu durante o tratamento e as alterações da linha de base para 12 e 24 semanas foram  $-3,4 \pm 3,4$  ( $p = 0,016$ ) e  $-5,4 \pm 2,7$  ( $p = 0,002$ ), respectivamente.

O peso foi avaliado em todos os pacientes e a altura foi avaliada em 11 pacientes. Os dados de altura no início do estudo não foram obtidos para dois pacientes que já haviam sido tratados com alfa-asfotase antes deste estudo. O escore z do peso médio não mudou acentuadamente, passando de  $-1,6 \pm 1,5$  na linha de base para  $-1,6 \pm 1,7$  no final do estudo ( $p = 0,881$ ). O escore z da altura média também não mudou significativamente, passando de  $-2,5 \pm 1,9$  na linha de base para  $-2,0 \pm 1,4$  no final do estudo ( $P = 0,139$ ).

Marcos motores brutos foram avaliados em 10 pacientes. Cinco bebês foram avaliados no início do estudo, dos quais quatro foram avaliados às 12 semanas. A pontuação total média dos marcos motores brutos aumentou significativamente em 12 semanas em comparação à linha de base ( $p = 0,003$ ). Embora nenhum dado da linha de base tenha sido obtido em cinco pacientes que já haviam sido tratados com alfa-asfotase antes deste estudo, a pontuação total de quatro crianças aumentou gradualmente durante o tratamento.

**Limitações:** EC-II com pequeno tamanho amostral e 38% dos pacientes ( $n=5$ ) já haviam iniciado o tratamento em estudos anteriores a este. O estudo recebeu suporte financeiro do fabricante, que também forneceu o medicamento e três autores receberam pagamento por consultorias prestadas ao fabricante.

### **Kishnani et al. 2019<sup>28</sup>**

Kishnani et al. (2019) conduziram um EC-II randomizado (NCT01163149) aberto e multicêntrico que avaliou a eficácia e a segurança da alfa-asfotase em adolescentes e adultos com HPP.

O estudo foi conduzido em 2 centros nos Estados Unidos e 1 no Canadá. Foi realizada uma primeira fase, com duração de 6 meses, em que os pacientes foram randomizados em 3 grupos, sendo dois deles com administração de alfa-asfotase nas doses de 0,3 mg/kg/dia (2,1 mg/kg/semana) e 0,5 mg/kg/dia (3,5 mg/kg/semana) e o terceiro constituído por pacientes que não receberam alfa-asfotase (grupo controle). Após esse período iniciou-se a fase de extensão, na qual todos os pacientes receberam doses de 0,5mg/kg/dia e que após o período de 6 a 12 meses foi alterada para 1mg/kg/dia por 6 dias/semana (6 mg/kg/semana).

Foram incluídos pacientes com idade entre 13 e 65 anos, com diagnóstico pré-estabelecido de HPP com base em histórico médico e quadro clínico compatível com HPP, incluindo atividade de fosfatase alcalina sérica subnormal ajustada pela idade, elevada concentração de PLP plasmático, osteopenia em radiografia óssea e osteomalacia documentada por biópsia da crista íliaca. Foram excluídos pacientes com concentração subnormal de cálcio ou fosfato ou 25-hidroxivitamina D, creatinina sérica ou hormônio da paratireóide (PTH) acima do limite normal,

tratamento off-label com análogo de PTH nos 6 meses anteriores ou uso de bisfosfanatos nos 2 anos anteriores ou maior que 2 anos em qualquer período. Pacientes com uso prévio de bisfosfanatos foram incluídos se apresentavam níveis séricos de C-telopeptídeo e N-telopeptídeo ou deoxipiridinolina na urina normais.

Foram definidos como desfechos primários de eficácia a mudança na concentração plasmática de PLP e PPI da entrada do estudo até os seis meses, na primeira fase, comparando-se os grupos que receberam alfa-asfotase e o grupo controle. Os desfechos secundários avaliados foram mineralização óssea, medida por meio de biópsia da crista transilíaca; densidade mineral óssea, avaliada por raio-X de dupla energia e cálculo de score Z; e habilidade para caminhar, avaliada pelo 6MWT. Outros desfechos avaliados incluíram a avaliação da função motora pelo BOT-2; força muscular por meio do *hand-held dynamometry* (HHD); incapacidade funcional reportada pelo paciente avaliada usando-se o *Lower Extremity Functional Scale* - LEFS e dor reportada pelo paciente utilizando-se uma versão modificada do *Brief Pain Inventory -Short Form* (BPI-FS).

Os desfechos de segurança e tolerabilidade incluíram monitoramento de qualquer EA a cada avaliação dos pacientes, incluindo RLI e RAI. As RLI são EA relacionadas ao tratamento localizadas no local de administração e que ocorreram em qualquer tempo após o início do uso do medicamento, enquanto RAI são sinais e sintomas sistêmicos, como hipotensão e dificuldades respiratórias, que ocorreram num intervalo de 3 horas após a administração. Também foram realizados exames físicos e laboratoriais, além do teste para detecção de anticorpo anti-alfa-asfotase. Para avaliar ocorrência de calcificação ectópica, todos pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo e a ultrassonografia na entrada do estudo e a cada seis meses.

Na análise estatística as comparações entre os grupos da fase randomizada para concentração de PLP e PPI foram realizadas usando o teste de Wilcoxon e considerou superioridade estatística para  $p < 0,05$ . Este teste também foi utilizado para a comparação dos desfechos secundários, como score z para densidade mineral óssea e 6MWT.

Foram incluídos 19 pacientes randomizados para tratamento com alfa-asfotase 0,3mg/kg/dia (n=7), alfa-asfotase 0,5mg/kg/dia (n=6) e grupo controle

(n=6) na primeira fase, durante 6 meses. Depois desse período iniciou-se a fase de extensão e todos receberam alfa-asfotase. A maioria dos pacientes era branco (n=18; [94,7%]), do sexo feminino (n=12, [63,2%]) e adultos ( $\geq 18$  anos) na entrada do estudo (n=14, [73,7%]), sendo a idade mediana do grupo controle 21(13-58) anos e do grupo combinado alfa-asfotase 55 (13-58) anos. Em relação a idade de manifestação dos sinais e sintomas, a maioria dos pacientes (n=14, [73,7%]) tinham HPP juvenil, 4 (21,1%) HPP infantil e 1 (5,3%) HPP adulta.

Cinco pacientes descontinuaram o uso da alfa-asfotase antes do término do estudo. Destes, 3 retiraram o consentimento para o estudo (2 do grupo alfa-asfotase 0,3mg/kg/dia de 14 e 16 anos e 1 do grupo controle; 14 anos) e embora EA não terem sido reportados pelo investigador como causa da descontinuação, todos os 3 tinham RAI leve ou moderada (atrofia no local da injeção, lipohipertrofia e/ou descoloração da pele). Um paciente (grupo controle, 26 anos) descontinuou por não adesão e um (alfa-asfotase 0,5mg/kg/dia, 55 anos) descontinuou após aproximadamente 5 anos de tratamento devido a 2 EA sérios (hipersensibilidade no local de injeção e reação anafilática). Um total de 16 pacientes receberam alfa-asfotase por tempo  $\geq 4$  anos e 15 por tempo  $\geq 5$  anos.

A diferença mediana das mudanças na concentração de PLP e PPI na linha de base do estudo até 6 meses de acompanhamento, foram maiores no grupo combinado em tratamento com alfa-asfotase (n=13) em comparação com o controle (n=6), com diferença estatisticamente significativa apenas para PLP ( $p=0,0285$ ). Na segunda fase, em que todos os pacientes foram tratados com alfa-asfotase, reduções nos níveis plasmáticos de PLP e PPI da linha de base até 6 meses de tratamento foram estatisticamente significantes ( $p<0,05$ ) e mantidas até 5 anos de tratamento. Análise de subgrupo com base na idade, da linha de base até 6 meses, demonstrou que os adultos ( $\geq 18$  anos) do grupo alfa-asfotase (n=10) tiveram redução significativa de PLP ( $p=0,049$ ) e PPI ( $P=0,028$ ) em comparação ao grupo controle (n=3). Entre os adolescentes (13 - 16 anos), a diferença na redução plasmática de PLP e PPI no grupo alfa-asfotase (n=3) e controle (n=3), não foi estatisticamente significativa.

Em relação à mineralização óssea, a histomorfometria óssea (biópsia transilíaca) foi realizada na linha de base para ambos os grupos com 1 ano e com

6 meses nos grupos alfa-asfotase e controle, respectivamente. O volume de osteóide (porção orgânica de matriz não mineralizada do tecido ósseo) por volume de osso, apresentou média (DP) na linha de base igual a 6,5% (3,9) e 11,6% (4,5), para grupo combinado de alfa-asfotase e controle. Após 1 ano esse valor diminuiu no grupo alfa-asfotase, -0,8% (3,4), e aumentou no grupo controle, +0,2% (4,8). Em comparação com a população saudável, representada por porcentagem entre a média (SD) nos pacientes com HPP e saudáveis, na linha de base os valores foram 386,1% (238,8) no grupo alfa-asfotase e 548,7% (215,3) no controle. A média (IC 95%) da mudança a partir da linha de base, não foi estatisticamente significativa (alfa-asfotase: -103,1 [-310,0, 103,9]; controle: -10,8% [-353,8, 332,2]).

Na avaliação da densidade mineral óssea (DMO), não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre grupo alfa-asfotase e controle no período de 6 meses. Na fase de extensão, o escore padrão médio para espinha lombar, quadril e todo o corpo estavam dentro da faixa normal na linha de base. Verificou-se mudanças significativas na média durante vários pontos durante os 5 anos de tratamento, embora o score padrão da DMO tenha permanecido dentro da faixa de normalidade durante todo o estudo.

Para avaliar a habilidade de caminhar, todos os pacientes tentaram executar o 6 MTC na linha de base. Somente 4 pacientes do grupo controle (n=6), tiveram resultados comparados com o grupo alfa-asfotase (1 paciente não teve avaliação após a linha de base devido a comprometimento cognitivo e mobilidade limitada, e outro não realizou o teste aos 6 meses por estar se recuperando de acidente com veículo motor). A distância mediana em metros aumentou em 35 (-2, 182) no grupo alfa-asfotase e reduziu em 7 (-46, 113) no controle aos 6 meses da fase primária, não havendo diferença estatisticamente significativa. Na fase de extensão a distância caminhada aumentou de 350 (10,620; n=19) para 450 (280,707, n=13) nos 5 anos de tratamento, sendo o aumento estatisticamente significativo aos 6 meses, 1, 2 e 3 anos. Para os pacientes que completaram os 6 minutos do teste e com idade  $\leq$  65 anos, foi calculada a porcentagem da distância caminhada preditiva para a idade, sexo e altura. A mediana da porcentagem da distância preditiva foi menor que o normal (< 84%) na linha de base (76%; n=15) mas apresentou melhora dentro da faixa de referência normal aos 6 meses de tratamento (85%, n=16) e foi mantida (88%, n=11) aos 5 anos de tratamento. O aumento a partir da linha de base foi

estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) aos 6 meses, 1,2,3,4 e 5 anos. Foi relatado que 5 dos 19 pacientes (2 do controle, 2 alfa-asfotase 0,3mg/kg/dia e 1 alfa-asfotase 0,5mg/kg/dia) usaram dispositivos auxiliares para caminhar. Um paciente do grupo controle, após tratamento, realizou transição de cadeira de rodas para dependência intermitente de muletas entre 1 e 1,5 anos de estudo. Um segundo paciente do grupo controle usou andador com rodas até 1,5 ano do estudo e não necessitou desse dispositivo aos 2 e 2,5 anos de estudo, mas devido à baixa adesão aos procedimentos do estudo não foram realizadas avaliações nos anos seguintes. Três pacientes mantiveram uma redução na dependência de dispositivos auxiliares: 1 no grupo de 0,3 mg usou uma bengala nos primeiros 2 anos e nenhum uso adicional foi relatado até a última avaliação em 4,5 anos; 1 paciente no grupo de 0,3 mg usava uma bengala na linha de base e nenhum uso adicional foi relatado do terceiro mês até a última avaliação aos 5,5 anos; e 1 paciente no grupo de 0,5 mg trocou a cadeira de rodas por bengala no ano 2, mantendo-se dessa forma até os 6 anos do estudo.

Na avaliação da função motora bruta, verificou-se que da linha de base ao mês 6, a pontuação média total (min, max) no subteste BOT-2 Running Speed and Agility aumentou em 4 pontos (-1, 12) no grupo combinado de alfa-asfotase ( $n = 11$ ), indicando melhor desempenho, e diminuiu 0,5 pontos (-1, 0) no grupo controle ( $n = 2$ ). As pontuações totais medianas no subteste de Força aumentaram em 3 pontos (-2, 8) no grupo alfa-asfotase e em 4 pontos (1, 7) no grupo controle. Após 5 anos de tratamento com alfa-asfotase, as alterações medianas da linha de base foram 4 pontos no escore total de Velocidade de Corrida e Agilidade ( $n = 11$ ) e 3,5 pontos no escore total de Força ( $n = 12$ ).

Em relação a força muscular (HHD), foi observada alguma melhora da força nos músculos proximais do quadril com o tratamento. Após 5 anos de tratamento, as alterações medianas da linha de base em % da extensão e abdução do quadril previstas foram de 12,4 ( $n = 9$ ) e 9,8 ( $n = 11$ ), respectivamente.

Para o desfecho incapacidade funcional relatada pelo paciente, medida pela escala LEFS, verificou-se que no período de tratamento primário de 6 meses, foram observadas melhorias clinicamente significativas nos escores de LEFS (aumento de  $\geq 9$  pontos) em 4 de 13 (31%) pacientes no grupo alfa-asfotase e em 1 de 5 (20%)



no grupo controle. Durante a fase de extensão, 14 dos 18 pacientes (78%) com dados da linha de base tiveram aumentos (representando melhora) nos escores do LEFS na última avaliação, enquanto 4 (22%) não tiveram alterações ou diminuíram os escores. Para 7 desses 18 (39%) pacientes, as alterações representaram melhorias clinicamente significativas na última avaliação.

No que se refere a dor relatada pelo paciente, de acordo com o BPI-SF, o início do estudo, a mediana do escore total de gravidade da dor foi de 15,0 (0,30) no grupo combinado de alfa-asfotase (n=13) e 12,0 (5,25) no grupo controle (n=6). Na primeira fase do tratamento, as alterações da linha de base para o mês 6 foram semelhantes entre os grupos tratados (-2,0 [-17,4]; n=13) e controle (-3,0 [-11,11]; n=4). As pontuações do BPI-SF melhoraram durante o período de extensão, com uma redução mediana da linha de base de -1,0 (-21,8; n=19) no ano 1 e após de -3,5 (-20,5; n=16) até 5 anos de tratamento.

Em relação à avaliação de segurança, nenhuma morte ocorreu durante o estudo. Todos os pacientes apresentaram eventos adversos emergentes do tratamento (EAET)  $\geq 1$ , dos quais a maioria foram leves (864/1145 [75%]) ou moderados (229/1145 [20%]). Os EAET mais comuns foram RLI (385/1145 [34%]), que ocorreram em todos os pacientes. As RLI mais comuns, que ocorreram em 5 ou mais pacientes foram eritema (13/19 [68%]), hematoma (10/19 [53%]), descoloração da pele (9/19 [47%]), RLI não especificada (7/19 [37%]), dor (6/19 [32%]), atrofia (5/19 [26%]) e prurido (5/19 [26%]). Dois pacientes apresentaram EAET categorizados como RAI de hipersensibilidade moderada, sendo um paciente com hipoestesia oral e calafrios e outro com reação anafilática que se retirou do estudo. Em um paciente, a dose de alfa-asfotase foi reduzida (de 0,5 mg/kg/dia 7 vezes por semana para 0,5 mg/kg/dia 3 vezes por semana) devido a RLI (descoloração, atrofia e prurido).

Um total de EAET sérios foram reportados por 9 pacientes e 8 eventos em 2 pacientes foram relatados pelo investigador como sendo relacionados ao medicamento (hipoestesia oral, calafrios, dor nas extremidades e dor de cabeça em 1 paciente e reação de hipersensibilidade e reação anafilactóide em 1 paciente).

Onze pacientes tiveram 22 eventos de lipodistrofia no local da injeção, dos quais nenhum eram EAET sérios, mas estavam presentes até o término do estudo,

exceto por 3 eventos em 2 pacientes (2 eventos de hipertrofia nos dois braços de 1 paciente resolvidos após cerca de 17 meses e 1 evento de pele esticada no umbigo resolvido após cerca de 16 meses).

Dois pacientes apresentaram calcificações oculares na linha de base e 9 pacientes (13 a 66 anos) apresentaram calcificações oculares emergentes ao tratamento, as quais foram observadas pela primeira vez após mais de 72 semanas de tratamento em todos, exceto em 2 pacientes. Todas calcificações oculares foram consideradas de gravidade leve, não pioraram durante o estudo e não afetaram a visão ou estrutura ocular. Dos nove pacientes, dois foram submetidos a biópsia conjuntival que mostrou junção epitelial-subepitelial, calcificação e elastose actínica. Esses eventos foram considerados pelo investigador como possivelmente (9 eventos) ou provavelmente (2 eventos) relacionados ao medicamento.

Um paciente apresentou nefrocalcinose na linha de base. Dois pacientes que não apresentavam o evento na linha de base (1 adulto e 1 adolescente) apresentaram 3 EAET de nefrocalcinose identificados por ultrassonografia renal, avaliados rotineiramente pelo (s) radiologista (s) do local do estudo, após 22 semanas de tratamento ou mais.o ultra-som da linha de base. Os investigadores consideraram todos os eventos de gravidade leve, sendo 1 evento considerado como possivelmente relacionado ao medicamento e 2 foram considerados improváveis de serem relacionados ou não relacionados ao medicamento.

Onze pacientes tiveram um total de 25 fraturas relatadas como EAET e nenhuma foi considerada como relacionada ao tratamento. Dezesete de 19 pacientes, apresentaram resultado positivo para anticorpos anti alfa-asfetase, sendo 2 deles com valores de titulação considerados alto.

**Limitações:** Curto tempo de duração da fase randomizada e doses administradas nessa fase inferiores às indicadas em bula. Tamanho amostral pequeno. O estudo foi financiado pelo fabricante do medicamento, três dos autores eram funcionários da empresa e entre os demais todos receberam pelo menos uma das formas de recursos do fabricante: honorários, bolsa de pesquisa e/ou pagamento por consultorias.

### **Hofman et al. (2019)<sup>30</sup>**

Hofman et al. (2019) conduziram um EC-II (NCT01176266) aberto, multicêntrico, multinacional e de braço único que avaliou a eficácia e a segurança de longo prazo da alfa-asfotase em bebês e crianças.

Foram incluídos indivíduos com idade  $\leq 5$  anos, manifestações de HPP anterior aos seis meses de vida e diagnóstico documentado de HPP. Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: níveis séricos de cálcio ou fosfato abaixo do limite normal, níveis séricos de 25-hidroxivitamina D  $< 20$  ng/ml, forma tratável de raquitismo, tratamento prévio com bisfosfonatos, tratamento com medicamento experimental dentro de um mês ou inscrição atual em qualquer outro estudo envolvendo novo medicamento, dispositivo ou tratamento para HPP.

Os pacientes elegíveis receberam uma dose subcutânea total de 6 mg/kg/semana de alfa-asfotase, a qual foi administrada como 1 mg/kg seis vezes por semana ou 2 mg/kg três vezes por semana, sendo o volume máximo de 1 mL de alfa-asfotase por injeção. Ajustes de doses foram permitidos devido a mudanças no peso corporal, por questões de segurança ou falta de eficácia. A dose total permitida foi de 40 mg por injeção ou de 9 mg/kg/semana em determinados países. A dose inicial de alfa-asfotase foi administrada no local de estudo durante a visita da linha de base; injeções pós-basais podiam ser administradas em casa por um dos pais, responsável legal ou designado após treinamento adequado. As visitas de estudo foram agendadas nas semanas 3 e 6, meses 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 24 e a cada 6 meses até o final de estudo.

Foi considerado como desfecho primário a melhora em relação à linha de base das manifestações esqueléticas relacionadas à HPP nas semanas 24 (mês 6) e 48 (1 ano) de tratamento, avaliada pela escala *RGI-C* (-3 = piora grave, -2 = piora moderada, -1 = piora mínima, 0 = sem alteração, +1 = cura mínima, +2 = cura substancial, +3 = cura completa ou quase completa). Radiografias do tórax, punhos e joelhos foram avaliadas por três radiologistas pediátricos independentes e comparadas com a linha de base. Foi calculado o escore médio do *RGI-C* para cada paciente em cada momento a partir dos dados disponíveis. Os radiologistas

estavam cegos para os pontos de tempo pós-linha de base e todas as outras informações do paciente. Os desfechos secundários foram:

- Manifestações esqueléticas da HPP ao longo do tempo: escores de RCG-I e mudanças na linha de base na escala RSS [0 = ausência de escavação metafisária e desgaste (ambas características de raquitismo), 10 = raquitismo grave; máximo de 4 pontos para o punho e de 6 para os joelhos], avaliados em todas as visitas, começando no mês 3. Radiografias para determinação da pontuação do RSS foi lida por um único avaliador independente que desenvolveu a escala. A porcentagem de respondentes (média dos escores individuais RGI-C médio individual  $\geq + 2$ ) em cada visita também foi determinada.
- status respiratório: incluindo uso e tipo de suporte, avaliado na triagem, linha de base e nas visitas subsequentes.
- crescimento: comprimento/altura, peso e perímetro cefálico foram registrados durante a avaliação física nas visitas para analisar mudanças no crescimento. Escores z de comprimento/ altura e peso foram designados com base nos gráficos de crescimento do *Center for Disease Control*. Os escores z da circunferência da cabeça foram calculados usando fórmulas da Organização Mundial da Saúde.
- sobrevida livre de ventilação: avaliada pela ocorrência de morte e suporte de ventilação [pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), pressão positiva nas vias aéreas bilateral ou bifásica ou ventilação mecânica (ventilação invasiva por intubação endotraqueal ou traqueostomia)]. Oxigênio suplementar foi considerado suporte respiratório, mas não ventilatório.
- sobrevida global: a sobrevivência foi monitorada ao longo do estudo.

A segurança foi avaliada pela notificação rotineira de eventos adversos (EA), o que incluiu os EA graves, reações no local da injeção - RLI (EA localizado no local de administração e com ocorrência em qualquer momento após o início do medicamento) e reações associadas à injeção - RAI (sinais e sintomas sistêmicos ou achados com ocorrência dentro de três horas após a administração). Os EA com

interesse especial incluíram calcificações ectópicas, lipodistrofia, craniossinostose e hepatite crônica. A segurança também foi avaliada pelos exames físicos, testes laboratoriais clínicos (incluindo cálcio e magnésio) e níveis de anticorpos anti-asfotase, exames oculares fundoscópicos e ultrassom renal. O significado clínico dos achados laboratoriais anormais foi julgado pelo investigador. Eventos de segurança relatados após o término do estudo não foram incluídos.

Uma análise post hoc comparou as características basais de respondentes por radiografia (RGI-C  $\geq +12$ ) com os de não respondentes (escore  $< +2$ ) no primeiro ano de tratamento.

Foram incluídos 69 pacientes de 22 centros em 12 países na análise total da população (pacientes que receberam  $\geq 1$  dose de alfa-asfotase) e 57 foram incluídos na população por protocolo (pacientes que receberam qualquer dose de alfa-asfotase e não tiveram desvios do protocolo que poderiam influenciar o efeito do tratamento). A maioria dos pacientes (n=67, 97%) começou o medicamento na dose de 6 mg/kg/semana: 64 (96%) receberam 2 mg/kg três vezes por semana e 3 (4%) receberam 1 mg/kg 6 vezes por semana. As doses foram aumentadas ou reduzidas de 3 a 28 mg/kg/semana para 17 (25%) dos pacientes devido a mudanças no peso corporal, a fim de aumentar a chance de resposta clínica, ou por causa de ocorrência de EA ou problemas com a administração (volume e número de injeções). No geral, a mediana da duração do tratamento foi de 2,3 (0,02 a 5,8) anos. Dentre os 69 pacientes da população total, 3 (4%) receberam tratamento por  $<3$  meses e 12 (20%) por  $\geq 36$  meses.

Em 6 meses de tratamento, o escore médio do RCG-I [+2,0 (min=-1,7, máx=+3,0) indicou melhora significativa ( $p<0,0001$ , n=69). A maioria dos pacientes (n=40, 58%) foi considerada respondente e 6 (9%) alcançaram escore de +3, indicando cura completa ou aproximadamente completa das manifestações esqueléticas relacionadas ao HPP. Os resultados observados aos 6 meses foram consistentes com aqueles observados no ano 1 [+2,0 (min=-2,3, máx=+3,0),  $p<0,0001$ , n=69]; dentre os 69 pacientes, 50 (72%) foram considerados respondentes, deles, 4 (6%) alcançaram escore de +3. Os resultados foram similares para a população por protocolo. Os resultados para os desfechos secundários são os seguintes:

- manifestações esqueléticas de HPP ao longo do tempo: foi observada melhora significativa nos escores do RCG-I nos meses 3 e 6, anos 1, 2, 3, 4 e 5 e na última avaliação. A proporção de pacientes classificados como respondente (RCG-I  $\geq$  2) aumentou de 36% (24 de 66 pacientes) no mês 3 para 73% (49 de 67 pacientes) na última avaliação. Os escores de RSS aumentaram significativamente da linha de base até o mês 3 e 6, anos 1, 2, 3, 4 e 5 e na última avaliação.
- status respiratório: entre os pacientes que não precisavam suporte respiratório na linha de base (45/69, n=65%), 38 (84%) viveram sem suporte respiratório durante o estudo e 43 (96%) não precisavam de suporte na última avaliação; um paciente estava recebendo oxigênio suplementar no ano 4 e um estava utilizando CPAP no mês 6. Três pacientes desenvolveram a necessidade de suporte respiratório após a linha de base, mas foi retirado o suporte antes do último acompanhamento (mês 9, ano 1,5 e ano 2,5). Entre os 24 de 69 pacientes (35%) que necessitavam de suporte respiratório na linha de base, em 11 (46%) o suporte não foi mais necessário no último acompanhamento.
- crescimento: no geral, o escore z de comprimento/altura e peso melhorou ao longo do tempo. A mudança da linha de base para a última avaliação foi significativa para o escore z de comprimento/altura [0,5 (mín=-4, máx=4), n=66; p=0,0025] e de peso [1,0 (mín=-5, máx=6), n=67, p=0,0001]. O escore z da circunferência da cabeça da linha de base foi de -1,0 (mín=-4, máx=4; n=56); mudança em relação à linha de base foi de 0,1 (mín=-2, máx=3; n=47) no mês 6 e de 0,2 (mín=-3, máx=7; n=55) na última avaliação.
- sobrevida livre de ventilação e sobrevida global: 38 de 45 pacientes (84%) que não estavam recebendo suporte respiratório na linha de base permaneceram livres de ventilação. A estimativa Kaplan-Meier para a taxa de sobrevida livre de ventilação no ano 6 para esses pacientes foi de 84%. Entre todos os 69 pacientes, a estimativa Kaplan-Meier para a taxa de sobrevida global no ano 6 foi de 80%.

- outras medidas: A atividade mediana da ALP aumentou de 20 (min.=18; máx.=122) U/L na linha de base (n=65) para 3761 (min.=272; máx.=11.910) U/L após 3 semanas de tratamento (n=61) e continuou a aumentar até o ano 1 [6742 U/L (min.=1315; máx.=20.041), n=49]. A ALP permaneceu elevada ao longo do tratamento. A concentração mediana de PPI, que estava elevada na linha de base [6,3 µM (min.=2,7; máx.=13,3); n=65], diminuiu para dentro do intervalo de referência na semana 6 [3,9 µM (min.=0,8; máx.=39,2), n=62] e permaneceu dentro do intervalo de referência ao longo do estudo. A mediana da concentração de PLP diminuiu da linha de base [521 ng/mL (min.=48; máx.=24.600), n=60] para dentro do intervalo de referência na semana 6 [44 ng/mL (min.=6; máx.=4590), n=57] e permaneceu dentro do intervalo de referência até o ano 5. Os níveis de PTH foram de 1,2 pM (min.=0,6; máx.=6,7; n=48) na linha de base, 1,7 pM (min.=0,6; máx.=45,9; n=52) no mês 6 e 2.2 pM (min.=0,6; máx.=10,1; n=66) na última avaliação.

Em relação aos desfechos de segurança e tolerabilidade, todos os pacientes experimentaram pelo menos um EA. Os eventos adversos que ocorreram em ≥20% dos pacientes foram: pirexia 47 (68%), perda dentária 41 (59%), eritema no local da injeção 33 (48%), vômitos 31 (45%), diarreia 20 (29%), craniossinostose 19 (28%), infecção do trato respiratório superior 19 (28%), nasofaringite 18 (26%), gastroenterite 17 (25%), tosse 17 (25%), infecção do trato respiratório 16 (23%), constipação 16 (23%), pneumonia 14 (20%). A maioria dos eventos foi de baixa (2125/3059, 70%) ou moderada (728/3052, 24%) gravidade e avaliada pelo investigador como não relacionada ao medicamento (2409/3052, n=79%). Os EA mais comuns avaliados como relacionados ao medicamento foram RLI (593/643, 92%) e RAI (11/643, 2%), que aconteceram em 43 e 6 pacientes, respectivamente. As RLI mais comuns foram eritema no local da injeção (33/69, 48%), descoloração (12/69, 17%), endurecimento (11/69, 16%) e hematoma (10/69, 14%). As RAI consistiram em pirexia (4/69, 6%), calafrios (1/69, 1%), erupção cutânea no local da injeção (1/69, 1%), reação anafilactóide (1/69, 1%), hipersensibilidade (1/69, 1%) e erupção cutânea papular (1/69, 1%). As reações anafilactóides (categorizadas como estágio 1 de choque anafilático) e a hipersensibilidade foram consideradas

graves, sendo que ambas resultaram em interrupção da administração, foram resolvidas e o medicamento foi reiniciado.

Foi relatada lipodistrofia em 5/69 (7%) pacientes, de baixa a moderada gravidade e avaliadas como relacionada ou provavelmente relacionada ao medicamento. Achados de calcificação ectópica no exame ocular foram identificados em 8/69 pacientes (12%), sendo considerados como emergentes do tratamento em dois pacientes, porém, não relacionados ao medicamento; nefrocalcinose foi relatada em 46/49 (67%) pacientes e estava presente em todos, exceto seis pacientes, a função renal permaneceu normal em todos os pacientes. Um total de 28/69 pacientes (41%) experimentaram 46 eventos relacionados a craniossinostose, sendo todos, exceto três relacionados ao medicamento e todos, exceto sete, de baixa ou moderada gravidade; dois pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica. Foram relatados 22 eventos relacionados a hepatite crônica em 13/69 (19%) pacientes, sendo todos de baixa ou moderada gravidade; hepatomegalia em um paciente foi provavelmente relacionada ao medicamento; um EA sério de elevação das enzimas hepáticas em outro paciente foi de gravidade moderada e avaliado como não relacionado ao tratamento.

Um total de 50/69 (72%) pacientes apresentaram 297 EAs, a maioria (286 [96%]) foi considerada como provavelmente não relacionada ou não relacionada ao medicamento. Dos 11 EA graves relacionados ao tratamento, sete era RLI ou RAI em três pacientes; os quatro restantes ocorreram em três pacientes: craniossinostose (n=1), pneumonia (n=1), resultando na retirada do medicamento, malformação de Arnold-Chiari tipo 1 e siringomielia (n=1).

No total, 9 (13%) pacientes morreram, sendo que um deles morreu por pneumonia possivelmente relacionada ao tratamento com alfa-asfotase. Os níveis médios de cálcio estavam dentro dos limites de normalidade na linha de base (2,6 [DP=0,3] mM) e pequenas flutuações foram observadas ao longo do estudo. Alterações após a linha de base não foram consideradas clinicamente significativas em seis pacientes; três tiveram níveis elevados, dois dos quais tinham níveis elevados na linha de base, e três tiveram níveis reduzidos. No geral, os níveis de magnésio permaneceram dentro da faixa de normalidade; um paciente teve um nível baixo clinicamente significativo, que normalizou posteriormente.



Doze pacientes apresentaram anormalidades hematológicas clinicamente significativas: níveis baixos de hematócrito e hemoglobina (n=5), contagens elevadas de leucócitos ou linfócitos (n=5), contagem baixa de neutrófilos (n=1) e blastos elevados (n=1). Para a maioria dos pacientes, os achados hematológicos retornaram aos níveis normais ou se tornaram não clinicamente significativos na última avaliação; um paciente teve baixos níveis de hematócrito, hemoglobina e eritrócitos que foram clinicamente significativos. No total, 60 de 68 pacientes (88%) apresentaram teste positivo para anticorpos anti-alfa-asfetase durante o estudo.

**Limitações:** ensaio clínico fase II, com pequeno tamanho amostral e não controlado. O estudo foi financiado pela Alexion, fabricante do com Strensiq<sup>®</sup>.

Os principais resultados de segurança e efetividade dos estudos incluídos no PTC estão sintetizados nas **Tabelas 5 e 6**.

**Tabela 5:** Principais resultados de eficácia dos estudos incluídos

Autor e ano	Principais Resultados	Interpretação
<p>Whyte et al. 2012<sup>25</sup> e 2019<sup>31</sup></p>	<p><u>Whyte et al. 2012<sup>25</sup></u>  <i>Semana 24</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 90%(IC95% = 55-100)</li> <li>● Média RGI-C: 2 pontos (p=0,004)</li> <li>● RSS: 3,5 pontos (9 pacientes, p=0,004)</li> </ul> <p><i>Semana 48</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 89%(IC95% = 52-100)</li> <li>● Média RGI-C: 2,3 pontos (p=0,004)</li> <li>● RSS: 3,5 pontos (9 pacientes, p=0,004)</li> </ul> <p><u>Whyte et al. 2019<sup>3</sup></u>  <b>Eficácia**</b></p> <p><i>Ano 2 (n=9)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 100%</li> <li>● Média RGI-C: 2 (2 a 3), p=0,004</li> <li>● Média RSS: 1 (0 a 10), p=0.008</li> </ul> <p><i>Ano 3 (n=8)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 75%</li> <li>● Média RGI-C: 2,5 (1,7 a 3), p=0,008</li> <li>● Média RSS: 0,8 (0 a 10), p=0.016</li> </ul> <p><i>Ano 4 (n=5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 100%</li> <li>● Média RGI-C: 2,3 (2,0 a 2,7), p=0,063</li> <li>● Média RSS: 0,5 (0 a 3,0), p=0.063</li> </ul> <p><i>Ano 5 (n=9)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 100%</li> <li>● Média RGI-C: 2,0 (2,0 a 3,0), p=0,004</li> <li>● Média RSS: 0,5 (0 a 6,0), p=0.004</li> </ul> <p><i>Ano 6 (n=9)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 100%</li> <li>● Média RGI-C: 2,0 (2,0 a 3,0), p=0,004</li> <li>● Média RSS: 0,5 (0 a 6,0), p=0.004</li> </ul> <p><i>Ano 7 (n=7)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 100%</li> <li>● Média RGI-C: 2,3 (2,0 a 3,0), p=0,016</li> <li>● Média RSS: 0,5 (0 a 5,5), p=0.016</li> </ul>	<p>A favor da intervenção</p>
<p>Whyte et al. 2016_b<sup>26</sup></p>	<p><i>6 meses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RGI-C (mediana) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento (n=13): +2,0</li> <li>- controle histórico (n=16): 0,0</li> <li>- valor p: 0,007</li> </ul> </li> <li>● Resposta ao tratamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento: 9/13 (69%)</li> <li>- controle histórico: 1/16 (6%)</li> <li>- valor p: 0,007</li> </ul> </li> <li>● RSS(mediana) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento: 0,75 (0,0; 4;5)</li> <li>- controle histórico: 1,25 (0,0;4,0)</li> </ul> </li> <li>● RSS(mudança da linha de base) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento: -1,50 (-3,5; -0,5)</li> <li>- controle histórico: 0,00 (-1,0; 1,5)</li> <li>- valor p: 0,0008</li> </ul> </li> </ul> <p><i>2 anos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RGI-C (mediana) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento (n=15): +2,0</li> <li>- grupo controle (n=13): 0,0</li> <li>- valor p: 0,0011</li> </ul> </li> <li>● Resposta ao tratamento:</li> </ul>	<p>A favor da intervenção</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento: 75%</li> <li>● RSS(mediana) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento: 0,50 (0,0; 0,40)</li> <li>- controle histórico: 1,0 (0,5;5,0)</li> </ul> </li> <li>● RSS(mudança da linha de base) <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo de tratamento:-2,00 (-3,5;0,5)</li> <li>- controle histórico: 0,00 (-1,5; 1,5)</li> <li>- valor p: 0,0025</li> </ul> </li> </ul> <p><i>5 anos (grupo de tratamento)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 92%</li> <li>● RSS(mediana): 0,0 (0,0; 1,0)</li> <li>● Mudança da linha de base: -2,75 (-5,0, -0,5)</li> </ul>	
Whyte et al. 2016_c <sup>27</sup>	<p><b><u>Sobrevida:</u></b>% de pacientes vivos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle 1,0 ano de idade: 42%</li> <li>3,5 anos de idade: 27%</li> <li>5,0 anos de idade: 27%</li> <li>- Alfa-asfotase: 1,0 ano de idade: 95%</li> <li>3,5 anos de idade: 86%</li> <li>5,0 anos de idade: 82%</li> </ul> <p><b><u>Tempo de sobrevida:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle: 8,9 meses (95% CI, 5,1–14,0)</li> <li>- Alfa-asfotase: não estimado</li> </ul> <p><b><u>Óbitos pacientes em suporte ventilatório:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Controle: 19/20 (95%)</li> <li>-Alfa-asfotase: 5/21 (24%)</li> </ul>	A favor da intervenção
Kishnani et al. 2019 <sup>29</sup>	<p><b>0 a 6 meses (controle x alfa-asfotase)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -254,5 (-1467,0 a -17,2); p=0,0285</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -2,2 (-4,4 a +0,3); p=0,0715</li> </ul> <p><b>Fase de extensão (diferença em relação à linha de base);p&lt;0,05</b></p> <p><i>Mês 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -149,1 (-1467,0 a -1,1)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -1,3 (-4,0 a 1,4)</li> </ul> <p><i>Ano 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -210,0 (-1411,0 a -2,0)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -1,3 (-4,0 a 1,4)</li> </ul> <p><i>Ano 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -248,8 (-1573,6 a 24,3)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -2,4 (-6,9 a 4,1)</li> </ul> <p><i>Ano 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = 314,7 (-1576,6 a -23,6)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -2,9 (-7,0 a 0,7)</li> </ul> <p><i>Ano 4</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -255,1 (-1577,0 a -24,9)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -3,0 (-7,0 a 0,7)</li> </ul> <p><i>Ano 5</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diferença mediana [PLP] = -284,1 (-1579,6 a -25,4)</li> <li>● Diferença mediana [PPI] = -3,0 (-5,2 a 7,8)</li> </ul>	A favor da intervenção
Kitaoka et al. 2017 <sup>28</sup>	<p>Redução RSS (mediana)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Semana 12: -3,4 ± 3,4 (p= 0,016)</li> <li>● Semana 24: -5,4 ± 2,7 (p = 0,002)</li> </ul>	Resultados inconclusivos
Hofman et al. 2019 <sup>30</sup>	<p><i>Mês 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 36% (n=66)</li> <li>● Mediana RGI-C: 1,5 (-2,3 a 3,0)+ (n=66)</li> <li>● Diferença mediana RSS: -1 ( -8 a -7)++ (n=63)</li> </ul> <p><i>Mês 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Resposta ao tratamento: 63% (n=64)</li> <li>● Mediana RGI-C: 2,0 (-1,0 a 3,0)+ (n=64)</li> </ul>	A favor da intervenção

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferença mediana RSS: -1,5 (-8 a 4,5)++ (n=61)</li> </ul> <p><i>Ano 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 80% (n=56)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,0 (-2,3 a 3,0)+ (n=56)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2,5 (-10 a 6)++ (n=52)</li> </ul> <p><i>Ano 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 73% (n=45)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,3 (-2,3 a 3,0)+ (n=45)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2 (-9,5 a 5)++ (n=43)</li> </ul> <p><i>Ano 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 86% (n=21)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,0 (-1,7 a 3,0)+ (n=21)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2,5 (-9,5 a 1)++ (n=20)</li> </ul> <p><i>Ano 4</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 75% (n=12)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,5 (-0,3 a 3,0)+ (n=12)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2 (-9,5 a 1)++ (n=11)</li> </ul> <p><i>Ano 5</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 100% (n=8)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,7 (2,0 a 3,0)+ (n=8)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2,3 (-9,5 a -1)++ (n=8)</li> </ul> <p><i>Ano 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 100% (n=2)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,3 (2,0 a 2,7) (n=2)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -7,8 (-8 a -7,5) (n=2)</li> </ul> <p><i>Última avaliação</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta ao tratamento: 73% (n=67)</li> <li>• Mediana RGI-C: 2,3 (-2,7 a 3,0)+ (n=67)</li> <li>• Diferença mediana RSS: -2,5 (-10 a 6)++(n=65)</li> </ul>	
--	---	--

\*Excluindo o paciente sem ossos visíveis; \*\* Valor-p para a comparação em relação à linha de base. +Valor p <0,01 para a diferença em relação a zero ; ++ Valor p <0,05 para a diferença em relação a zero. DP: desvio padrão, RGI-C: escala de 7 pontos Radiographic Global Impression of Change; RSS: escala de 10 pontos Rickets-Severity Scale.

**Tabela 6:** Principais resultados de segurança dos estudos incluídos

Autor e ano	Principais Resultados
Whyte et al. 2012 <sup>25</sup> e 2019 <sup>31</sup>	<p><u>Whyte et al. 2012<sup>25</sup></u>  <i>0-6 meses de tratamento (n eventos, n pacientes)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA grave totais: 31, 7 (64%)</li> <li>● Infecção: 9, 5 (45%)</li> <li>● Desordens respiratórias, torácicas ou mediastinais: 9, 5 (45%).</li> <li>● Desordens do sistema nervoso: 3, 3 (27%)</li> <li>● Desordem geral ou condição do local de administração: 2, 2 (18%)</li> <li>● Diminuição da saturação de oxigênio: 2, 2 (18%)</li> <li>● Desordem musculoesquelética ou do tecido conjuntivo - craniossinostose: 2, 2 (18%)</li> <li>● Procedimento médico ou cirúrgico.</li> </ul> <p><i>7-12 meses de tratamento (n eventos, n pacientes)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA grave totais: 27, 8 (80%).</li> <li>● Infecção: 8, 5 (50%)</li> <li>● Desordens respiratórias, torácicas ou mediastinais: 7, 3 (30%)</li> <li>● Desordens do sistema nervoso: 2, 2 (20%)</li> <li>● Desordem musculoesquelética ou do tecido conjuntivo - craniossinostose: 5, 4 (40%)</li> <li>● Procedimento médico ou cirúrgico: 2, 2 (20%)</li> </ul> <p><u>Whyte et al. 2019<sup>31</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes que tiveram EA: 11 (100%)</li> <li>● Pacientes que tiveram EA grave: 8 (73%)</li> <li>● Total de EA: 794 <ul style="list-style-type: none"> <li>- gravidade leve: 605 (76%)</li> <li>- gravidade moderada: 151 (19%)</li> <li>- graves: 38 (5%)</li> </ul> </li> </ul>
Whyte et al. 2016 <sub>b</sub> <sup>26</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Frequência de ocorrência EA: 100% (13 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidade leve: 86% leve</li> <li>- Gravidade moderada: 14%</li> </ul> </li> <li>● RLI (eventos, pacientes [n,%]) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total: 250, 12 (92%)</li> <li>- Eritema 71, 11 (85%)</li> <li>- Hipertrofia 26, 8 (62%)</li> <li>- Prurido 23, 7 (54%)</li> <li>- Dor 18, 6 (46%)</li> <li>- Atrofia 13, 5 (38%)</li> <li>- Descoloração 17, 5 (38%)</li> <li>- Inchaço 12, 3 (23%)</li> <li>- Induração 1, 1 (8%)</li> <li>- Nódulo 1, 1 (8%)</li> <li>- Pápula 1, 1 (8%)</li> <li>- Urticária 1, 1 (8%)</li> </ul> </li> </ul>
Kishnani et al. 2019 <sup>29</sup>	<p>Frequência de EA: 100% (n=19)  EA emergentes do tratamento: 1145</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● leves: 864 (75%)</li> <li>● moderados: 229 (20%)</li> <li>● graves: 29 (2,5%); n=9</li> </ul> <p>RLI 385/1145 (34%); n=19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● eritema: 13/19 (68%)</li> <li>● hematoma: 10/19 (53%)</li> <li>● descoloração da pele: 9/19 (47%)</li> <li>● não especificada: 7/19 (37%)</li> <li>● dor: 6/19 (32%)</li> <li>● atrofia: 5/19 (26%)</li> <li>● prurido: 5/19 (26%)</li> </ul>

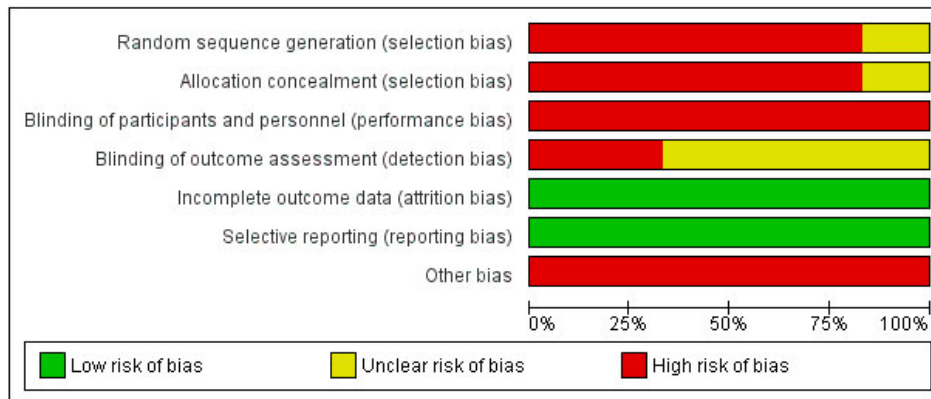
	<p>RAI de hipersensibilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● hipoestasia e calafrios (n=1)</li> <li>● reação anafilática (n=1)</li> </ul>
Kitaoka et al. 2017 <sup>28</sup>	<p>Frequência de EA: 100% (n=13)</p> <p>EA total:195</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● leves: 177 (n=13; 100%)</li> <li>● moderados: 14 (n=5; 38,5%)</li> <li>● graves: 4 (n=2; 15,4%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Relacionados ao tratamento: 104 (n=12)</li> <li>● Não relacionadas ao tratamento: 91 (n=12)</li> </ul>
Hofman et al. 2019 <sup>30</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Frequência de ocorrência EA: 100% (69 pacientes)</li> <li>● Total de EA: 3052</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gravidade leve: 2125 (70%)</li> <li>- gravidade moderada: 728 (24%)</li> </ul>

EA: evento adverso

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

A síntese da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a *Rob Table* está apresentada na **Figura 2**.

**Figura 2:** Avaliação dos estudos segundo a Rob Table



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1.Whyte_2012/2019	-	-	-	?	+	+	-
2.Whyte_2016	-	-	-	?	+	+	-
3.Whyte_2016_b	-	-	-	?	+	+	-
4.Kitaoka_2017	-	-	-	-	+	+	-
5. Kishnani_2018	?	?	-	-	+	+	-
6.Hofman_2019	-	-	-	?	+	+	-

A análise da qualidade metodológica dos EC-II incluídos neste PTC foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane<sup>24</sup>. Todos os EC-II apresentaram alto risco de viés de performance e de “outro tipo de viés” por terem sido financiados pelo fabricante.

### **Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade**

Apenas foram encontradas evidências sobre a eficácia da alfa-asfotase para o tratamento da HPP de início pediátrico. Estas apontaram certo benefício clínico do medicamento para tratamento da doença óssea, da disfunção respiratória e das anormalidades dos parâmetros clínicos relacionados aos substratos da TNSALP em comparação com a ausência de tratamento.

Entretanto, as evidências são incipientes, visto que os estudos eram do tipo EC-II, com pequeno tamanho amostral e com alto risco de viés em relação aos seus resultados. Nos EC-II controlados, o tratamento foi comparado com controles históricos, o que gera potenciais vieses em relação às diferenças no tempo, prática clínica e população tratada. Foi realizado um EC-II randomizado, porém, a dose de alfa-asfotase utilizada no estudo foi inferior àquela recomendada para o tratamento da HPP.

Não foi possível avaliar a efetividade, devido à ausência de coortes ou outros estudos de mundo real sobre a utilização de alfa-asfotase na HPP.

### **Considerações gerais relacionadas à segurança**

As evidências sobre a segurança da alfa-asfotase para o tratamento da HPP são incipientes. Os estudos eram do tipo EC-II, com pequeno tamanho amostral e com alto risco de viés em relação aos seus resultados. Foi realizado um EC-II randomizado comparando a alfa-asfotase com o não tratamento, com curta duração (6 meses), conduzido posteriormente como um estudo aberto de braço único. O estudo incluiu pacientes adolescentes e adultos com HPP de início pediátrico e um paciente com a forma adulta. Na fase randomizada, foram utilizadas doses inferiores de alfa-asfotase em relação àquela recomendada para o tratamento da HPP, o que



não permite inferir sobre a segurança do medicamento na dose indicada na bula. Não foram encontrados estudos de mundo real que avaliassem a segurança da alfa-asfotase na HPP.

Todos os participantes incluídos nos estudos experimentaram pelo menos um EA, sendo que uma parcela significativa deles apresentou EA graves. Os EA mais comumente relatados foram RLI e RAI. Os EA graves incluíram infecções, especialmente do trato respiratório, desordens respiratórias e do sistema nervoso, craniossinostose e hepatite crônica.

## DISCUSSÃO

### Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Não foi localizada, em setembro de 2019, avaliação do uso de alfa-asfotase para o tratamento de HPP pela Conitec.

Em agosto de 2017, o *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE) emitiu uma recomendação de uso da alfa-asfotase na HPP de início pediátrico. Segundo a avaliação dessa agência, a alfa-asfotase é recomendada como uma opção para o tratamento apenas de pacientes que atenderem aos critérios de tratamento previstos no acordo comercial de acesso, estabelecidos entre o sistema de saúde nacional inglês (NHS), Nice e Alexion; durante a vigência do acordo e em conformidade com as outras condições especificadas; quando o fabricante fornecer o medicamento nos termos comerciais de confidencialidade acordados com o NHS da Inglaterra. As recomendações não afetam o tratamento com alfa-asfotase iniciado no NHS antes da publicação da orientação<sup>12</sup>.

Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), a recomendação foi feita em março de 2016 pelo *CADTH Canadian Drug Expert Committee* (CDEC). A alfa-asfotase foi recomendada para pacientes com diagnóstico confirmado de HPP de início pediátrico apenas se os seguintes critérios clínicos e condições são atendidas: HPP infantil ou juvenil, confirmada com teste genético; o paciente não é adulto no momento em que o tratamento é iniciado; os pacientes devem ser seguidos em uma clínica especializada, com experiência no diagnóstico e gerenciamento de HPP; os objetivos do tratamento devem ser desenvolvidos caso a caso antes do seu início. Se essas metas não forem atingidas na reavaliação após um teste de 24 semanas de terapia, o tratamento não deve ser continuado; redução substancial de preço<sup>22</sup>.

A agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) não recomendou o uso de alfa-asfotase para o tratamento de HPP de início pediátrico (recomendação publicada em julho de 2017) e de início juvenil (recomendação publicada em junho de 2018) devido à incerteza em relação à eficácia e à relação de custo efetividade do tratamento<sup>32,33</sup>.

Não foi localizada, em setembro de 2019, avaliação do uso de alfa-asfotase para o tratamento de HPP pela agência escocesa *Scottish Medicines Consortium (SMC)*.

### **Considerações sobre eficácia e segurança**

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e segurança da alfa-asfotase para o tratamento de HPP de início pediátrico são incipientes. Os estudos atualmente disponíveis são EC-II de pequeno tamanho amostral e sujeitos a alto risco de viés. Foi realizado um EC-II randomizado, porém, a dose de alfa-asfotase utilizada no estudo foi inferior àquela indicada para o tratamento da doença. Não foram encontrados estudos de mundo real que avaliassem a segurança da alfa-asfotase na HPP.

A maioria dos pacientes experimentou pelo menos uma reação adversa, sendo as mais comuns as RLI, incluindo o eritema e a hipertrofia, e as RAI. Além disso, uma parcela significativa dos participantes também apresentou reações adversas graves, incluindo reações anafiláticas, infecções e craniossinostose.

É necessário considerar que a HPP é uma doença rara, com apresentações clínicas que podem ser incapacitantes, prejudicar a função física e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Pacientes com as formas graves possuem um prognóstico ruim e as opções terapêuticas disponíveis são apenas de suporte ou para o tratamento dos sintomas. Também é preciso avaliar o alto custo relacionado com a utilização do medicamento, sendo importante uma negociação substancial do preço junto ao fabricante.

## CONCLUSÕES

Por fim, as recomendações devem ser baseadas na certeza fornecida pelas evidências sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Assim, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes (devido à incerteza sobre os efeitos) para sustentar qualquer recomendação sobre a alfa-asfotase para pacientes com HPP.

## REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
4. Baujat G et al.. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S61-5S65.
5. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Aug 1;11:1759720X19863997..
6. Mornet, E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May;82:142-155
7. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2743-57.
8. Whyte,MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*.2017 Sep;102:15-25
9. Bishop, K. Clinical management of hypophosphatasia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015; 12(2) 170-17 2015
10. Whyte, MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016\_a Apr;12(4):233-46.
11. Meah F et al. Hypophosphatasia: Review of Bone Mineral Metabolism, Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2017 March; 15(1):24–36.
12. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence. Asfotase alfa for treating paediatric onset hypophosphatasia. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/resources/asfotase-alfa-for-treating-paediatric-onset-hypophosphatasia-pdf-1394904246469>. Acesso em set. 2019.
13. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Aug 1;11:1759720X19863997. eCollection 2019.
14. Khan AA et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713-1722.

15. Kishnani PS et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* Sep 2017; 122, (1–2):4-7.
16. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep. Curr Osteoporos Rep.* 2016 Jun;14(3):95-105.
17. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Strensiq (alfa-asfotase). 2017. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25385942017&pIdAnexo=10391301](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25385942017&pIdAnexo=10391301). Acesso em: 08 set 2019.
18. FDA - Food and Drug Administration. Biologics License Application - BLA 125513/0. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2015/125513Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/125513Orig1s000ltr.pdf). Acesso em 08 set 2019.
19. FDA - Food and Drug Administration. Strensiq (asfotase alfa). Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125513s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125513s003lbl.pdf). Acesso em 08 set 2019.
20. EMA – European Medicines Agency. Authorisation details Strensiq. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq>. Acesso em 08 set 2019.
21. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. 02 setembro 2019. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-09-02.pdf/7cfd6bd6-3a28-4d2b-83f5-6abbea870270](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-09-02.pdf/7cfd6bd6-3a28-4d2b-83f5-6abbea870270). Acesso em 16 set 2019.
22. CADTH. Canadian drug expert review committee final recommendation. Asfotase alfa. Notice of Final Recommendation — March 23, 2016. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443\\_complete\\_Strensiq-Apr-4-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0443_complete_Strensiq-Apr-4-16_e.pdf).
23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
24. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Acessado em 3 de outubro de 2018.
25. Whyte MP et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):904-13.

26. Whyte PM et al. .Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016\_b Jun 16; 1(9): e85971.
27. Whyte PM et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 2016\_c Jan;101(1):334-42.
28. Kitaoka T et al..Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Jul;87(1):10-19.
29. Kishnani PS et al .Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. Bone. 2019 Apr;121:149-162.
30. Hofmann CE 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 Jul 1;104(7):2735-2747.
31. Whyte MP 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 Feb;7(2):93-105.
32. PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme. Asfotase alfa rch: Injection, 18 mg in 0.45 mL, 28 mg in 0.7 mL, 40 mg in 1 mL and 80 mg in 0.8 mL, vial; Strensiq®. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/asfotase-alfa-rch-psd-july-2017.pdf>. Acesso em: set de 2019.
33. PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme. Asfotase alfa rch: Injection, 18 mg in 0.45 mL, 28 mg in 0.7 mL, 40 mg in 1 mL and 80 mg in 0.8 mL, vial; Strensiq®. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Asfotase-alfa-rch-psd-march-2018>. Acesso em set. de 2019.

## ANEXO I

### Quadro 3: Estratégia de busca realizada nas bases de dados eletrônicas

---

<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	
((((("Hypophosphatasia"[Mesh]) OR Hypophosphatasia[Text Word]) OR Hypophosphatasias[Text Word])) AND (((("asfotase alfa" [Supplementary Concept]) OR Asfotase Alfa[Text Word]) OR Alfa asfotase[Text Word]) OR Strensiq[Text Word]) OR ENB-0040[Text Word])	

---

<b>EMBASE</b>	
1	EMB.EXACT.EXPLODE("hypophosphatasia")
2	(EMB.EXACT.EXPLODE("asfotase alfa"))
3	Strensiq
4	3 OR 2
5	4 AND 1

---

<b>Biblioteca Cochrane</b>	
#1	MeSH descriptor: [Hypophosphatasia] explode all trees
#2	Hypophosphatasia
#3	Hypophosphatasias
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Asfotase Alfa
#6	Alfa asfotase
#7	Strensiq
#8	ENB-0040
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	#4 AND #9

---

<b>LILACS</b>	
(tw:((tw:(Hypophosphatasia)) OR (tw:(Hypophosphatasias)) OR (tw:(Hipofosfatasia)))) AND (tw:((tw:(Asfotase Alfa)) OR (tw:(Alfa asfotase )) OR (tw:(Strensiq)) OR (tw:(ENB-0040))))	

---