Zorginstituut Nederland

Onder uitzonderlijke omstandigheden.> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. P. Pasman
ppasman@zinl.nl

2019013445

Datum 25 maart 2019
Betreft Asfotase alfa (Strensiq®) bij hypofosfatasia (HPP)

Onze referentie
2019013445

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 9 juli 2018 (CIBG-18-06564) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of asfotase alfa (Strensiq®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Asfotase alfa is een weesgeneesmiddel en geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden voor de indicatie 'langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen.' Asfotase alfa is beschikbaar als 40 mg/ml en 100 mg/ml oplossing voor injectie. De dosering is 2 mg/kg lichaamsgewicht, 3 maal per week subcutaan toegediend; of 1 mg/kg lichaamsgewicht, 6 maal per week subcutaan toegediend. Als er meer dan 1 ml nodig is, dan moet dit worden toegediend via meerdere injecties.

Toets onderlinge vervangbaarheid
Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is asfotase alfa (Strensiq®) niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Op grond van bovenstaande kan asfotase alfa (Strensiq®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of asfotase alfa aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde
Hypofosfatasia is een zeldzame metabole ziekte die levensbedreigend kan zijn. Bij jonge patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden (HPP met

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
25 maart 2019

Onze referentie
2019013445

perinatale of infantiele aanvang) is de kans op overleving beperkt: de mediane overleving van patiënten uit de historische controlegroep was 8,9 maanden.

Bij de mildere vorm van HPP met juveniele aanvang (eerste symptomen op de leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar) is de kans op overleving significant hoger, hier staan de botmanifestaties op de voorgrond.

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), tot de conclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen.
Bij patiënten met hypofosfatasia en een juveniele aanvang heeft de behandeling met asfotase alfa een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens.

Budget impact analyse
Rekening houdend met de patiëntenaantallen (prevalentie en incidentie) en het aantal nieuwe patiënten per jaar zal opname op lijst 1B van het GVS van asfotase alfa (Strensiq®) bij langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,2 miljoen.
Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten in de komende jaren. Dit is van belang vanwege de kosten per patiënt per jaar: voor 0-1 jarigen zijn die €144.263 per jaar, voor 2-4 jarigen €244.410 per jaar en dit kan verder oplopen tot €1.282.341 per jaar voor 13 jaar en ouder.
Daarnaast is er een kans dat asfotase alfa ook ingezet wordt bij patiënten met juveniele aanvang HPP.

Farmaco-economische analyse
Aangezien voor patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang de budget impact €1,2 miljoen is kan een vrijstelling gegeven worden voor de farmaco-economische analyse.

Advies
Asfotase alfa (Strensiq®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om asfotase alfa (Strensiq®) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en onderstaande voorwaarde te stellen. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde asfotase alfa
Uitsluitend voor een verzekerde met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen zijn opgetreden in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport
asfotase alfa (Strensiq®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	21 maart 2019
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016130092
Volgnummer	2018047596

Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteurs	mw. P.K. Cheung Mw S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Asfotase alfa (Strensiq®)—5
1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
3.3 Beoordeling budget impact analyse—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 9 juli 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel asfotase alfa (Strensiq®).

1.1 Asfotase alfa (Strensiq®)

Samenstelling[1]
Oplossing voor injectie, 40 mg/ml of 100 mg/ml.

40 mg/ml
- Een injectieflacon met 0,3 ml oplossing van 40 mg/ml = 12 mg asfotase alfa
- Een injectieflacon met 0,45 ml oplossing van 40 mg/ml = 18 mg asfotase alfa
- Een injectieflacon met 0,7 ml oplossing van 40 mg/ml = 28 mg asfotase alfa
- Een injectieflacon met 1,0 ml oplossing van 40 mg/ml = 40 mg asfotase alfa

100 mg/ml
- Een injectieflacon met 0,8 ml oplossing van 100 mg/ml = 80 mg asfotase alfa

Geregistreerde indicatie[1]
Langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen.
Het gaat om een weesgeneesmiddel geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden.

Dosering[1]
2 mg/kg lichaamsgewicht, 3 maal per week subcutaan toegediend; of 1 mg/kg lichaamsgewicht, 6 maal per week subcutaan toegediend.
Als er meer dan 1 ml nodig is, dan moet dit worden toegediend via meerdere injecties.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS
De vergoedingsaanvraag van de fabrikant is gericht op de geregistreerde indicatie van dit middel. Deze stelt voor om Strensiq® op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van asfotase alfa is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.
Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia '.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied
Niet van toepassing.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg
Niet van toepassing.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Asfotase alfa (Strensiq®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan asfotase alfa (Strensiq®) niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bekeken moet worden of asfotase alfa in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing op bijlage 1B vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de kosteffectiviteit.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de volledige beoordeling van de therapeutische waarde van asfotase alfa bij hypofosfatasia wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Hypofosfatasia is een zeldzame metabole ziekte (mutatie in het TNSALP-gen leidend tot een geheel of gedeeltelijk ontbrekende enzymactiviteit) die levensbedreigend kan zijn.[2] Bij jonge patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden (HPP met perinatale of infantiele aanvang) is de kans op overleving beperkt: de mediane overleving van patiënten uit de historische controlegroep was 8,9 maanden.

Bij de mildere vorm van HPP met juveniele aanvang (eerste symptomen op de leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar) is de kans op overleving significant hoger, hier staan de botmanifestaties op de voorgrond.

Gunstige effecten
Voor de beoordeling van de gunstige effecten van asfotase alfa bij een niet levensbedreigend vorm van HPP (i.e. HPP met juveniele aanvang) zijn er op dit moment te weinig gegevens. De klinische data zijn te beperkt voor een gefundeerde uitspraak over de gunstige effecten van asfotase alfa bij de behandeling van HPP met juveniele aanvang.

Voor de jongste, meest ernstig aangedane groep patiënten met levensbedreigende ziekte (HPP met perinatale of infantiele aanvang) nemen wij genoegen met lager bewijs omdat algehele overleving een harde uitkomstmaat is, er ethische bezwaren zijn ten aanzien van een vergelijkende studie met een controle groep en de gevonden resultaten consistent en groot zijn.
Uit meerdere, kleine, eenarmige studies is namelijk gebleken dat de algehele overleving sterk is verbeterd in vergelijking met een historische controle, samen met een verbetering in de respiratoire functie. Of de kwaliteit van leven hiermee is verbeterd is niet duidelijk, daarover zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar.

Ongunstige effecten
De ongunstige effecten van asfotase alfa bij patiënten met HPP is gebaseerd op gepoolde data van 71 patiënten afkomstig uit 7 lopende of afgeronde klinische studies. De evidentie is daarom beperkt.
'Reacties op de injectieplaats' en 'injectie-gerelateerde reacties' zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige morbiditeit en mortaliteit zijn waargenomen bij HPP patiënten die behandeld zijn met asfotase, maar dat kan ook een gevolg zijn van de onderliggende ziekte. Ook de (verergering van) craniosynostosis en ectopische calcificatie kunnen een uiting zijn van de ziekte HPP.
De andere ongunstige effecten werden beschouwd als klinisch beheersbaar.

Ervaring: De ervaring met asfotase alfa (weesgeneesmiddel) is beperkt.

Toepasbaarheid: Dit middel kan gebruikt worden bij de geregistreerde indicatie.

Gebruiksgemak: Asfotase alfa wordt 3 keer per week (2 mg/kg lichaamsgewicht) of 6 keer per week (1 mg/kg lichaamsgewicht) per subcutane injectie toegediend.

Conclusie:
Op basis van het bovenstaande is Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang, de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen.
Bij patiënten met hypofosfatasia en een juveniele aanvang heeft de behandeling met asfotase alfa een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De budget impact van opname op lijst 1B van het GVS van asfotase alfa voor patiënten met HPP met perinatale of infantiele aanvang is onder de grens voor een vrijstelling voor een farmaco-economische analyse. Hierdoor is de beoordeling van de kosteneffectiviteit niet verplicht.
Er is daarom geen farmaco-economische analyse van asfotase alfa voor alleen deze groep patiënten beoordeeld.

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven

3.3 Beoordeling budget impact analyse

In de budget impact analyse zijn de kosten voor het farmaciebudget berekend voor alleen de patiënten met een therapeutische meerwaarde (perinatale en infantiele aanvang HPP). Voor de berekening van de kosten is er uitgegaan van de officiële lijstprijs. In de berekening zijn de volgende aannames gebruikt:

- In 2019 zijn er 3 patiënten, één van 3 jaar en twee van 4 jaar, in Nederland met perinatale of infantiele aanvang HPP en elke 2 jaar komt er 1 nieuwe patiënt bij die 0 jaar is. Daarbij wordt er aangenomen dat er geen patiënten die behandeld worden met asfotase alfa zal sterven.
- Nieuwe patiënten zullen gemiddeld genomen halverwege het jaar worden gediagnosticeerd. In het eerste jaar zullen dus voor nieuwe patiënten de behandelkosten voor een half jaar worden meegenomen.
- Alle Nederlandse patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP zullen worden behandeld met asfotase alfa en zullen ook 100% therapietrouw zijn.
- De wekelijkse dosering bedraagt 6 mg/kg lichaamsgewicht. Dit kan zijn 2 mg/kg lichaamsgewicht driemaal per week of 1 mg/kg lichaamsgewicht zesmaal per week.
- De prijs per mg van asfotase alfa is €51,20 en er zijn vier flaconmaten beschikbaar: 18 mg/0,45 ml, 28 mg/0,7ml, 40 mg/1ml en 80 mg/0,8 ml.

Het gemiddelde gewicht in kilogram dat gebruikt wordt voor het aantal mg per week is gebaseerd op het gemiddelde Nederlandse gewicht naar leeftijd. Hiervoor is gebruik gemaakt van het artikel van van Schonbeck et al. (2013)[12]

Conclusie:
Rekening houdend met de patiëntenaantallen (prevalentie en incidentie), aantal nieuwe patiënten per jaar en de leeftijds- en gewichtsverdeling van de patiënten zal opname op lijst 1B van het GVS van asfotase alfa (Strensiq®) voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) met perinatale of infantiele aanvang gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,2 miljoen.
Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten in de komende jaren en hun leeftijds- en gewichtsverdeling.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Asfotase alfa (Strensiq®) kan niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Na de inhoudelijke beoordeling is Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang, de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen. Bij patiënten met hypofosfatasia en een juveniele aanvang heeft de behandeling met asfotase alfa een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens.
Opname op lijst 1B van het GVS van asfotase alfa (Strensiq®) voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) met perinatale of infantiele aanvang gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,2 miljoen.
Vanwege de beperkte budget impact is er geen kosteneffectiviteitsanalyse gedaan voor asfotase alfa voor de behandeling van patiënten met hyposfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor 6 maanden zijn opgetreden.

Op basis van het bovenstaande komt Strensiq® in aanmerking voor opname op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

De vergoedingsvoorwaarden kunnen als volgt worden geformuleerd:

Asfotase alfa
Voorwaarde:
Uitsluitend voor een verzekerde met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen zijn opgetreden in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC asfotase alfa (Strensiq). London 2015. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. EMA. Assessment Report asfotase alfa (Strensiq). London 2015. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Farmacotherapeutisch rapport asfotase alfa (Strensiq®) bij de behandeling van hypofosfatasia

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 25 februari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016130092
Volgnummer	2018044873

Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. P.K. Cheung mw. M. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon -1

Afkortingen-5

Samenvatting-7

1 Inleiding-9
1.1 Aanleiding-9
1.2 Achtergrond-9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek-15
2.1 Vraagstelling-15
2.2 Zoekstrategie-18
2.3 Selectiecriteria-18

3 Resultaten-19
3.1 Resultaten zoekstrategie-19
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies-19
3.3 Gunstige effecten van de interventie-21
3.4 Ongunstige effecten van de interventie-35
3.5 Ervaring-37
3.6 Toepasbaarheid-37
3.7 Gebruiksgemak-37

4 Eindbeoordeling-39
4.1 Eindconclusie-39

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas-41
5.1 Nieuw advies-41

6 Literatuur-43

Bijlage 1: Zoekstrategie-45

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde (fase 2) studies-47

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden-51

Bijlage 4: Baseline tabel-53

Referenties-55

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition
BPI-SF	Brief Pain Inventory–Short Form
CSR	Klinische studie rapport (*Clinical Study Report*)
CHAQ	(parent-reported) Child Health Assessment Questionnaire (pain and disability)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RGI-C	radiographic global impression of change
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
PLP	pyridoxal-5'-phosphate (pyridoxaal-5'-fosfaat)
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PPi	inorganic pyrophosphate (anorganische pyrofosfaat)
RSS	Rickets Severity Scale
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standerdized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TNSALP	tissue non specific alkaline phosphatase (niet weefsel specifieke alkalische fosfatase)
6MWT	6-Minutes Walking Test

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van asfotase alfa als de langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen. Asfotase alfa is daarbij vergeleken met beste ondersteunende zorg alleen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Hypofosfatasia is een zeldzame metabole ziekte die levensbedreigend kan zijn. Bij jonge patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden (HPP met perinatale of infantiele aanvang) is de kans op overleving beperkt: de mediane overleving van patiënten uit de historische controlegroep was 8,9 maanden.

Bij de mildere vorm van HPP met juveniele aanvang (eerste symptomen op de leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar) is de kans op overleving significant hoger, hier staan de botmanifestaties op de voorgrond.

Asfotase alfa is onderzocht in 4 gepubliceerde studies (open label, fase 2 studies met in totaal 61 patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa) zonder een direct vergelijkende controle groep. Bij 1 publicatie over een gepoolde analyse is in het artikel gebruik gemaakt van een retrospectieve matching met een historische controle. Voor de onderbouwing van de effecten van asfotase alfa heeft de aanvrager ook niet-gepubliceerde gegevens uit verschillende klinische studie rapporten (CSR) aangedragen als ondersteunend bewijs.

<u>Gunstige effecten</u>
Voor de beoordeling van de gunstige effecten van asfotase alfa bij een niet levensbedreigend vorm van HPP (i.e. HPP met juveniele aanvang) zijn er op dit moment te weinig gegevens. De klinische data zijn te beperkt voor een gefundeerde uitspraak over de gunstige effecten van asfotase alfa bij de behandeling van HPP met juveniele aanvang.

Voor de jongste, meest ernstig aangedane groep patiënten met levensbedreigende ziekte (HPP met perinatale of infantiele aanvang) nemen wij genoegen met lager bewijs omdat algehele overleving een harde uitkomstmaat is, er ethische bezwaren zijn ten aanzien van een vergelijkende studie met een controle groep en de gevonden resultaten consistent en groot zijn.
Uit meerdere, kleine, eenarmige studies is namelijk gebleken dat de algehele overleving sterk is verbeterd in vergelijking met een historische controle, samen met een verbetering in de respiratoire functie. Of de kwaliteit van leven hiermee is verbeterd is niet duidelijk, daarover zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar.

<u>Ongunstige effecten</u>
De ongunstige effecten van asfotase alfa bij patiënten met HPP is gebaseerd op gepoolde data van 71 patiënten afkomstig uit 7 lopende of afgeronde klinische studies. De evidentie is daarom beperkt.
'Reacties op de injectieplaats' en 'injectie-gerelateerde reacties' zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige morbiditeit en mortaliteit zijn waargenomen bij HPP patiënten die behandeld zijn met asfotase, maar dat kan ook een gevolg zijn van de onderliggende ziekte. Ook de (verergering van) craniosynostosis en

ectopische calcificatie kunnen een uiting zijn van de ziekte HPP.
De andere ongunstige effecten werden beschouwd als klinisch beheersbaar.

Ervaring
De ervaring met asfotase alfa (weesgeneesmiddel) is beperkt.

Toepasbaarheid
Dit middel kan gebruikt worden bij de geregistreerde indicatie.

Gebruiksgemak
Asfotase alfa wordt 3 keer per week (2 mg/kg lichaamsgewicht) of 6 keer per week (1 mg/kg lichaamsgewicht) per subcutane injectie toegediend.

Eindconclusie
Op basis van het bovenstaande is Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang, de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen.
Bij patiënten met hypofosfatasia en een juveniele aanvang heeft de behandeling met asfotase alfa een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van asfotase alfa.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 februari 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van asfotase alfa bij de behandeling van hypofosfatasia t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling. De relevante gegevens staan hieronder weergegeven.

Asfotase alfa (Strensiq®). Oplossing voor injectie, 40 mg/ml of 100 mg/ml [1]	
Geregistreerde indicatie:	Langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen.[1]
Doseringsadvies:	2 mg/kg lichaamsgewicht, 3 maal per week subcutaan toegediend; of 1 mg/kg lichaamsgewicht, 6 maal per week subcutaan toegediend. Als er meer dan 1 ml nodig is, dan moet dit worden toegediend via meerdere injecties.
Bijzonderheid:	Weesgeneesmiddel, registratie onder uitzonderlijke omstandigheden.
Werkingsmechanisme:	Asfotase alfa is een humaan, recombinant, niet-weefselspecifieke alkalische fosfatase-Fc-deca-aspartaat-fusie eiwit met enzymactiviteit. Dit enzym bevordert de mineralisatie van het skelet bij patiënten met hypofosfatasia.

1.2 Achtergrond

1.2.1 *Pathofysiologie aandoening*

Hypofosfatasia is een zeldzame, levensbedreigende, erfelijke aandoening veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor niet-weefselspecifieke alkalische fosfatase (TNSALP). Dit resulteert in een geheel of gedeeltelijk ontbrekende enzymactiviteit leidend tot een verhoogde serum concentraties van de substraten, anorganische pyrofosfaat (PPi), pyridoxaal-5'-fosfaat (PLP) en fosfo-ethanolamine.
Hoge extracellulaire concentraties van PPi remmen de botmineralisatie en veroorzaken rachitis in baby's en kinderen en osteomalacie in patiënten van alle leeftijden. Ook kunnen zich hypercalcemie, hypercalciurie en hyperfosfatemie ontwikkelen. Een ophoping van PLP, de meest voorkomende vorm van circulerend vitamine B6, kan leiden tot epileptische insulten.[1-3]

Op dit moment zijn er tenminste 271 mutaties en 16 polymorfismen van het ALP-gen bekend hetgeen codeert voor TNSALP en geassocieerd is met HPP. De overerving kan autosomaal recessief of dominant zijn. Sommige mutaties leiden tot

het geheel ontbreken van TNSALP terwijl andere mutaties de niveaus slechts verlagen. Dit resulteert in een breed klinisch spectrum.

Indeling naar leeftijd bij aanvang
Momenteel worden de verschillende klinische vormen van hypofosfatasia ingedeeld naar de leeftijd waarin de symptomen voor het eerst worden herkend:
- Perinataal aanvang (eerste symptomen in baarmoeder of bij geboorte)
- Infantiele aanvang (eerste symptomen tussen 0-6 maanden)
- Juveniele aanvang (eerste symptomen tussen 6 maanden en 18 jaar)
- Volwassen aanvang (eerste symptomen ≥18 jaar).

HPP met pediatrische aanvang omvat alle patiënten met HPP met perinatale, infantiele en juveniele aanvang, dus iedereen die vóór 18 jaar symptomen heeft.

De klinische diagnose wordt gesteld op basis van de klinische kenmerken en laboratorium onderzoeken (laag serum activiteit van alkalische fosfatase in combinatie met verhoogde concentratie van anorganisch pyrofosfaat en pyridoxaal 5'-fosfaat en fosfo-ethanolamine, DNA diagnostiek, weefselonderzoek zoals een huidbiopt en beeldvormende technieken zoals röntgen foto's).

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Hypofosfatasia bestrijkt een breed spectrum aan fenotypes. De symptomen van HPP hangen samen met de leeftijd waarin de ziekte zich presenteert en kan variëren van dood in de baarmoeder tot relatief eenvoudige problemen met het gebit in de volwassenheid. Bij hypofosfatasia is de ernst van de ziekte en de prognose omgekeerd evenredig met de leeftijd van de eerste klinische manifestatie (aanvang van de ziekte).

Perinatale HPP is de meest ernstige vorm van HPP en presenteert zich in de baarmoeder of bij geboorte met ernstige hypomineralisatie van de botten, te korte of vervormde ledematen, epilepsie en bloedarmoede doordat overmatig osteoïd het beenmerg binnendringt. Dood vóór of bij de geboorte wordt vaak gezien. De belangrijkste doodsoorzaak is respiratoire insufficiëntie ten gevolge van pulmonale hypoplasie. Als het kind levend wordt geboren, dan is de levensverwachting kort.

Infantiele HPP presenteert zich in de eerste 6 levensmaanden. Postnatale ontwikkelingen lijken vaak normaal totdat de kinderen slecht gaan drinken, gewichtstoename achterblijft en rachitis ontstaat leidend tot ribfracturen en fladderthorax. De afwijkingen in de thorax in combinatie met fracturen van de ribben maken hen vatbaar voor longontsteking en respiratoire insufficiëntie. Andere klinische kenmerken zijn non-traumatische fracturen en craniosynostosis, hetgeen kan leiden tot toegenomen intracraniële druk en papiloedeem. Net als bij de perinatale vorm van HPP kan hypomineralisatie van het skelet en rachitis optreden. Spierzwakte en een vertraagde motorische ontwikkeling zijn veelvoorkomende complicaties van infantiele HPP en epileptische aanvallen kunnen ontstaan door vitamine B6 tekort in het centraal zenuwstelsel. Hypercalcemie kan tot braken en nierproblemen leiden. Radiografische kenmerken zijn over het algemeen minder uitgesproken dan die in de perinatale vorm.
In het eerste levensjaar kan de sterfte (meestal door pulmonale complicaties) oplopen tot 50-100%.[4]

Juveniele HPP heeft een variabele klinische beeld. Kans op sterfte is significant lager dan bij de perinatale/infantiele vormen. Een belangrijk klinisch kenmerk is het vroegtijdig (vóór de leeftijd van 5 jaar) wisselen van melktanden. Röntgenfoto's van de lange botten tonen vaak focale defecten in de groeiplaten in de metafyse. Ook

hier kunnen patiënten een craniosynostosis ontwikkelen, hetgeen kan leiden tot een toegenomen intracraniële druk, papiloedeem, proptosis en cerebrale schade. De ziekte leidt vaak tot rachitis en een slechte lengte-groei met beperkte eindlengte. Patiënten lopen vaak laat, mogelijk op basis van een niet-progressieve, proximale myopathie in de onderste extremiteiten. Naast problemen met lopen (trager en waggelend) ervaren zij ook stijfheid en pijn. Groeivertraging en herhaalde fracturen komen voor.

Volwassen HPP. Bij deze vorm van HPP worden de symptomen pas duidelijk na 18 jaar, al rapporteerden veel volwassen patiënten retrospectief in de voorgeschiedenis een vroegtijdig verlies van de melktanden of rachitis.
In volwassen HPP presenteert hypomineralisatie zich als een osteomalacie. Recidiverende slecht genezende breuken komen vaak voor, met name in het femur en de metatarsalen. Sommige patiënten presenteren zich met pseudojicht als gevolg van een verhoogde concentratie van anorganische pyrofosfaat.
Patiënten hebben frequent pijn in de heupen en bovenbenen. Hoewel volwassen HPP een relatief milde vorm van HPP is, kan de ziekte op de volwassen leeftijd ernstige en invaliderende klachten veroorzaken, waarvoor regelmatig chirurgische ingrepen en ondersteunende maatregelen (kruk, rolstoel) noodzakelijk zijn.

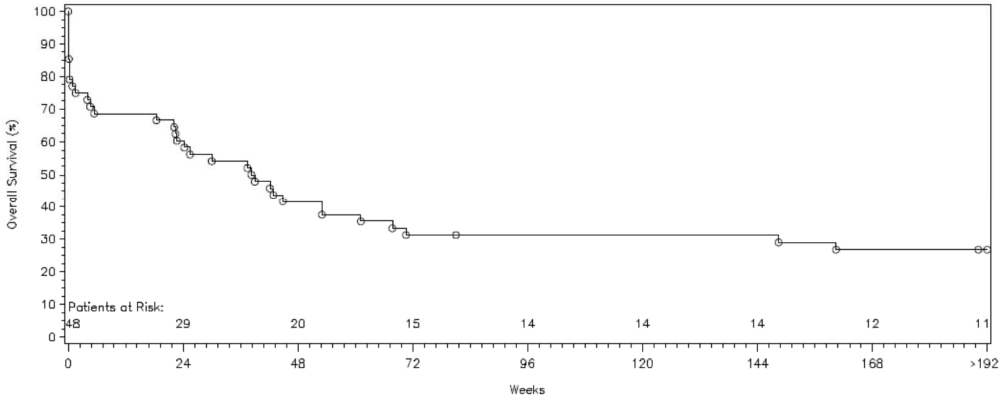
1.2.3 *Natuurlijk beloop/ levensverwachting*

Bij hypofosfatasia is de ernst van de ziekte en de prognose omgekeerd evenredig met de leeftijd van de eerste manifestatie van klinische symptomen (aanvang van de ziekte). Bij de ernstige vormen met perinatale/infantiele aanvang overlijdt het kind vaak vóór of rond de geboorte.

Het natuurlijk beloop van de ziekte is bestudeerd in meerdere retrospectieve epidemiologische analyses (deels niet gepubliceerde materialen; klinische studie rapporten (CSR's)). In CSR van ENB-011-10[5] zijn de dossiergegevens van 48 patiënten met perinatale/infantiele aanvang van HPP retrospectief bestudeerd. Ongeveer een derde heeft HPP voor de geboorte (in de baarmoeder*)*. De leeftijd van aanvang van HPP was gemiddeld 34,2 dagen na de geboorte, en alle patiënten hebben symptomen voordat ze 6 maanden oud zijn. Bij de extractie van de data waren 13 patiënten met HPP nog in leven en 35 waren overleden.

De kans op overleven daalde snel in de eerste 3 maanden na de geboorte en het overlevingspercentage was minder dan 70% na 3 maanden. Na 12 maanden overleefde minder dan 42% van de kinderen met perinatale/infantiele HPP zonder behandeling.

Figuur. Kaplan Meier Plot van de algehele overleving van patiënten met perinatale/infantiele HPP in ENB-011-10 (natuurlijk beloop).[5]



Tabel: Cumulatieve kans op overleving bij patiënten met perinatale/infantiele HPP in ENB-011-10 (natuurlijk beloop, historische controle).[5]

Tijd (maanden)	Kans op overleven/Survival Rate (95% BI)
3	0,688 (0,536, 0,798)
6	0,563 (0,412, 0,689)
9	0,479 (0,333, 0,611)
12	0,417 (0,277, 0,550)
18	0,313 (0,189, 0,444)
24	0,313 (0,189, 0,444)
36	0,290 (0,170, 0,421)
48	0,268 (0,152, 0,398)
60	0,268 (0,152, 0,398)

Onder de overleden patiënten waren 33/35 (94,3%), 27/35 (77,1%) en 10/35 (28,6%) gedocumenteerd met respiratoire compromis (waarbij invasieve ondersteuning van de ademhaling nodig was), rachitische borst (met botafwijkingen in de borstkas), of vitamine B6-responsieve epileptische aanvallen. Onder de patiënten die nog in leven zijn was de proportie respectievelijk 7/13 (53,8%), 13/13 (100%) en 0/13 (0%).

De bovengenoemde gegevens over overleving bij natuurlijk beloop betreft gepoolde data over tientallen jaren waarin een patiënt wordt gediagnosticeerd met HPP. Hierbij is geen rekening gehouden met technische verbeteringen gedurende de jaren. De kans op overleving van een kind met HPP neemt wel toe bij een diagnose die recenter is gesteld.

Tabel: Cumulatieve kans op overleving naar het jaar van diagnosestelling (48 patiënten met perinatale/infantiele HPP in ENB-011-10.[5])

Jaar van diagnose	Aantal dagen van geboorte tot dood; mediaan (95% BI)	Kans op overleven op t=60 maanden na geboorte (95%BI)
<1990	32 (1; 210)	0 (n.a.)
1990-1999	267,5 (11; n.a.)	0,286 (0,088; 0,524)
≥2000	494 (170; n.a.)	0,423 (0,213; 0,620)

n.a.= *not estimable* (niet te schatten)

1.2.4 *Behandeldoelen*

Er is geen behandelrichtlijn voor HPP.
De registratiehouder van Strensiq® (Alexion Pharmaceuticals) heeft wel een internationaal panel van artsen met ervaring op het gebied van HPP bijeengeroepen om parameters voor de behandeling en monitoring te bespreken voor patiënten die met asfotase alfa worden behandeld.[6]
Volgens dit panel zijn de behandeldoelen bij patiënten met HPP die asfotase alfa gebruiken gericht op het bereiken van een goede gezondheid en functie.
Voor perinatale/infantiele patiënten zijn de belangrijkste behandeldoelen overleven, verbeterde ademhaling, controle van epileptische aanvallen en ontslag uit het ziekenhuis.
Behandeling van zuigelingen en kinderen met (juveniele) HPP heeft vergelijkbare doelen, zoals verbeterde groei en mobiliteit (afhankelijk van de initiële klinische presentatie), verbeterde neurologische ontwikkeling en verbeterde mineralisatie van het bot.
Voor volwassen patiënten met fracturen, omvatten de behandelingsdoelen minder (in aantal en in frequentie) fracturen, in het bijzonder pseudo-fracturen en insufficiëntiebreuken, en een verbeterde fractuurgenezing. Het is ook belangrijk om

behandelingen te vermijden die verdere klinische verslechtering zouden kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld bisfosfonaten).

Table 2
Treatment goals for patients with HPP treated with asfotase alfa.

Perinatal/infantile (in utero to < 6 months of age)	Childhood (≥ 6 months to 18 years of age)	Adult (≥ 18 years of age)
• Survival • Improved respiratory status (ventilatory support) • Skeletal improvements • Metabolic control, prevention of renal failure • Improved growth and physical development (e.g., weight gain) • Meet developmental milestones • Treat craniosynostosis • Seizure control • Hospital discharge • Pain reduction • Oral health • Improved quality of life	• Improved mobility • Skeletal improvements • Radiographic improvements (reduced tongues of radiolucency) • Improved growth • Meet developmental milestones • Nephrocalcinosis prevention • Pain reduction • Oral health • Improved quality of life	• Patients with fractures – Improved fracture healing – Reduced fracture frequency – Reduced number/prevention of pseudo-fractures and insufficiency fractures – Avoidance of treatments that could cause further clinical deterioration (e.g., bisphosphonates) • Patients with and without fractures[a] – Improved functional status - Endurance - Strength - Gait/walking – Reduced fatigue – Reduced dislocations – Improved joint issues – Reduced joint pain – Improved bone quality – Pain reduction – Oral health – Improved quality of life

HPP, hypophosphatasia.
[a] Patients may have residual complications owing to past fractures.

1.2.5 *Prevalentie en incidentie*

Aangezien HPP een weesziekte is en gezien de grote verscheidenheid van de klinische verschijnselen zijn er geen robuuste epidemiologische gegevens. De ziekte komt vooral voor bij Kaukasiërs, maar is ook waargenomen in Japanse, Spaanstalige en inheems Amerikaanse populaties.
Op basis van de epidemiologische gegevens die beschikbaar zijn wordt de incidentie van de perinatale en infantiele vorm van de ziekte geschat op 1:100.000 levendgeborenen in Canada.[7, 8] In Europa en Japan wordt de prevalentie van de ernstige vormen geschat op respectievelijk ongeveer 1:300.000 en 1:150.000.[9, 8] Volgens de aanvrager zijn alleen in het artikel van Beck et al. (2009) aparte epidemiologische schattingen te vinden voor patiënten jonger dan 1 jaar en voor patiënten jonger dan 18 jaar. De incidentie wordt in dit artikel geschat op 2,8 per 1.000.000 voor kinderen jonger dan 1 jaar en 0,8 per 1.000.000 voor kinderen tot 18 jaar oud.[10]

1.2.6 *Standaardbehandeling of gebruikelijke (vergelijkende) behandeling*

Er is geen behandelrichtlijn beschikbaar voor de behandeling van deze zeldzame ziekte. Volgens de CHMP van de EMA bestaat de gebruikelijke behandeling uit het handhaven van de balans van calcium (door een combinatie van dieet en gebruik van calciumregulerende middelen) en symptoombestrijding door analgetica, ergotherapie, tandheelkundige ingrepen en orthopedische ondersteuning.

Verder heeft een van de vier expertisecentra in Nederland (Centrum voor lysosomale en metabole ziekte van het Erasmus MC), een zorgpad uitgebracht voor patiënten met hypofosfatasia.[3] Doelen van dit document zijn:

-richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met hypofosfatasia
-informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte

In het zorgpad voor patiënten met HPP is het volgende vermeld bij de behandeling:
Het huidige beleid bestaat uit het verlichten van de symptomen, het behouden van een goede calcium balans en het toepassen van lichamelijke, beroepsmatige, tandheelkundige en orthopedische interventies indien nodig.
Hierbij kunnen de volgende interventies ook toegepast worden:

- Vitamine B6 in geval van epileptische aanvallen

- Neuro- en plastisch-chirurgische ingrepen om intracraniële druk te verlagen of fracturen te repareren
- Behandeling van pijn, zoals NSAID's
- Tandheelkundige zorg
- Low impact fysiotherapie

Starten of stoppen van de behandeling van asfotase alfa[3]
Over de indicatie om de enzymtherapie [met asfotase alfa] te starten dan wel te stoppen is het volgende vermeld in het zorgpad HPP van Erasmus MC.

- De beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling wordt genomen door een multidisciplinaire indicatiecommissie.
- Indien wordt besloten de behandeling te starten dan is dit voor de duur van een half jaar tot een jaar. Na deze periode evalueert het indicatieteam het effect van therapie en beslist over de continuering van de therapie.
- wanneer de enzymvervangingstherapie niet meer positief bijdraagt of wanneer de belasting groter wordt dan de winst (bijvoorbeeld in een *end stage* fase van de aandoening), kan de enzymtherapie worden gestopt. De verwerkingsfase en wens van de ouders wegen hierbij zwaar mee, maar vormen niet de doorslaggevende factor.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van asfotase alfa (Strensiq®) toegevoegd aan beste ondersteunende zorg bij patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór 18 jaar zijn opgetreden, in vergelijking met beste ondersteunende zorg alleen?

Omdat de ernst van de ziekte omgekeerd evenredig is met de leeftijd waarin de symptomen van HPP optreden (aanvang van de ziekte) zijn de behandeldoelen bij zeer jonge kinderen anders dan bij oude(re) kinderen. Jonge kinderen met perinatale of infantiele aanvang hebben een grote kans op sterfte en respiratoire insufficiëntie ten gevolge van pulmonale hypoplasie. Bij oudere kinderen (juveniele aanvang) zijn de belangrijkste klinische problemen afwijkingen in botgroei (inclusief tanden), lengtegroei en motoriek/loopvermogen. Verder kunnen kinderen van enkele maanden oud per definitie niet lopen en een looptest voor de jongste groep is om die reden zinloos. Daarom worden verschillende uitkomstmaten gehanteerd voor de verschillende leeftijdscategorieën.

2.1.1 *PICO*

Patiëntenpopulatie	Patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden. Hieronder vallen HPP met een perinatale *(*in de baarmoeder tot geboorte), een infantiele (0 tot 6 maanden) of een juveniele (6 maanden tot 18 jaar) aanvang.
Interventie	Asfotase alfa, in de geregistreerde doseringen.
Controle-interventie	Beste ondersteunende zorg.
Uitkomstmaten	<u>HPP met perinatale of infantiele aanvang</u> Cruciale uitkomst: -algehele overleving -respiratoire functie Belangrijke uitkomstmaten: -verbeteren van kwaliteit van leven -gesteldheid van het skelet (botmanifestatie zoals rachitis/osteomalacie) -beheersen van pijn/epilepsie <u>HPP met juveniele aanvang</u> Cruciale uitkomsten: -verbeteren van kwaliteit van leven -ontwikkeling van het skelet (inclusief fracturen, lengtegroei) -verbeteren van de motorische functie/loopvermogen Belangrijke uitkomsten: -beheersen pijn/epilepsie
Relevante follow-up	Het gaat om een erfelijke aandoening die bij de ernstige

duur	vormen snel fataal kan zijn. Bij de mildere vormen is een langdurige behandeling nodig. De studieduur moet voldoende lang zijn om een effect op de mortaliteit, ziekteprogressie, invaliditeit aan te kunnen tonen. Een follow-up van ten minste 6 maanden is daarom vereist bij de beoordeling van OS bij de jongste groep. De behandelduur voor de andere cruciale uitkomstmaten is bij voorkeur langer dan 1 jaar. Klinische onderzoeken met kortere follow-up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd.
Studiedesign	HPP is een zeldzame, metabole ziekte die fataal kan zijn bij de jongste groep met ernstige aandoening. Asfotase alfa is een enzymvervangende behandeling die het gebrek aan niet-weefselspecifieke alkalische fosfatase (TNSALP) kan aanvullen. Onder deze specifieke omstandigheden vinden wij een eenarmige interventie studie voor de meest ernstige groep kinderen (OS) op ethische gronden acceptabel. In geval van een vergelijking met een historische controlegroep, dan dient er rekening te worden gehouden met het jaar van de diagnose cq behandeling. Bij de vorm die niet-levensbedreigend is, i.e. HPP met juveniele aanvang, is een vergelijkende studie met beste ondersteunende zorg passend. Daarbij is het van belang dat de patiënten met de geregistreerde dosis van asfotase alfa zijn behandeld waarbij de juiste uitkomstmaten zijn gemeten.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving (alleen voor perinatale of infantiele aanvang)

Bij HPP met perinatale of infantiele aanvang overlijden veel kinderen al in het eerste levensjaar, daarom wordt overleving in deze jonge patiëntengroep gezien als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor wordt de algehele overleving (OS) geëvalueerd.

Ademhalen zonder invasieve ingrepen (perinatale of infantiele aanvang)

Respiratoire complicaties komen veelvuldig voor bij HPP patiënten met perinatale of infantiele-aanvang. Het ontstaan van rachitis in de borstkas leidt tot ribfracturen en fladderthorax. Deze afwijkingen maken hen vatbaar voor longontsteking en respiratoire insufficiëntie. Patiënten hebben soms invasieve beademing nodig, hieronder wordt mechanische ventilatie via endotracheale intubatie of tracheotomie verstaan. Het kunnen ademen zonder invasieve ingrepen is een belangrijke uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven, inclusief pijn

Kwaliteit van leven wordt gezien als een cruciale uitkomstmaat en kan worden uitgedrukt door middel van verschillende meetinstrumenten. Bij kinderen en adolescenten met bot,- en spieraandoeningen is de *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* (PODCI) een gebruikte uitkomstmaat. Hiermee kan de kwaliteit van leven en invaliditeit worden vastgesteld. De scores lopen van 0 tot 100 waarbij lagere scores een grotere beperking aangeven. De PODCI is gevalideerd

voor een aantal orthopedische aandoeningen bij kinderen en wordt ook gebruikt bij het beoordelen van kwaliteit van leven in patiënten met de ziekte van Duchenne. (http://www.touchneurology.com/articles/new-perspectives-management-duchenne-muscular-dystrophy/page/1/0).

Daarnaast bestaat er ook de *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ). Dit is een veelgebruikte uitkomstmaat voor beperkingen en fysieke functies bij kinderen bijvoorbeeld met juveniele reumatoïde artritis (JIA). De vragenlijst scoort binnen een range van 0 (geen beperking) tot 3 (ernstige beperking). Voor kinderen met JIA is de MCID voor verbetering tenminste -0,188 punten, terwijl die voor verslechtering ten minste +0,125 punten is. [11] In de studie van Whyte et al 2016 [12] wordt CHAQ gerapporteerd als pijn en beperkingen. Er is geen MCID beschikbaar voor kinderen met HPP.

Pain severity score (PSS) is een numerieke score van 0 tot 10 welke wordt verkregen door middel van een vragenlijst, de *Brief Pain Inventory- Short Form* (BPI-SF) welke informatie verschaft over de intensiteit van pijn. Hierbij staat 0 voor geen pijn en 10 voor ernstige pijn.

Voor het meten van de kwaliteit van leven bij kinderen met HPP is geen van de bovengenoemde instrumenten gevalideerd.

RGI-C[13]
De *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) schaal is een meetinstrument (een 7-punt schaal) speciaal ontwikkeld voor pasgeborenen en kinderen met HPP. Hierbij worden veranderingen in meest voorkomende skelet kenmerken bij HPP door meerdere experts (kinder-radiologen) geëvalueerd, waarbij de belangrijkste radiografische kenmerken per patiënt ten opzichte van de aanvangssituatie (baseline) werd beoordeeld. De meest voorkomende skeletkenmerken van HPP zijn o.a. onregelmatigheid van de provisionele zone van calcificatie, fysaire verbreding, verwijding van de metafysen, radiolucenties en vlekkerige osteosclerose, veranderde ratio van de dikte mid-diafysaire cortex-naar-bot, dunne botten, afwezigheid van sommige of alle botten en fracturen.

In de studie van Whyte 2018 is gebleken dat de RGI-C scores significant gecorreleerd waren met *Rickets Severity Scale* (RSS) en met metingen van globale functie, beperking, uithoudingsvermogen en groei bij HPP patiënten van 6-12 jaar bij baseline.[13]

De verandering van voor- en na de behandeling wordt gescoord op een schaal van -3 tot +3: -3 punten staat voor een ernstige verslechtering, 0 punt betekent geen verandering en +3 punten houdt in een (bijna) complete genezing. Deze uitkomstmaat gebaseerd op radiografie is door de EMA geaccepteerd als primaire uitkomstmaat voor HPP met pediatrische aanvang (dus symptomen opgetreden vóór 18 jaar).[2]

6MWT (alleen voor juveniele aanvang)
De 6MWT wordt gebruikt om het looppatroon, de loopsnelheid en het uithoudingsvermogen van de patiënt te beoordelen en bepaalt de maximale afstand die een patiënt binnen 6 minuten zonder al te veel moeite kan afleggen (eventueel met loophulpmiddel).
De 6MWT is eerder al beschouwd als een cruciale klinische uitkomstmaat voor het meten van de functionele status bij spierziekten zoals morbus Becker of Duchenne. Verder is het van belang dat jonge patiënten die opgroeien, zich zullen gaan ontwikkelen en door het natuurlijke groeiproces al een verbeterd loopvermogen

krijgen, en hiermee een betere score voor de 6MWT. Hiervoor kan worden gecorrigeerd door te meten in het percentage van de verwachtte 6MWT voor gezonde kinderen.[14]
Dit betekent dat de ernst van de ziekte kan worden bepaald door middel van de resultaten op de 6 minuten looptest (6MWT) als een percentage van de voorspelde afstand voor die leeftijd, lengte en geslacht.[15]
In de studie van Whyte 2016 wordt de 6MWT geëvalueerd als het bereiken van 80% van de voorspelde waarde bij gezonde controle. Deze grens is wederom gebaseerd op een studie met kinderen met Duchenne. [14] In de studie van Kishnani 2018 is een MCID van de 6MWT genoemd.[16] Omdat de bron hiervan een abstract is, kan deze MCID niet worden geverifieerd.

Lengtegroei
Een algemeen gebruikte methode om lengtegroei in kinderen te beoordelen via groeikaarten (growth charts) is door CDC van de VS beschreven.[16] Met de lengte-standaard-deviatie-score (Z-score) geeft men aan in welk mate (in hoeveelheid standaarddeviaties) de gemeten lengte verschilt van het gemiddelde van de populatie.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in september 2018 een literatuursearch gedaan naar publicaties over asfotase alfa bij HPP. De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier van de aanvrager aanwezig waren.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).
Ook de publicaties van andere HTA organisaties zijn betrokken.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- -Klinische studies naar de effectiviteit en bijwerkingen van asfotase alfa bij HPP
- -Klinische studies naar de natuurlijke beloop bij patiënten met HPP.

3 Resultaten

3.1 Resultaten zoekstrategie

Er zijn 4 gepubliceerde studies met asfotase alfa (waarvan 2 met een initiële studie en een extensiestudie) geïncludeerd op basis van de literatuursearch. Het gaat hierbij om Whyte 2012 [17], Whyte 2016 JCI [12], Whyte 2016 JCEM [18] en Kitaoka 2017 [19]. Opgemerkt wordt dat de resultaten uit de studie van Whyte 2016 JCEM [18] gepoolde data zijn van patiënten uit de studie van Whyte 2012[17], aangevuld met data uit een andere studie (ENB-010-010).
Verder heeft de fabrikant 2 CSR met asfotase alfa[20, 21] aangeleverd ter ondersteuning van de gepubliceerde data. Tot slot zijn er gegevens van 3 CSR (data gedeeltelijk betrokken bij het registratieproces van de EMA), ten behoeve van de historische controles aangeleverd.[5, 22, 23] De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De betrokken richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Bij de consultatie van het conceptrapport is gebleken dat recentelijk 2 nieuwe artikelen zijn gepubliceerd met gegevens over extensiestudies. Het gaat om de 7-jaars follow-up van de ENB-002-08 [24] en de 5-jaars follow-up van de ENB-009-10.[25] Beide publicaties zijn toegevoegd aan het rapport.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De meeste studies met de interventie zijn eenarmige, niet gerandomiseerde fase 2 onderzoeken zonder controlegroep. De enige studie met een controle arm betreft de 6 maanden durende initiële fase van ENB 009-10 [20], een dosis vergelijkende fase 2 studie. In de extensiefase van deze studie gebruiken alle patiënten asfotase (eenarmige studie zonder controle groep).[25]
Van 2 gepubliceerde studies (Whyte 2012 en Whyte 2016 JCI) zijn na de publicatie nog aanvullende data verzameld met een langere follow-up dan hun extensie. Deze gegevens zijn te vinden in de bijhorende CSR van de studies[26] en het later verschenen artikel.[24]

Gegevens over de historische controles in de CSR zijn niet (compleet) gepubliceerd in de vorm van een artikel. Deze gegevens zijn deels getoond in de EPAR[2] en verwerkt in de gepoolde analyse als vergelijkende arm.

Door de zeldzaamheid van de aandoening waarbij de aanvang van de ziekte een belangrijke rol speelt zijn de gegevens verzameld over een lange periode waarbij de data worden gepoold. Daar waar mogelijk zijn de specifiekere data van dataverzameling weergegeven.

De vierde gepubliceerde studie (Kitaoka 2017[27, 19]) is afkomstig uit Japanse behandelcentra. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het natuurlijk beloop van Aziatische kinderen met HPP.

Hieronder zijn de betrokken studies beknopt weergegeven.

Interventiestudies met asfotase alfa (in totaal 5 open label fase 2 studies: 4 gepubliceerde studies (waarvan 2 met een extensie) en 2 CSR's):

- ENB-002-08 (Whyte 2012[17, 28] en Whyte 2016 JCEM[18]): een niet-gerandomiseerde, eenarmige studie van 24 weken met 11 patiënten van <36 maanden met infantiele aanvang HPP.
  - ENB-003-08 is de extensiestudie hiervan (10 patiënten, tot 7 jaar)[29, 24].
- ENB-010-10[21], niet-gerandomiseerd, dosis vergelijkende studie, follow-up tot 48 maanden met 59 patiënten van <5 jaar met infantiele aanvang HPP. Data gedeeltelijk (d.w.z. van 28 patiënten) getoond in Whyte 2016 JCEM. [18]
- ENB-006-09 (Whyte 2016[30, 12]), een gerandomiseerde 24 weken dosis vergelijkende studie van 24 weken met 13 patiënten van 5-12 jaar met infantiele of juveniele aanvang HPP.
  - ENB-008-10 is de extensiestudie hiervan (12 patiënten, tot 5 jaar).[26]
- ENB-009-10, een gerandomiseerde dosis vergelijkende studie met een controle groep van 24 weken (resultaten van de initiële fase niet apart gepubliceerd [20]), en een eenarmige extensiefase van 5 jaar.[25] Onderzocht zijn 19 patiënten van 13-66 jaar met pediatrische aanvang (perinataal, infantiel of juveniel) HPP.
- Kitaoka 2017[27, 19]: een niet-gerandomiseerde, eenarmige studie van 24 weken met 13 patiënten (11 perinatal/infantiel, 1 juveniel en 1 volwassen aanvang).

Retrospectieve studies zonder interventie (historische controle):

- ENB-011-10,[5] Baby's met ernstige perinatale en infantiele aanvang HPP. Data (dossiergegevens) over algehele overleving en noodzaak tot invasieve beademing bij kinderen tot 5 jaar.
- ALX-HPP-502.[22] Kinderen met juveniele aanvang HPP (5-15 jaar): met name functionele beoordeling van fysieke vermogen, verandering in groei (lengte en gewicht) en verbetering van het skelet (ernst van rachitis).
  - ALX-HPP-502s[23], een single center sub-studie van ALX-HPP-502. Gegevens op basis van medische dossiers en video opnames om het manier van lopen te karakteriseren (longitudinale natuurlijk beloop). Deze wordt gebruikt als historische controle in Whyte 2016.[12]

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de gepubliceerde studies die betrokken zijn bij de beoordeling. Ook kenmerken van de ondersteunende, niet gepubliceerde studies (CSR) zijn getoond.

3.3 Gunstige effecten van de interventie

Gezien de beperkte opzet van de betrokken studies (eenarmige studies, weinig patiënten) is de kwaliteit van het bewijs al (zeer) laag te noemen. De gevonden resultaten in deze beoordeling zijn ook niet statistisch getoetst. Het toepassen van de GRADE-methode voor de beoordeling van asfotase alfa bij HPP zal niet meer duidelijkheid geven en is om deze redenen niet toegepast in het rapport.

De kenmerken van patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa en de niet behandelde controle groep zijn getoond in bijlage 2 en 4. Hierbij is de historische controlegroep geselecteerd op basis van een match via retrospectieve data analyse. De groepen kunnen daarom van elkaar verschillen. De volgende factoren kunnen van invloed zijn op de prognose en behandeleffecten: het soort defect aan het TNSALP-gen, ras van de patiënt, aanvang van HPP (gematched), jaar van diagnose, jaar van behandeling etc. Het vergelijken en poolen van de data is daarom lastig.

Verder dient opgemerkt te worden dat gebruikte doseringen van de studiemedicatie in de fase 2 studies niet altijd overeen komen met de geregistreerde doseringen (zie bijlage 2).

De gunstige effecten van asfotase alfa bij HPP worden hieronder per uitkomstmaat besproken.

3.3.1 *Algehele overleving*

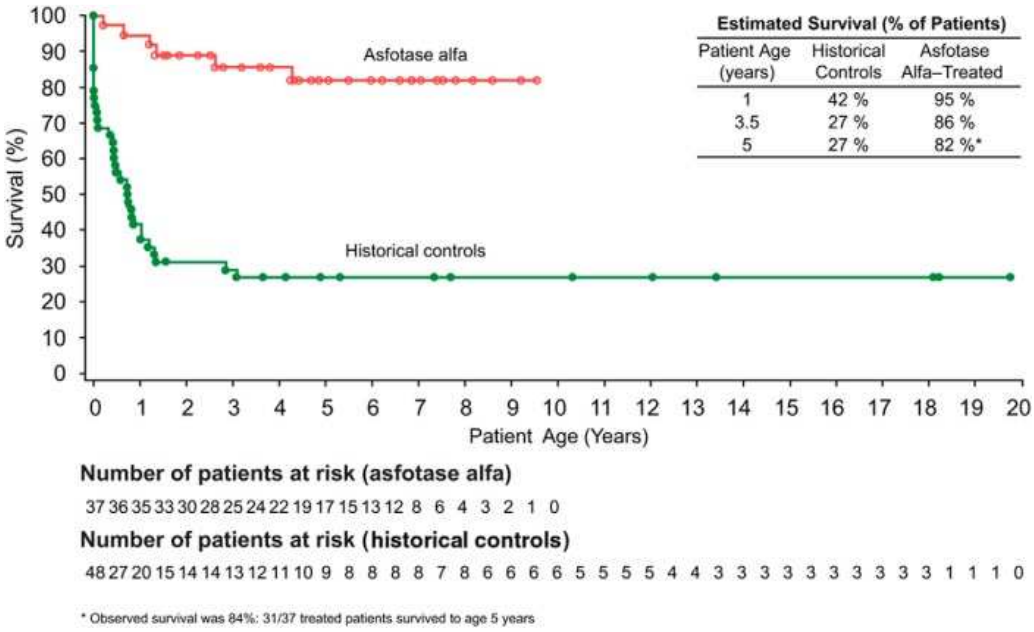
Hieronder is weergegeven de algehele overleving (OS) van HPP patiënten met een perinatale of infantiele aanvang (in de baarmoeder tot 6 maanden na geboorte): behandeling met asfotase alfa in vergelijking met historische controle zonder interventie (subset van kinderen bij wie de diagnose na het jaar 2000 is gesteld).

	asfotase alfa	*asfotase alfa*	*historische controle*
	Whyte 2012 (n=11) [17, 29, 28]	*Kitaoka 2017 (n=13)**[19, 27]	*ENB-011-10 [[5]]; Cohort: diagnose na jaar 2000*
OS	24 wk: 11/11 (100%) 72 wk: 10/11 (91%)[29] 7 jaar: 10/11 (91%)[24]	24 wk: 11/11 100%	24 wk: 16/21 (76%) 72 wk: 10/21 (48%) 5 jaar: 27%

Verder is in een andere studie (CSR van ENB-010-10; in totaal 69 HPP patiënten met perinatale of infantiele aanvang) ook data te vinden over de algehele overleving van patiënten met HPP na behandeling met asfotase alfa.[21] Een deel van deze resultaten (namelijk van 28 patiënten) is gepoold met de data uit ENB-002-08 (Whyte 2012[17]) en gepubliceerd in het artikel van Whyte 2016 JCEM.[18]
In dit artikel werden de resultaten getoond van in totaal 39 (11+28) patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa (waarvan 37 gematched kunnen worden met een historische controle).
Behandeling met asfotase alfa heeft de overleving significant verbeterd (P <0,0001 op basis van Kaplan-Meier log-rank test) in vergelijking met de historische controles

* 1 patiënt uit Kitaoka et al. 2017 [19] heeft HPP met volwassen aanvang en valt om die reden buiten de scope van deze beoordeling (geen geregistreerde indicatie). Verder heeft 1 kind HPP met juveniele aanvang.

(zie figuur hieronder). 95% (35/37) van de behandelde patiënten versus 42% (20/48) van de historische controles was in leven op de leeftijd van 1 jaar, en 84% (31/37) van de behandelde patiënten versus 27% (13/48) van de historische controles leefden op 5-jarige leeftijd (geschatte overleving is 82% voor behandelde patiënten). De mediane overleving voor de historische controles zonder behandeling met asfotase alfa was 8,9 maanden (95% BI: 5,1-14,0), maar voor de behandelde patiënten was dat niet in te schatten omdat de meeste asfotase gebruikers nog in leven zijn bij data *cutt-off*.



Bron: Whyte 2016 JCEM [18]

Discussie algehele overleving:
HPP met perinatale of infantiele aanvang, waarbij de eerste symptomen optreden vóór de geboorte tot 6 maanden na geboorte, is een ziekte die gepaard gaat met hoge kans op sterfte. In het tabel hierboven is de kans op overleving te zien in de historische controle groep (diagnose gesteld na het jaar 2000) zonder een enzymvervangende behandeling: 76% van de kinderen overleefde na 24 weken, na 72 weken was 48% van de patiënt nog in leven en na 5 jaar 27%.

Na het toepassen van asfotase alfa bij de jongste groepen met HPP in de studie is de algehele overleving verbeterd. In 2 kleine gepubliceerde studies (Whyte 2012 en Kitaoka 2017) waren geen sterftegevallen gerapporteerd na 24 weken. En bij 1 studie (Whyte 2018) is data van een langer follow-up beschikbaar: met 1 sterftegeval is de overleving na 7 jaar 91%.[24]

Hoewel OS een harde uitkomstmaat is, dienen deze bevindingen wel met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. De onderzochte groep patiënten met asfotase is klein (11+11=22). Daarnaast ontbreekt een directe controle groep waardoor het effect van asfotase alfa afgezet moet worden ten opzichte van een historische controle groep. In tegenstelling tot de patiënten in de studie van Whyte 2012/2018 en de patiënten in historische controle groepen (hoofdzakelijke Kaukasisch) bevat de studie van Kitaoka 2017 alleen Aziatische kinderen uit Japan. Het is niet uit te sluiten dat er relevante verschillen zijn in de patiënten in de interventiegroepen versus de controlegroep met een verkeerde inschatting van het effect.

Verder zijn in de publicatie van Whyte 2016 JCEM [18] gepoolde data getoond over de OS van de 11 patiënten uit de ENB-002-08/ENB003-08 (Whyte 2012) en data van 28 patiënten uit de studie ENB-010-10. Door het ontbreken van een directe controle groep worden data uit historische controles, na matchen, gebruikt als vergelijking. Ook hier zijn de auteurs tot de conclusie gekomen dat asfotase alfa geassocieerd was met een betere overleving bij behandelde patiënten in vergelijking met historische controles: respectievelijk 95% versus 42% op de leeftijd van 1 jaar en 84% versus 27% op de leeftijd van 5 jaar (P <0,0001, Kaplan-Meier log-rank test).

Hoewel het voorkomen van sterfte een cruciale uitkomstmaat is, is OS alleen niet voldoende, het gaat ook om de kwaliteit van leven na overleving.

Conclusie algehele overleving:
Op basis van een gepoolde analyse (11 patiënten uit ENB-002-08/ENB-003-08 [17, 24] en 26 patiënten uit ENB-010-10) wordt geconcludeerd dat behandeling met asfotase alfa de overleving significant verbetert (P <0,0001 op basis van Kaplan-Meier log-rank test) in vergelijking met de historische controles.[18]
95% (35/37) van de behandelde patiënten versus 42% (20/48) van de historische controles was in leven op de leeftijd van 1 jaar, en 84% (31/37) van de behandelde patiënten versus 27% (13/48) van de historische controles leefden op 5-jarige leeftijd (geschatte overleving is 82% voor behandelde patiënten). De mediane overleving voor de historische controles zonder behandeling met asfotase alfa was 8,9 maanden (95% BI: 5,1-14,0). Voor de behandelde patiënten was dat niet te schatten omdat de meeste asfotase gebruikers nog in leven zijn bij data *cutt-off*. In de ENB-002/08/ENB-003/08 studie (met een totale follow-up van 7 jaar) is na het eerste jaar geen nieuw sterftegeval meer gerapporteerd.[24]

Deze bevinding werd ondersteund door een andere studie met Japanse kinderen.[19] In deze eenarmige studie met 11 HPP kinderen met perinatale of infantiele aanvangen zijn alle kinderen na 24 weken behandeling nog in leven.

3.3.2 *Respiratoire functie*

In de studie van Whyte 2012[17] zijn beschrijvingen te vinden over de respiratoire functies van de onderzochte patiënten (HPP met perinatale en infantiele aanvang) vóór en na de behandeling met asfotase alfa. In het bijhorende supplement is onderstaande tabel te vinden.[28]

Table 3

Summary of Respiratory Status

Patient #	Age at Baseline (months)	Baseline	Week 24	Week 48
1	7.5	CPAP	Ambient air	Ambient air
2	6	Progressive respiratory deterioration	Tracheostomy & ventilation only at night	Tracheostomy & ventilation only at night
3	35	Tracheostomy & ventilation	Tracheostomy & ventilation	Tracheostomy & ventilation
4	18	Tracheostomy & ventilation	*	*
5	36	Nasal cannula with O_2	Nasal cannula with O_2 only at night	Ambient air
6	0.5	Endotracheal tube & ventilation	Tracheostomy & ventilation	†
7	1	Progressive respiratory deterioration	Nasal cannula with O_2	Ambient air
8	30	Ambient air	Ambient air	Ambient air
9	6	Progressive respiratory deterioration	Nasal cannula with O_2	Ambient air
10	2	Progressive respiratory deterioration	Nasal cannula with O_2	Nasal cannula with O_2
11	4	Progressive respiratory deterioration	Nasal cannula with O_2	Ambient air

* = Treatment consent withdrawn

† = Dead

Bron: Whyte 2012, supplement [28]

In de publicatie van Whyte 2016 JCEM [18] met gepoolde data (11 patiënten uit ENB-002-08/ENB-003-08 [17] en 26 patiënten uit ENB-010-10) zijn ook gegevens te vinden over de respiratoire functie.
Volgens de auteurs hebben 20/48 patiënten van de historische controlegroep een vorm van ondersteuning in de ademhaling nodig (19/20 met invasieve ondersteuning). Slechts één patiënt uit de historische controle groep heeft overleefd, dit betekent dat er 95% kans op sterfte is.
Van de patiënten die met asfotase alfa werden behandeld, was ook een grote groep (21/39) die ondersteuning voor de ademhaling nodig hadden: 14 bij baseline en 7 kort na de start van de behandeling met asfotase alfa. Van alle behandelde patiënten die bij de baseline ondersteuning van de ademhaling nodig hadden, overleefde 76% (16/21). Hiervan is 75% (12/16) helemaal gestopt met de respiratoire ondersteuning en kan zelfstandig ademhalen. Van de patiënten uit de ENB-002-08/ENB-003-08 die het hebben overleefd heeft niemand meer respiratoire ondersteuning nodig na 4 jaar behandelen.[24]

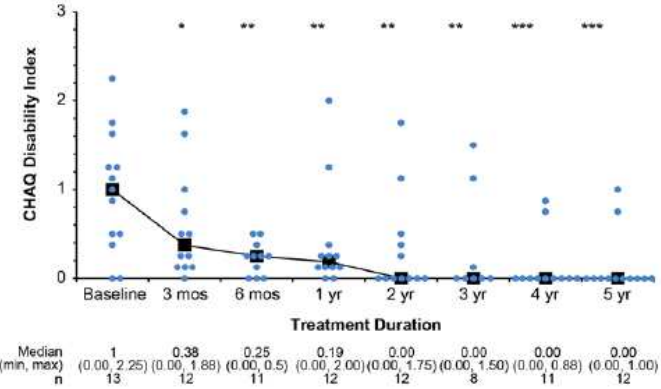
<u>Conclusie respiratoire functie:</u>
HPP patiënten met perinatale of infantiele aanvang lijden vaak aan respiratoire insufficiëntie ten gevolge van pulmonale hypoplasie. Zij zijn vaak aangewezen op (invasieve) ondersteuning voor hun ademhaling. Terwijl 5% (1/20 patiënten) van de historische controles die ondersteuning van de ademhaling nodig hadden overleefde, is dit percentage bij de behandelde groep 76%: 16/21 gebruikers van asfotase alfa die ondersteuning van de ademhaling nodig hadden overleefde. Hiervan kunnen 75% (12/16) uiteindelijke stoppen met de respiratoire ondersteuning.

3.3.3 *Kwaliteit van leven, inclusief pijn*

Er zijn geen gepubliceerde data over de kwaliteit van leven van HPP patiënten met perinatale of infantiele aanvang.

In de studie van Whyte et al 2016[12] (12 patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa) wordt kwaliteit van leven bij HPP patiënten met juveniele aanvang gemeten via 2 meetinstrumenten: een door ouders gerapporteerde *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) en de *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* (PODCI).

CHAQ. Deze uitkomstmaat bestaat uit 2 onderdelen: meting van pijn en meting van fysieke beperkingen. Bij de baseline meting was de CHAQ mediaan voor pijn 20,0 (0,0; 72,0) en voor fysieke beperking was dat 1,0 (0,0; 2,3). Na 5 jaar is deze gezakt naar 0 voor zowel pijn als fysieke beperkingen. (0,0 (0,0; 60,0) resp. 0,0 (0,0; 1,0).



CHAQ, scores van fysieke beperkingen bij de groep patiënten met HPP juveniele aanvang. Bron: Whyte 2016.[12, 17]

Specifieker informatie van de CHAQ, scores voor pijn (zoals individuele scores of scores in de loop van de tijd) zijn niet getoond in het artikel zelf [12]of het bijhorende supplement [30].

PODCI. De scores bij het PODCI instrument (kwaliteit van leven en invaliditeit) lopen van 0 tot 100 waarbij lagere scores een grotere beperking aangeven. Normatieve PODCI scores voor een gezonde populatie heeft een gemiddelde van 50 met een standaard deviatie van 10 en een range van –77 (slecht) tot +58 (goed).[12]

In de studie van Whyte 2016 met HPP patiënten met juveniele aanvang was de mediane score voor de PODCI globale functie op baseline abnormaal (27,0 (-2,0; 55,0)). Na behandeling is deze score genormaliseerd tot 52,0 (28,0; 57,0) na 5 jaar. [12]

Verder is in de studie ENB-009-10 (CSR, tabel 25[20] en het artikel van Kishnani [25]) de verandering in de pijnscores gemeten bij HPP patiënten met infantiel (n=4), juveniele (n=14) als volwassen (n=1) aanvang. In de initiële fase van 24 weken worden patiënten ingedeeld in 3 groepen (0,3 mg/kg asfotase, 0,5 mg/kg asfotase en controle). De gemeten *Pain Severity Scores* (via BPI-SF) in de initiële fase worden hieronder weergegeven.

Verandering in pijn score bij HPP patiënten in ENB-009-10[20] na behandeling asfotase alfa: score in baseline ten opzichte van week 24.

	CSR van ENB-009-10[20]					
	Asfotase alfa 0,5 mg/kg/dag (n = 6)			*Controle (geen behandeling) (n = 6)*		
Pain Severity Score	week	n	Mediaan (min; max)	Week	n	Mediaan (min; max)
	Baseline	6	20,0 (3; 25)	Baseline	6	12,0 (5; 25)
	24	6	16,0 (4; 26)	24	4	10,0 (3; 18)
	verschil		-0,5 (-11; 4)	Verschil		-3,0 (-11; 1)

Na de initiële fase worden alle patiënten behandeld met asfotase alfa (eenarmige extensiestudie). De mediane score (min, max) van alle patiënten op jaar 1 ten opzichte van baseline was -1,0 (-21, 8; n=19). Op jaar 5 is het verschil toegenomen tot -3,5 (-20, 5; n=16).[25] Data over specifieke groepen van HPP patiënten met verschillende aanvang werden niet getoond in het artikel. In de initiële fase was de pijnscore van de controlegroep met 3 punten afgenomen op t=6 maanden in vergelijking met baseline score. In de extensiefase ontbreekt data van een controle groep.

Discussie kwaliteit van leven, inclusief pijn:
Er is geen meetinstrument beschikbaar voor het meten van kwaliteit van leven die gevalideerd is voor patiënten met HPP.

Over de kwaliteit van leven van HPP patiënten met perinatale of infantiel aanvang zijn geen gepubliceerde data beschikbaar, noch ongepubliceerde data uit de aangeleverde klinische studie rapporten.

In de gepubliceerde studie van Whyte 2016 [12] zijn 12 HPP patiënten met juveniele aanvang die behandeld zijn met asfotase onderzocht. Hoewel er een historische controle groep aanwezig is in de studie, zijn er van deze controle geen gegevens over hun kwaliteit van leven beschikbaar. Het is dus onduidelijk wat het natuurlijk beloop is.
In 1 kleine studie waarbij 13 patiënten zijn behandeld met asfotase is gemeten dat zowel de scores voor de functionele beperking als voor pijn zijn afgenomen na 5 jaar. Ook de PODCI score (kwaliteit van leven en invaliditeit) laat een lichte verbetering zien.

In de ENB-009-10 studie is de pijnscore bij baseline vergeleken met de scores na 24 weken behandeling (CSR).[20] De pijnscores lijkt hier lager te zijn na de behandeling met asfotase alfa (-0,5). Echter, de afname in pijn is ook gezien in de controle groep (-3,0). In de eenarmige extensiefase is de mediane pijnscore zoals gerapporteerd door de patiënt wel verder afgenomen: van -1,0 (-21 tot +8) in jaar 1 tot -3,5 (-20 tot +5) in jaar 5.[25]
Gezien de beperkingen van deze studie (te lage dosering studiemedicatie in initiële fase, kleine patiënten aantal, groot spreiding, verschillen in baseline situatie, placebo effect na 6 maanden onbekend) kan geen gefundeerde uitspraak worden gedaan.

Conclusie kwaliteit van leven, inclusief pijn:
Er zijn te weinig onderzoekgegevens om een gefundeerde uitspraak te kunnen doen over de kwaliteit van leven of pijn, bij patiënten met HPP die behandeld worden met asfotase alfa.

3.3.4 *RGI-C*

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) schaal is een meetinstrument (een 7-punt schaal) speciaal ontwikkeld voor pasgeborenen en kinderen met HPP. Hierbij worden veranderingen in meest voorkomende skelet kenmerken bij HPP door meerdere experts (kinder-radiologen) geëvalueerd. Hierbij werden de belangrijkste radiografische kenmerken van de patiënt op het meetmoment beoordeeld ten opzichte van de aanvangssituatie (baseline). De verandering van voor- en na de behandeling wordt gescoord op een schaal van -3 tot +3: -3 punten staat voor een ernstige verslechtering, 0 punt betekent geen verandering en +3 punten houdt in een (bijna) complete genezing.

De RGI-C scores van HPP patiënten met een perinatale of *infantiele aanvang (*in de baarmoeder tot 6 maanden na geboorte) werden hieronder getoond als verschil in scores na behandeling met asfotase alfa in vergelijking met scores voor de behandeling (baseline).

	asfotase alfa			*asfotase alfa*		
	*Whyte 2012 en Whyte 2018 [17, 24] (n=11 bij start)***			ENB-010-10 (CSR)[21]		
RGI-C	tijd	n	Mediaan (min; max)	week	n*	Mediaan (min; max)
				24	69	2,00 (-1,67; 3,00)
				48	69	2,00 (-2,33; 3,00)
	6 mnd	10	2,0 (0; 2,3)			
	7 jaar	7	2,3 (2,0; 3,0)			

* Patiënten waar geen data van was zijn meegenomen met de uitkomst geen verandering (RGI-C score = 0).
** 1 kind is overleden op week 32. [28]
Min: Minimum; Max: Maximum.

Hieronder zijn de data over de *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) scores van HPP patiënten met een *juveniele aanvang* (6 maanden tot 18 jaar) getoond. Data betreft verschil in scores na behandeling met asfotase alfa in vergelijking met scores voor de behandeling (baseline).

	Whyte 2016 [26, 30, 12]∗					
	Asfotase alfa (n = 13)			*Historische controle (n = 9)*		
RGI-C	week	n	Mediaan (min; max)	week	n	Mediaan (min; max)
	24	8	2,00 (1,7; 2,3)	24	9	0,00 (-1,0; 1,0)
	48	8	2,00 (1,3; 2,3)	48	9	0.33 (-1,0; 1,0)

* In het artikel van Whyte 2016 zijn gepoolde resultaten getoond van 13 patiënten (5 infantiele en 8 juveniele aanvang, zie figuur hieronder). De gegevens over de subgroep met juveniele aanvang is afkomstig uit de CSR die hoort bij de studie van Whyte 2016.[26]

RGI-C scores van HPP patiënten met een *infantiele en juveniele aanvang*. Score is verschil na behandeling met asfotase alfa in vergelijking met scores in baseline (oranje balken). (Bron: Whyte 2016 JCI [12])

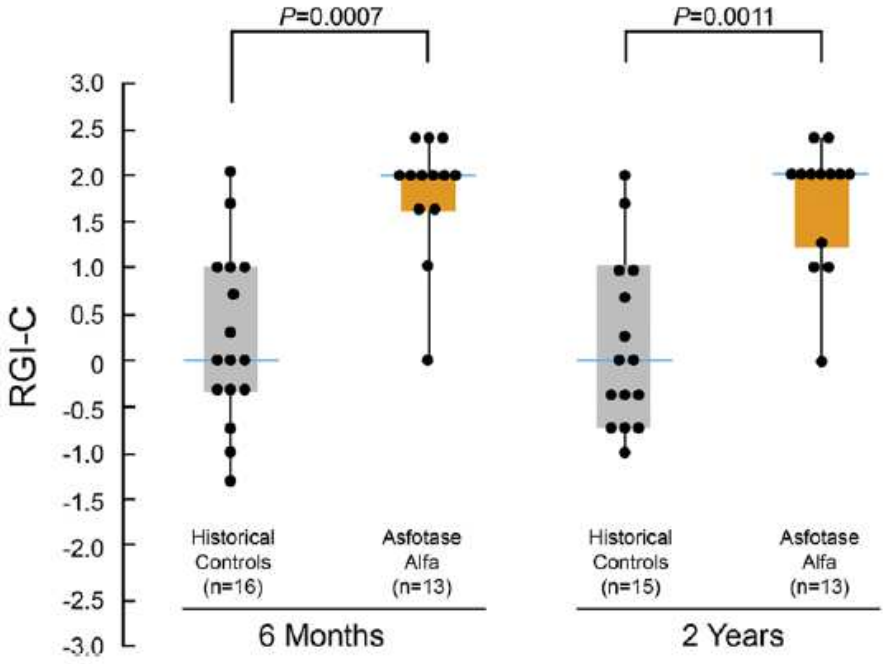


Figure 3. Skeletal improvements during treatment with asfotase alfa. Changes in RGI-C scores during 6 months and 2 years of treatment with asfotase alfa. Individual dots illustrate the distribution of individual patient scores at each time point. Boxes represent the median RGI-C scores and represent first and third quartiles. Whisker lines above and below the boxes represent the end-range of patient scores. The RGI-C is scored on a scale ranging from −3 to +3, with 0 representing no change. Negative values represent worsening, and positive values represent improvement or healing. A score of +3 indicates nearly complete or complete healing. Median RGI-C scores for the historical controls and asfotase alfa were 0 and 2, respectively, at 6 months and 2 years. The number of patients assessed at each time point is shown below each bar. $P \leq 0.0001$ by Wilcoxon signed-rank test at all time points compared with no change.

Discussie RGI-C:

De RGI-C is een gevalideerd radiografische instrument om de botmanifestaties bij patiënten met HPP te beoordelen.[13] Het gaat om een intra-individuele meting waarbij de scores van vóór en na de behandeling met elkaar worden vergeleken (maximale verschillen: -3 tot +3 punten). Het is niet opgezet voor een vergelijking tussen verschillende patiënten. Een MCID voor deze uitkomstmaat is niet beschikbaar.

In de ENB-002-008 studie van Whyte et al. met de extensiefase [17, 24] is te zien dat de RGI-C bij HPP patiënten met een *perinatale of infantiele aanvang* (in de baarmoeder tot 6 maanden na geboorte) na een behandeling van 24 weken met asfotase alfa bij de meeste kinderen zijn verbeterd ten opzichte van de baseline situatie. Het verschil in de scores (RGI-C) mediaan +2 punten (-0,3 tot 2,3). Na 7 jaar behandelen kan het gunstige effect nog worden waargenomen: bij 7 kinderen is een verbetering gemeten van +2,3 punten (2,0 tot 3,0).

Dit gunstige effect op de botmanifestaties is ook te zien in de niet gepubliceerde studie ENB-010-10.[21] Na 24 weken behandelen met asfotase alfa bij 69 HPP patiënten met perinatale of infantiele aanvang is de mediane verbetering in de RGI-C score +2,00 punten (-1,67 tot 3,00) en na 48 weken is dat +2,00 punten (-2,33 tot 3,00). Hoewel het patiënten aantal in deze CSR groter is dan de gepubliceerde studie, is de spreiding in deze ongepubliceerde studie wel groter. Verder laten de

resultaten in de ENB-010-10 ook zien dat er patiënten zijn met substantiële verslechtering (een score van -2,33 punten). De resultaten van deze ongepubliceerde data dienen wel met de nodige voorzichtigheid te worden bekeken.

Bij kinderen met een *juveniele aanvang HPP* (6 maanden tot 18 jaar) is de RGI-C ook bestudeerd en bij deze groep is eveneens een verbetering in de RGI-C scores waargenomen. In de subpopulatie van de studie van Whyte 2016 is de RGI-C scores na een behandeling van 24 weken met asfotase alfa bij alle kinderen (n=8) verbeterd, de mediane toename is +2,00 punten (1,7 tot 2,3). Deze substantiële verbetering in de RGI-C score houdt aan bij 48 weken. Bij de historische controle groep (n=9) kunnen weinig verandering worden gemeten in de RGI-C: het mediaan verschil is 0,00 (-1,0 tot 1,0) na 24 weken en +0,33 (-1,0 tot 1,0) na 48 weken.

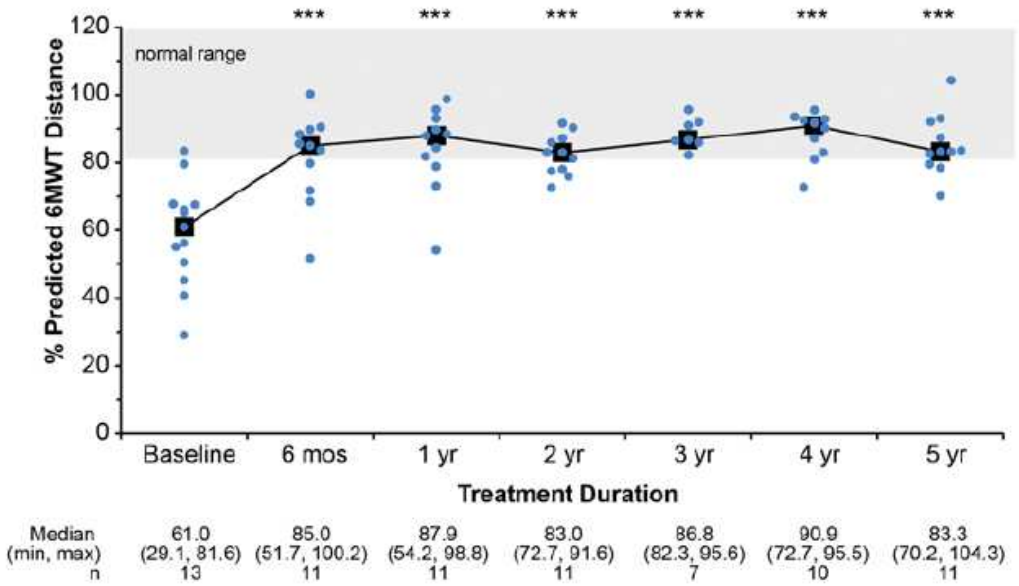
Conclusie RGI-C:
De RGI-C is een gevalideerd radiografische instrument om de botmanifestaties bij patiënten met HPP te beoordelen.
In beide eenarmige studies waarin HPP patiënten gedurende 24 weken zijn behandeld met asfotase alfa (Whyte 2012[17] en Whyte 2016[12]; in totaal n=24) zijn de RGI-C scores toegenomen na behandeling in vergelijking met vóór de behandeling (baseline). Na 7 jaar behandeling zijn de scores bij alle patiënten nog steeds hoger dan de baseline.[24] Dit geldt bij patiënten met een perinatale, infantiele of juveniele aanvang.
Dergelijke toename van de RGI-C scores is niet waargenomen in de groep van historische controle zonder behandeling.
Er is geen MCID afgesproken over de RGI-C. Het is daarom niet duidelijk wat precies de klinische relevantie is van deze resultaten.

3.3.5 *6MWT*

De 6 minuten loop test (6MWT) bij kinderen met HPP (met juveniele aanvang) na behandeling met asfotase alfa wordt bepaald als een percentage van de voorspelde afstand met correctie voor leeftijd, lengte en geslacht. Hierbij wordt het bereiken van 80% van de voorspelde waarde beschouwd als genormaliseerd voor hun loopvermogen.[12, 14]

In de onderstaande figuur worden de resultaten van de 6MWT getoond van HPP patiënten met *infantiele of juveniele aanvang* na behandeling met asfotase alfa.[12] Hierbij is het loopvermogen uitgedrukt als percentage van de verwachte 6MWT in de loop van de tijd.

Figuur. Percentage van verwachte 6 Minuten Wandel Test (6MWT), verandering ten opzichte van baseline. Bron: Whyte 2016 JCI.[12]



Vóór de behandeling (baseline situatie) hebben de patiënten een score van circa 60% van de verwachte 6MWT. Na 6 maanden behandelen zijn de 6MWT toegenomen tot rond de 80% van de verwachte waarde. Dit wil zeggen dat de loopvermogen van deze patiënten niet langer meer als slecht kan worden beschouwd.

In de ENB-009-10 met 19 HPP kinderen met verschillende aanvang (perinataal n=0; infantiel n=4, juveniele n=14; volwassen n=1) is de 6MWT ook gemeten.[25] De mediane afstand nam toe van 355 meters (10 tot 620; n=19) vóór de behandeling tot 450 meters (280 tot 707; n=13) na 5 jaar behandelen. Het percentage van de verwachte loopafstand nam toe van 76% (n=15) op baseline tot 88% (n=11) na 5 jaar behandelen met asfotase. Verder is in het artikel een MCID genoemd voor de afgelegde afstand voor de 6MWT, echter deze uitlating is gebaseerd op een abstract en om die reden niet verifieerbaar. Tot slot ontbreken onderzoeksgegevens die gespecificeerd zijn voor de aanvang van de ziekte.

<u>Conclusie 6MWT:</u>
HPP patiënten met *infantiele of juveniele aanvang* zijn door hun aandoening beperkt in hun loopvermogen in vergelijking met kinderen zonder deze aandoening.
In een kleine eenarmige studie met 13 patiënten is gebleken dat na 6 maanden behandeling met asfotase alfa de 6MWT van de patiënten van 60% van de voorspelde waarde is toegenomen tot rond de 80% van de voorspelde waarde (n=11). Na 5 jaar blijft deze waarde min of meer gelijk. In een tweede studie met 19 kinderen is een vergelijkbaar beeld te zien.
Of deze respons (het bereiken van 80% van de voorspelde waarde), die opgesteld is voor jongens van 4-7 jaar met Duchenne musculaire dystrofie [14] ook relevant is voor kinderen met hypofosfatasia is niet duidelijk.

3.3.6 *Groei*

HPP patiënten worden gekenmerkt door groeiachterstanden. Door middel van CDC 2000 groeigrafieken en –methodologie kunnen Z-scores worden berekend, waarmee de afwijking van normale kinderen in lengte (cm) kan worden berekend.[16] De verandering in deze Z-scores voor HPP kinderen met infantiele of juveniele aanvang

wordt gerapporteerd in de met asfotase alfa behandelde arm van de Whyte 2016[12, 24] studie met 13 patiënten. De mediane Z-score van de lengte is voor aanvang van de behandeling -1,26 (-6,6; 0,0) en verbetert na 6 maanden behandeling tot -1,11 (-6,9; -0,1). Na 5 jaar is de mediane Z-score van de lengte -0,63 (-5,8; 0,4) (n=12) van de normaalwaarde. Na 7 jaar verbeterde de Z-score voor lengte, maar het bleef onder de normale scores.[24]

Conclusie groei
In een kleine studie met HPP kinderen en een infantiele of juveniele aanvang en behandeld met asfotase is een verbetering in lengtegroei gemeten. Er zijn geen specifieke gegevens over de lengtegroei bij kinderen met HPP en juveniele aanvang.

3.3.7 *Overige overwegingen*

De evidentie voor de onderbouwing van de gunstige effecten van asfotase alfa bij patiënten met HPP is beperkt. De meeste studies (fase 2) zijn eenarmige studies met een gering aantal aan patiënten zonder een vooraf gedefinieerde plan voor statistische toetsing. Voor de vergelijking met de controlegroep heeft de aanvrager niet gepubliceerde data aangedragen van historische controles, gematched via retrospectieve data-analyses. Hierbij kunnen verschillen aanwezig zijn zoals tijdstip van diagnose en tijdstip van behandeling. Dit is met name van belang omdat de ernst van de ziekte samenhangt onder andere met de leeftijd van aanvang, de ernst van de aandoening en de ondersteunende zorg op dat moment. Zo is een historische controle uit 1999 niet te vergelijken met een patiënt uit bijvoorbeeld 2010 vanwege technische verbeteringen (voor beste ondersteunende zorg) die hebben plaatsgevonden. De publicatie van Whyte 2016 JCEM [18] heeft een aantal bezwaren van de beperkte opzet van de klinische studie geadresseerd.
Door het gebrek aan sterk bewijs zijn ook klinische gegevens uit niet gepubliceerde studies (CSR) in het dossier beschreven, deze hebben het nadeel dat de nodige peer-reviewed processen missen. Bovendien komen de gebruikte doseringen van de studiemedicatie niet altijd overeen met de aanbevolen (geregistreerde) dosering. Deze kanttekeningen maken een beoordeling van de effecten van asfotase alfa lastig.

Gezien de beperkte opzet van de betrokken studies is de kwaliteit van bewijs (zeer) laag. De gevonden resultaten dienen daarom met grote voorzichtigheid te worden bezien.

Bij de registratie van Strensiq® onder exceptionele omstandigheden in 2015 heeft de CHMP van de EMA de validatie van de RGI-C scores voor patiënten met HPP [13] als een essentiële component bevonden.[2]
Volgens de CHMP zijn de aangeleverde data beperkt, maar de CHMP is het eens met het argument van de aanvrager dat hypofosfatasia met pediatrische aanvang zo zelden voorkomt dat uitgebreide klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel niet in redelijkheid kan worden verwacht van de aanvrager.
Daarom is de aanvrager verplicht een register op te zetten om aanvullend bewijs te verzamelen voor de werkzaamheid en veiligheid, met een jaarlijkse terugrapportage aan de registratieautoriteit. De verplichting gaat over een observationeel, longitudinaal, prospectief, langdurig register van patiënten met HPP. Hierin worden informatie verzameld over de epidemiologie van de ziekte (waaronder klinische uitkomsten en kwaliteit van leven) en over de veiligheid- en effectiviteitsgegevens van patiënten die met Strensiq® worden behandeld. In het bijzonder moet meer informatie worden verzameld over de variabiliteit, progressie en natuurlijke beloop van de ziekte in alle leeftijdsgroepen, de ziektelast, klinische uitkomsten en kwaliteit van leven, en voor het verzamelen en evalueren van veiligheids- en effectiviteitsgegevens die specifiek zijn voor het gebruik van asfotase alfa.[2]

3.3.8 *Discussie gunstige effecten*

Hypofosfatasia is een zeldzame metabole ziekte (mutatie in het TNSALP-gen leidend tot een geheel of gedeeltelijk ontbrekende enzymactiviteit) die levensbedreigend kan zijn. Bij jonge patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen in de baarmoeder of vóór de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden (HPP met *perinatale of infantiele aanvang*) is de kans op overleving beperkt. Deze kinderen hebben ernstige hypomineralisatie van de botten en overlijden vaak door respiratoire insufficiëntie ten gevolge van pulmonale hypoplasie.

Bij de mildere vorm van HPP met juveniele aanvang (eerste symptomen op de leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar) is de kans op sterfte significant lager. Hier staan de botmanifestaties op de voorgrond (vroegtijdig wisselen van tanden, defecten in de groeiplaten, craniosynostose, rachitis, slechte lengtegroei etc.) wat gepaard gaat met problemen bij het lopen, herhaaldelijke fracturen en pijn. Ook kunnen zich hypercalcemie, hypercalciurie en hyperfosfatemie ontwikkelen. Een ophoping van het substraat PLP kan leiden tot epileptische insulten.

Asfotase alfa is een recombinant fusie eiwit met enzymactiviteit en kan de gemiste functie van het enzym vervangen (mechanistische grondslag). Strensiq® is daarom ook geregistreerd als een enzymvervangende therapie bij patiënten met hypofosfatasia.[1]

In totaal zijn er 4 gepubliceerde studies met in totaal 61 patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa betrokken bij deze beoordeling. Niet gepubliceerde gegevens uit verschillende klinische studie rapporten (CSR) kunnen alleen dienen als ondersteunend bewijs.

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken waarbij het effect van asfotase alfa wordt bestudeerd ten opzicht van een controle groep. De uitgevoerde studies met asfotase alfa zijn beperkt tot niet-vergelijkende (eenarmige) studies met een klein aantal patiënten. Bovendien zijn er verschillen tussen de historische controle groep die geen enzymvervangende therapie hebben gekregen en de groep patiënten die behandeld zijn met asfotase alfa. Of deze verschillen (zoals leeftijd bij inclusie, leeftijd bij diagnose, ras, of soort gen defect aan TNSALP, aanwezigheid van andere ziektes, centrum waar het kind wordt behandeld, inhoud van de beste ondersteunende zorg) de prognose of uitkomsten hebben beïnvloed is niet duidelijk. Dit zijn belangrijke beperkingen bij de interpretatie van de bevindingen. In de publicatie met de gepoolde analyse van Whyte 2016 JCEM [18] is een aantal bezwaren van de beperkte opzet van de klinische studie geadresseerd. Deze gepoolde analyse waarbij de effecten van asfotase alfa retrospectief wordt vergeleken met een gematchte historische controle groep is beperkt tot HPP kinderen met een perinatale of infantiele aanvang.

Algehele overleving bij HPP kinderen met een perinatale of infantiele aanvang en behandeld met asfotase alfa is gerapporteerd in 3 gepubliceerde studies (met in totaal 48 patiënten). Op basis van een gepoolde analyse (11 patiënten uit ENB-002-08/ENB-003-08 en 26 patiënten uit ENB-010-10) wordt geconcludeerd dat behandeling met asfotase alfa de overleving significant wordt verbeterd (P <0,0001 op basis van Kaplan-Meier log-rank test) in vergelijking met de historische controles.[18] 95% (35/37) van de behandelde patiënten versus 42% (20/48) van de historische controles was in leven op de leeftijd van 1 jaar, en 84% (31/37) van de behandelde patiënten versus 27% (13/48) van de historische controles leefden op 5-jarige leeftijd (geschatte overleving is 82% voor behandelde patiënten). De

mediane overleving voor de historische controles zonder behandeling met asfotase alfa was 8,9 maanden (95% BI: 5,1-14,0). Voor de behandelde patiënten was dat niet te schatten omdat de meeste asfotase gebruikers nog in leven zijn bij data cutt-off. Deze gunstige effecten van asfotase alfa op OS werden ondersteund door bevindingen uit een andere studie met 11 Japanse kinderen.[19]

Verder blijkt uit de gepoolde analyse dat HPP patiënten met perinatale of infantiele aanvang na een behandeling asfotase alfa een verbetering van de respiratoire functie heeft ten opzichte van de historische controle.

Of de kwaliteit van leven (inclusief pijn) van patiënten met HPP (alle vormen van aanvang) is veranderd door de behandeling is niet duidelijk. Er is te weinig evidence hiervoor.

Over de status van het skelet (botmanifestatie zoals rachitis/osteomalacie) is een uitkomstmaat beschikbaar die gevalideerd is voor HPP. Deze uitkomstmaat van RGI-C is bestudeerd bij HPP patiënten met perinatale/infantiele aanvang als HPP patiënten met juveniele aanvang. In beide niet vergelijkende studies [17, 12] zijn de RGI-C scores van de betrokken patiënten (met een perinatale, infantiele of juveniele aanvang) toegenomen met tenminste 2 punten (bij een maximale toename van 3 punten) na een behandeling van 24 weken in vergelijking met de baseline situatie. In de historische controlegroep zonder behandeling werd deze toename niet waargenomen.

In een kleine niet vergelijkende studie met 13 patiënten met infantiele of juveniele aanvang[12] is gebleken dat na 6 maanden behandeling met asfotase alfa de 6MWT van de patiënten van 60% van de voorspelde waarde is toegenomen tot rond de 80% van de voorspelde waarde. In een tweede studie met 19 kinderen in totaal is een vergelijkbare beeld voor de 6MWT te zien.
Er zijn geen MCID waarden bekend zowel voor de RGI-C als voor de 6MWT bij patiënten met HPP. Het is daarom niet duidelijk wat de klinische relevantie is van deze resultaten.

Overwegingen bij passend bewijs
Zoals bij de PICO (paragraaf 2.1.1) is gesteld, achten wij bij de niet-levensbedreigend vorm van HPP (i.e. HPP met juveniele aanvang) een vergelijkende studie met beste ondersteunende zorg passend. Daarbij is het van belang dat de patiënten met de geregistreerde dosis van asfotase alfa zijn behandeld waarbij de juiste uitkomstmaten zijn gemeten. De studies die zijn aangeleverd door de aanvrager voldoen niet hieraan. Zonder deze informatie kan een gefundeerd conclusie niet getrokken worden. Dit betekent dat er op dit moment te weinig gegevens zijn om een oordeel te kunnen geven over de gunstige effecten van asfotase alfa bij de behandeling van HPP met juveniele aanvang.

Voor de jongste, meest ernstig aangedane groep patiënten (HPP met perinatale of infantiele aanvang) wegen wij de situatie anders. De volgende overwegingen zijn hierbij van doorslaggevend belang:
- Zonder behandeling hebben kinderen met perinatale of infantiele aanvang HPP een grote kans op sterfte, en sterfte is een harde uitkomstmaat.
- Een studie opzetten met een controle groep (die de mogelijk levensreddende behandeling niet krijgt) kent grote ethische bezwaren.
- Het gevonden effect in OS is consistent en groot.

Op basis van het bovenstaande nemen wij genoegen met de beperkte onderzoekgegevens van lager niveau van bewijs voor patiënten met perinatale of infantiele aanvang.

3.3.9 *Conclusie gunstige effecten*

Voor de beoordeling van de gunstige effecten van asfotase alfa bij een niet-levensbedreigend vorm van HPP (i.e. HPP met juveniele aanvang) achten wij een vergelijkende studie met beste ondersteunende zorg passend. Daarbij is het van belang dat de patiënten met de geregistreerde dosis asfotase alfa zijn behandeld waarbij de juiste uitkomstmaten zijn gemeten. Dat ontbreekt nu. Zonder deze informatie kan een gefundeerde conclusie niet getrokken worden.
Dit betekent dat er op dit moment te weinig gegevens zijn om een oordeel te geven over de gunstige effecten van asfotase alfa bij de behandeling van HPP met juveniele aanvang.

Voor de jongste, meest ernstig aangedane groep patiënten met levensbedreigende ziekte (HPP met perinatale of infantiele aanvang) nemen wij genoegen met lager bewijs omdat algehele overleving een harde uitkomstmaat is, er ethische bezwaren zijn ten aanzien van een vergelijkende studie met een controle groep en de gevonden resultaten consistent en groot zijn.
Uit meerdere, kleine, niet vergelijkende studies is gebleken dat de algehele overleving sterk is verbeterd in vergelijking met een historische controle, samen met een verbetering in de respiratoire functie. Of de kwaliteit van leven hiermee is verbeterd is niet duidelijk, daarover zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar.

3.4 Ongunstige effecten van de interventie

Voor de registratie van Strensiq® is de veiligheid van asfotase alfa geëvalueerd aan de hand van gepoolde data van 71 patiënten afkomstig uit 7 lopende of afgeronde klinische studies. Hierbij werden 2706 studiemedicatiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd. Deze evidentie is beperkt, maar werd door de registratieautoriteit als acceptabel bevonden gezien de zeldzaamheid van de aandoening.[1, 2]

Volgens de SPC van Strensiq® waren de vaakst waargenomen bijwerkingen injectieplaatsreacties en injectiegerelateerde bijwerkingen. De meeste van deze bijwerkingen waren niet-ernstig van aard, met een lichte tot matige intensiteit. Ernstige injectiegerelateerde reacties werden gemeld bij 2 patiënten die de behandeling met asfotase alfa niet hebben onderbroken: bij 1 patiënt met infantiele hypofosfatasia werden koorts en koude rillingen gemeld en bij 1 patiënt met juveniele hypofosfatasia werden orale hypo-esthesie, pijn in de ledematen, koude rillingen en hoofdpijn gemeld.

Als reactie op de injectieplaats wordt uitgesloten, werden 50 studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd door 29/71 patiënten. Deze zijn onder andere: afzetting in het oog, afzetting in de conjunctiva, nefrolithiasis en pijn in de extremiteit.

Ongunstige effecten van asfotase alfa bij patiënten met hypofosfatasia. [1]

	asfotase alfa
meest frequent	Hoofdpijn Erytheem Pijn in extremiteit Injectieplaatsreacties Pyrexie Prikkelbaarheid Kneuzing
ernstig†	Mogelijk: (verergering van) craniosynostosis en ectopische calcificatie

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten
Van de patiënten die niet zijn overleden hebben 2 patiënten (van de 71 in totaal) de behandeling met asfotase alfa gestaakt door bijwerkingen en 4 patiënten hebben de behandeling tijdelijk onderbroken.

Overig
- De concentratie parathyroïdhormoon in serum kan stijgen bij patiënten met hypofosfatasia die asfotase alfa toegediend krijgen. Dit is het duidelijkst merkbaar tijdens de eerste 12 weken van de behandeling. Het wordt aanbevolen om parathyroïdhormoon en calcium in het serum te controleren bij patiënten die met asfotase alfa behandeld worden. Suppletie van calcium en vitamine D kan noodzakelijk zijn.
- Patiënten kunnen disproportionele gewichtstoename vertonen. Toezicht op het dieet wordt aanbevolen.

Conclusie:

† Van hypofosfatasia is bekend dat deze op jonge leeftijd geassocieerd is met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Tijdens de studies zijn ernstige bijwerkingen en sterfgevallen gerapporteerd, waarschijnlijk door de onderliggende hypofosfatasia. dergelijke gebeurtenissen (hoofdzakelijk) te wijten zijn aan de onderliggende ziekte.
Volgens de EPAR was er onvoldoende bewijs om vast te stellen of er al dan niet sprake is van een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan Strensiq en craniosynostose of ectopische calcificatie.

De ongunstige effecten van asfotase alfa bij patiënten met HPP is gebaseerd op gepoolde data van 71 patiënten afkomstig uit 7 lopende of afgeronde klinische studies. De evidentie is daarom beperkt.
'Reacties op de injectieplaats' en 'injectie-gerelateerde reacties' zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige morbiditeit en mortaliteit zijn waargenomen bij HPP patiënten die behandeld zijn met asfotase, maar dat kan ook een gevolg zijn van de onderliggende ziekte. Ook de (verergering van) craniosynostosis en ectopische calcificatie kunnen een uiting zijn van de ziekte HPP.
De andere ongunstige effecten werden beschouwd als klinisch beheersbaar.

3.5 Ervaring

Strensiq® heeft sinds augustus 2015 een handelsvergunning. Volgens de registratiehouder zijn in het klinische onderzoeksprogramma voor asfotase alfa in totaal 112 patiënten (alle leeftijden) behandeld met dit middel.

Tabel 3: Ervaring met asfotase alfa.

	asfotase alfa
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
ruim: > 10 jaar op de markt	

3.5.1 *Conclusie*

De ervaring met asfotase alfa (weesgeneesmiddel) is beperkt.

3.6 Toepasbaarheid

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van asfotase alfa bij patiënten ouder dan 18 jaar zijn beperkt.

Contra-indicaties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder tekenen en symptomen die overeenstemmen met anafylaxie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met asfotase alfa. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen vormt een contra indicatie.

Specifieke groepen

Er zijn geen gegevens over het gebruik van asfotase alfa bij zwangere vrouwen, noch over de vraag of dit middel overgaat in de moedermelk.

Waarschuwingen en voorzorgen

Ongewenste voorvallen van craniostenose (geassocieerd met verhoogde intracraniale druk), waaronder verergering van reeds bestaande craniostenose, gemeld bij patiënten met hypofosfatasia in de leeftijd jonger dan 5 jaar.

3.7 Gebruiksgemak

Tabel 4: Gebruiksgemak van asfotase alfa.

	asfotase alfa
Toedieningswijze	Subcutane injecties
Toedieningsfrequentie	3 of 6 keer per week

Asfotase alfa wordt 3 keer per week (2 mg/kg lichaamsgewicht) of 6 keer per week (1 mg/kg lichaamsgewicht) per subcutane injectie toegediend.

4 Eindbeoordeling

4.1 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang, de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen.

Bij patiënten met hypofosfatasia en een juveniele aanvang heeft de behandeling met asfotase alfa een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 **Nieuw advies**

Bij hypofosfatasia (HPP) met een perinatale of infantiele aanvang, waarbij de eerste symptomen van de ziekte zijn opgetreden in de baarmoeder of vóór een leeftijd van 6 maanden, lijkt asfotase alfa een positief effect te hebben op de overleving en de respiratoire functie.
Vanwege beperkingen in de studieopzet (niet-vergelijkende studies met zeer kleine aantallen patiënten) bestaat onzekerheid over de grootte van het effect.

Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens over het toepassen van asfotase alfa bij HPP met juveniele aanvang (eerste symptomen op een leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar).

6 Literatuur

Voor referenties zie achteraan het document.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
Wij hebben in september 2018 een literatuursearch gedaan met de volgende zoektermen: (asfotase alfa) OR Strensiq (all fields). Dit is uitgevoerd in de bestanden van PubMed (n=43), Cochrane Library (n=21), databases met klinische studies, HTA websites en in de grijze literatuur.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde (fase 2) studies

Eerste auteur met jaar van publicatie, studienaam, periode van dataverzameling	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur,**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie (singel arm)**	**Relevante uitkomstmaten**	**Opmerkingen**
Whyte 2012 [17, 28] ENB-002-08, en de 1e extensiestudie ENB-003-08 van 48 weken[29] Whyte 2018 [24] is de 2e extensiestudie van 7 jaar. 06-10-2008 – 14-08-2016 ¥	Eenarmige, open-label, prospectieve, multicenter studie. 24 weken (ENB002-008), 48 weken (ENB003-08). . ¥ Data van 7 jaar follow-up is gepubliceerd in een apart artikel.[24]	11 (Extensiestudie n=10)	HPP eerste symptomen vóór de leeftijd van 6 maanden (perinatale of infantiele aanvang). Bij inclusie: ≤36 maanden oud	Asfotase alfa. Eenmalig een i.v. infusie van 2 mg/kg, gevolgd door 1 mg/kg sc 3Xpw. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd naar 3 mg/kg.♪	1e RGI-C (een radiografische 7-punten schaal om de ernst van rachitis te bepalen), 2e Longfunctie Plasma concentraties van TNSALP substraten (pyrofosfaat en pyridoxaal 5'-fosfaat)	♪ Geen geregistreerde dosering. ¥ Na publicatie van artikel is de dataverzameling doorgegaan. De CSR bevat daarom meer gegevens dan het artikel (langer follow-up)[31].
ENB-010-10 (CSR d.d. 26-09-2017 [21]) 22-07-2010 – 29-09-2016	Niet vergelijkende, open-label, prospectieve, multicenter studie Fup: mediaan 829 dagen (range 6-2116 dagen.	69 (in full analysis) PP populatie: 57	HPP, perinatale of infantiel aanvang (eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden) Bij inclusie: ≤5 jaar	Asfotase alfa 1mg/kg 6x pw, of 2mg/kg 3x pw	RGI-C (en RSS) scores	-Niet gepubliceerde data, gedeeltelijk in de EPAR van Strensiq®
Whyte 2016 JCEM [18] ENB-002-08/ENB003-08 ENB-010-010	Zie onder ENB-002-08 en ENB-010-10.	39 patiënten (11 uit ENB-002-08 en 28 uit ENB-010-010)	Zie onder ENB-002-08 en ENB-010-10.	Zie onder ENB-002-08 en ENB-010-10.	Zie onder ENB-002-08 en ENB-010-10.	

Kitaoka 2017[19, 27] NCT02456038 06-2014 – 07-2015	Eenarmig, open label, prospectieve, multicenter studie 24 weken	13 11 centra in Japan	HPP met verschillende aanvangsvormen: Perinataal (n=6), infantiel (n=5), juveniel (n=1) en volwassen (n=1)	Asfotase alfa (2mg/kg/dag; 3Xpw), behalve bij 1 patiënt.	1e: lab data (en veiligheid) 2e: OS, respiratoire status, ernst van rachitis en grove motorische ontwikkelingen	1 pt met volwassen aanvang valt buiten de scope van deze beoordeling.
Eerste auteur met jaar van publicatie, studienaam, periode van dataverzameling	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie en controle groep**	**Relevante uitkomstmaten**	**Opmerkingen**
Whyte 2016[12, 30] ENB 006-09 en de extensiestudie ENB 008-10 [26] 30-09-2009- 30-06-2016	Open label, niet direct vergelijkende, dosis bereik onderzoek met historische controle 6 maanden (ENB 006-09) en 5 jaar (ENB 008-10)	Interventie n=13 (ITT); controle n=16	Infantiele of juveniele HPP Leeftijd bij inclusie: 6-12 jaar	Asfotase alfa 6mg/kg/wk (n=6), of 9mg/kg/wk (n=7) vs Historisch controle (Zie ALX-HPP-502s)	1e RGI-C en RSS score (na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar). Secundair: -TNSALP substraat -groei (lengte, gewicht en BMI Z-score), - spierkracht, -loopvermogen (6MWT), - fysieke functie en kracht (BOT-2) - dagelijks functioneren, (vragenlijst voor ouders) over functies en beperkingen van ADL (CHAQ) en over beweeglijkheid en algehele gezondheid inclusief pijn (PODCI)	1 kind is na 1 maand asfotase gestaakt ivm scoliose operatie. Geregistreerde dosering is 6mg/kg/wk.

Kishnani 2018 [25] ENB009-10 CSR[20] 29-06-2010 – 28-06-2016	Gerandomiseerd, open-label, 3-armige vergelijkende studie in de initiële fase. Extensiefase: eenarmige niet vergelijkende studie, Primaire fase: 24 wk Extensiefase: 4,5 jaar	19 <u>Initiële fase</u>: Interventie n=13 Controle n=6 <u>Extensiefase</u>: allen interventie n=19	Adolescenten of volwassen patiënten met HPP (13-65 jaar) Juveniele aanvang n=14 Infantiele aanvang n=4 Volwassen aanvang n=1	Asfotase alfa 0,3 mg/kg/dag (n=7), of 0,5 mg/kg/dag (n=6) (ie. 2,1 tot 3,5 mg/kg/week) vs Geen behandeling (n=6) Extensiefase: 1 mg/kg/dag 6Xpw	1e plasma PPi en PLP spiegels 2e bot biopsie/DEXA 6MWT Groei Beperkingen en pijn	Geregistreerde dosering is 6mg/kg/wk.

Data over natuurlijk beloop van HPP (t.b.v. historische controle)

Studienaam, periode van dataverzameling	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**		**Relevante uitkomstmaten**	**Opmerkingen**
ENB-011-10, CSR[5]	Niet interventionele, retrospectieve epidemiologische analyse	48 patiënten van 12 centra in 7 landen Bij data verzameling waren 35 patiënten al overleden.	HPP, perinatale of infantiele aanvang (Onset:≥6 mnd) Aanvang van HPP symptomen: gem. 34,2 dagen na geboorte.	-	1e OS 2e overlevingstijd zonder invasieve beademing	
ALX-HPP-502, CSR[22]	Niet interventionele, retrospectieve epidemiologische analyse	32 patiënten van 9 centra in 6 landen	HPP, juveniele aanvang	-	RGI-C Groei (verandering in lengte Z-scores) Secundair: OS (iedereen blijft leven, dus geen data)	

ALX-HPP-502s CSR[23]	Deelstudie van ALX-HPP-502. (Single center). loopprestaties in de loop van de tijd bij HPP patiënten (historische controle)	6 patiënten van 1 behandelcentrum Tenminste 2 videopnames met basis mobiliteit bij 2 verschillende bezoeken op een leeftijd tussen 5-15 jaar.	HPP, juveniele aanvang	-	Modified Performance-Oriented Mobility Assessment, Gait subtest (MPOMA-G) score	historische controle voor studie ENB 006-09 (Whyte 2016 [18])

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	**Datum**	**Titel**
EMA [1]	28-09-2015	Samenvatting van de productkenmerken Strensiq® (asfotase alfa)
EMA [2]	28-09-2015	European Public Assessment Report (EPAR) Strensiq® (asfotase alfa)
Center for Lysosomal and metabolic diesaesed, Erasmus MC [3]	16-07-2015	Zorgpad voor patiënten met hypofosfatasia. Versie voor professionals.
NICE [4]	2-8-2017	Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia.
NICE [32]	2017	Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia. Proposed managed access agreement

Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	**Whyte 2012 [17, 28] (n=11/10)**	**ENB-010-10[21] (n=69/59)**	**Whyte 2016 JCEM (n=37/48)[18]**		**Kitaoka 2017[27, 19] (n=13)**	**ENB-011-10[5] (n=48)**	**Whyte 2016 JCI[30, 12] (n=16/13)**		**ENB-009-10[20, 25] (n=6/7/6) (in Kishnani 2018 [25]zijn deze specifieke data niet getoond)**		
Aanvang			Historische controle	Behandelde patiënten			Historische controle	Behandelde patiënten	Controle	0,3mg/kg	0,5mg/kg
Perinataal – n (%)	5 (45,5)				6 (46,2)	14 (29,2)	-	-	-	-	-
Infantiel – n (%)	6 (54,5)				5 (28,5)	-	7 (43,8)	5 (38,5)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (33,3)
Juveniel – n (%)	-	NA	-	-	1 (7,69)	-	9 (56,3)	8 (61,5)	5 (83,3)	5 (71,4)	4 (66,6)
Volwassen – n (%)	-		-	-	1 (7,69)	-	-	-	-	1 (14,3)	-
Onbekend – n (%)	-		-	-	0 (0,0)	34 (70,8)[b]	-	-	-	-	-
Gemiddelde leeftijd bij enrollment in weken*	58,79	113,42 (108,912)	NA	92 (96)	113,42 (range 0,1 – 312,1)	NA	312	457,6	1570,4	2272,4	2522
Gemiddelde leeftijd van HPP aanvang in maanden (SD)	NA	1,49	1 (2)	1 (2)	NA	34,2 (50,7) dagen	7,4 (9,5)	10,5 (7,0)	18,8 (18,6)	97,3 (157,0)	20,16 (16,2)
Vrouw – n (%)	7 (63,6)	36 (52,2)	22 (46)	21 (57)	9 (69,2)	22 (45,8)	5 (31,3)	2 (15,4)	2 (33.3)	6 (85,7)	4 (66,7)
Etniciteit											
Spaans/Latino – n (%)	1 (9,1)				-	1 (2,1)		-	-	-	-
Niet Spaans/Latino – n (%)	10 (90,9)				13 (100)	41 (85,4)	NA	12 (92,3)	6 (100,0)	7 (100,0)	6 (100,0)
Anders	-				-	6 (12,5)		-	-	-	
Ras											
Kaukasiër – n (%)	10 (90,9%)	54 (78,3)	40 (83)	29 (78)	-	40 (83,3)		12 (92,3)	5 (83,3)	7 (100)	6 (100)
Aziatisch	-	7 (10,1)	2 (4)	6 (16)	13 (100)	2 (4,2)	NA	-	-	-	-
Anders – n (%)	1 (9,1)	3 (4,3)	6 (13)	2 (5)	-	6 (12,5)		1 (7,69)	1 (16,7)	-	-
Baseline ventilatie status			NA								

Geen respiratoire support Aanvullende O_2 CPAP Mechanische ventilatie BiPAP Anders Onbekend	6 (54,5) - 1 (9,1) 3 (27,3) - 1 (9,1) -	45 (65,2) 6 (8,7) 4 (5,8) 13 (18,8) - 1 (1,4)[a] -		NA	5 (38,5) 1 (7,69) - 4 (30,8) 1 (7,69) 2 (15,4)[a] -	16 (33,3) 9 (18,8) 1 (2,08) 19 (40,0) - - 3 (6,25)	NA	NA	NA	NA	NA
Pulmonaal Bemoeilijkte ademhaling Pneumonie			NA			40 (83,3)	NA	NA	3 (50,0) 2 (33,3)	1 (14,3) 3 (42,9)	0 (0,0) 3 (50,0)
Baseline RSS Score – Gemiddelde (SD)	8,25 (1,736)	4,72 (3,217)	NA		8,0 (2,9)	NA	1,44 (0,96)	2,77 (1,33)	NA	2,67 (1,966)	2,86 (0,556)
Baseline Z-scores lengte – Gemiddelde (SD)	-4,14 (2,220)	-3,2 (2,06)	NA		-2,5 (1,9)	NA	NA	-1,26 (-6,6; 0,0)	NA	-1,94 (1,818)	
Baseline Z-scores gewicht – Gemiddelde (SD)	-3.40 (1,542)	-3,2 (3,34)	NA		-1,6 (1,5)	NA	NA	-1,21 (-8,2; 2,3)	NA	-1,64 (2,365)	

Referenties

1. EMA. SmPC asfotase alfa (Strensiq). London 2015. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. EMA. Assessment Report asfotase alfa (Strensiq). London 2015. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
3. Ploeg van der AT, Hout van JMP and Langeveld M. Zorgpad voor patiënten met Hypofosfatasia. Versie voor professionals. 2015. Geraadpleegd via https://www.erasmusmc.nl/lysosomale_metabole_ziekten/5253128/5256272/stofwisselingsziekten_introductie
4. NICE. Asfotase alfa for treating paediatric-onset HPP. 2017. Geraadpleegd via https://www.nice.org.uk/guidance/hst6
5. Clinical Study Report ENB-011-10. Datum 22-01-2014.
6. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Mol Genet Metab 2017; 122: 4-17.
7. Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med 1957: 730-46.
8. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Ann Hum Genet 2011; 75: 439-45.
9. Mornet E. Genetics of Hypophosphatasia. Clin Rev Bone Miner Metab 2013; 11: 71-7.
10. Beck C, Morbach H, Stenzel M, et al. [Hypophosphatasia]. Klin Padiatr 2009; 221: 219-26.
11. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, et al. Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. J Rheumatol 2005; 32: 105-61.
12. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight 2016; 1: e85971.
13. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et al. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. J Bone Miner Res 2018; 33: 868-74.
14. Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. Percent-predicted 6-minute walk distance in duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. Version 2. PLoS Curr. 2012; 4: RRN1297.
15. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve 2013; 48: 357-68.
16. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 2002; 11: 1-90.
17. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzym-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. NEJM 2012; 366: 904-12.
18. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 334-42.
19. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 10-9.

20. Clinical Study Report ENB-009-10. Datum 14-03-2017.
21. Clinical Study Report ENB-010-10. Datum 26-09-2017.
22. Clinical Study Report ALX-HPP-502. Datum 01-12-2014.
23. Clinical Study Report ALX-HPP-502s. Datume 24-11-2014.
24. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018.
25. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. Bone 2018.
26. Clinical Study Report ENB-006-09 en extensie ENB-008-010. Datum 16-03-2017.
27. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosfatasia: results from a Japanese clinical trial. Supplementary information. Clin Endocrinol (Oxf) 2017.
28. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypofosphatasie. Supplement Appendix. NEJM 2012; 366.
29. Clinical Study Report ENB-002-08 en de extensie ENB-003-08. Datum 28-06-2017.
30. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. Supplement. JCI Insight 2016; 1: e89571.
31. Clinical Study Report ENB-002-08-ENB-003-08. Datum 28-06-2017. Geraadpleegd via.
32. NICE. Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia. Proposed managed access agreement. 2017. Geraadpleegd via https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/resources

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van asfotase alfa (Strensiq®) voor de indicatie langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 12 maart 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016130092
Volgnummer	2018035051
	PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Alexion Pharma Netherlands BV

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Geregistreerde indicatie—5
1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7
2.1 Aantal patiënten—7
2.2 Substitutie—8
2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
2.4 Aannames—10

3 Budget impact analyse—11
3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als asfotase alfa (Strensiq®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntenpopulatie waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling. Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat bij patiënten met hypofosfatasia en een perinatale of een infantiele aanvang, de behandeling met asfotase alfa een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg alleen.

1.1 Geregistreerde indicatie

Asfotase alfa (Strensiq®) is geregistreerd voor 'langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen‘.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Hypofosfatasia (HPP) is een zeldzame genetische stofwisselingsziekte die ernstig invaliderend en levensbedreigend kan zijn. HPP wordt gekarakteriseerd door defecte botmineralisatie en een aangetast fosfaat- en calciummetabolisme, resulterend in systemische complicaties die levensbedreigend kunnen zijn. HPP kan leiden tot progressieve klinische symptomen zoals het voortijdig verlies van melktanden, skeletmisvorming, breuken, verminderde genezing van het bot, chronische invaliderende pijn, spierzwakte, hypercalciëmie, hyposfosfatasemie, nefrocalcinose, verminderde nierfunctie, vertraging in de ontwikkeling van de grove motoriek, verminderd fysiek functioneren, aangetaste mobiliteit en hulp bij lopen, craniosynostose, verhoogde intracraniële druk, doofheid, epileptische aanvallen, ademhalingsproblemen en overlijden. Bij mensen met de meest ernstige vorm van HPP varieert de mortaliteit tussen de 50 en 100% binnen een jaar na geboorte meestal als gevolg van respiratoire complicaties.[1,2]

De huidige klinische beschrijving van HPP categorieën is gerelateerd aan wanneer de eerste symptomen van de ziekte zich openbaren:
- Perinatale aanvang: aanvang in de baarmoeder of bij de geboorte;
- Infantiele aanvang: aanvang tussen de 0 en 6 maanden oud;
- Juveniele aanvang: aanvang tussen 6 maanden en 18 jaar oud;
- Volwassen aanvang: aanvang na 18 jaar en
- Odonto-HPP: alleen tandheelkundige symptomen

De patiënten met perinatale of infantiele aanvang hebben over het algemeen de meest ernstige vorm van HPP met hoge sterftecijfers. Echter er is ook een kleine groep patiënten met perinatale aanvang die als minder ernstig wordt gekwalificeerd. De aanvang van de klachten hangt dus niet altijd samen met de fenotypering; ernstig aangedane patiënten zijn te vinden in alle HPP categorieën.[3,4]

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met beste

ondersteunende zorg. Deze beste ondersteunende zorg richt zich op het onder controle houden van of het aanpakken van de verschillende symptomen en daaraan gerelateerde complicaties van de ziekte. Daarnaast moet bij een deel van de patiënten de vitale functies worden ondersteunt. Hiermee wordt niet de onderliggende ziekte aangepakt of de progressie van de ziekte afgeremd.
Asfotase alfa is geregistreerd als behandeling voor patiënten met *pediatrische aanvang* HPP. Daaronder vallen alle patiënten met HPP bij wie de eerste HPP-gerelateerde symptomen voor de 18-jarige leeftijd is vastgesteld. Hieronder vallen alle patiënten met *perinatale, infantiele* en *juveniele aanvang* HPP. De verschillen tussen deze vormen zijn gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste symptomen zijn vastgesteld. Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten met *perinatale of infantiele aanvang* de meest ernstige vorm van HPP hebben en hierdoor hebben deze patiënten de grootste kans om te sterven aan HPP.[1] Echter deze categorieën zeggen niet altijd wat over de fenotypering van de ziekte, omdat er binnen het gehele ziektespectrum patiënten met de meest ernstige vorm voorkomen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De aanvrager geeft aan dat er weinig epidemiologische gegevens beschikbaar zijn over *pediatrische aanvang* HPP. Hierdoor is zowel de incidentie als de prevalentie van de ziekte onduidelijk.
In het artikel van Fraser uit 1957 wordt de incidentie geschat van perinatale/ infantiele HPP op 1/100.000 in Toronto.[2] Dit zelfde getal werd later genoemd in een publicatie uit 1991 over de prevalentie in Zweden.[5] In de Mennonitische Canadese populatie is de prevalentie hoger tot mogelijk 1/2.500 personen vanwege een stichtereffect.[6]
Schattingen van de epidemiologie van HPP lopen ook uiteen doordat HPP een genetische aandoening is waardoor er grote verschillen tussen populaties zijn. In een artikel van Mornet et al.[7] is de epidemiologie in 21 Europese landen beschreven, waaruit blijkt dat er een lagere prevalentie van perinatale en infantiele HPP is in Zuid- en Oost-Europe (1/1.358.000) dan in Noord- (1/337.000) en West-Europa (1/339.000). Echter er wordt verder geen aparte schatting van de prevalentiecijfers van *juveniele aanvang* HPP gegeven, maar alleen een schatting van 1/6.370 voor 'kinderen, volwassenen en odonto-hyposfatasia'.[7] Deze schatting van de prevalentie omvat ook patiënten met HPP die volgens de indicatie niet in aanmerking komen voor behandeling met asfotase alfa.
Beck et al. (2009) geeft geschatte incidenties voor de verschillende vormen van *pediatrische aanvang* HPP. De incidentie van HPP voor kinderen jonger dan 18 jaar zal volgens deze schatting 0,8/miljoen bedragen en voor kinderen jonger dan 1 jaar op 2,8/miljoen.[8] Patiënten ouder dan 18 jaar die de eerste symptomen onder de 18 jaar kregen zijn hierin niet meegenomen. Voor de berekening van het aantal incidente gevallen zal gebruik gemaakt worden van de schatting van Beck et al.[8] Het Zorginstituut heeft voor deze Duitse data gekozen vanwege het onderscheid in leeftijdsgroepen en de hogere mate van detail.

De aanvrager heeft daarnaast gegevens over het daadwerkelijk aantal gediagnosticeerde patiënten in Nederland. In juni 2017 waren er in Nederland volgens de aanvrager in totaal 13 patiënten die behandeld werden met beste ondersteunende zorg voor *pediatrische aanvang* HPP. Hiervan waren er 5 boven de 18 jaar. Naast de al bekende patiënten wordt er aangenomen dat er jaarlijks nieuwe patiënten worden gediagnosticeerd. Op basis van de geschatte incidentie in Beck et al. en het aantal kinderen van 0 jaar (172.288) en het aantal kinderen tussen de 1 en 18 jaar (3.439.589) is het aantal nieuwe gevallen per jaar berekend op 3,23, waarvan 0,48 kind van 0 jaar en 2,75 kinderen tussen de 1 en 18 jaar.[8, 9] Anders gezegd elke twee jaar wordt er 1 kind met perinatale of infantiele aanvang HPP levend geboren en elk jaar 3 kinderen met juveniele aanvang HPP. Uit het artikel van Whyte et al. (2016) blijkt dat de gemiddelde leeftijd waarop een patiënt met HPP voor het eerst bij een expertisecentrum komt en gediagnosticeerd wordt 4,4 jaar is. Het gaat daarbij om zowel patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP als met juveniele aanvang HPP. De diagnose van perinatale of infantiele aanvang HPP wordt op de leeftijd van 0 jaar gesteld. Voor de budget impact analyse wordt er daarom vanuit gegaan dat gemiddeld genomen een perinatale/infantiele patiënt 0 jaar is en dat er jaarlijks 0,5 patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP gediagnosticeerd worden.[10] Volgens de aanvrager zijn er momenteel in Nederland in totaal 17 patiënten met *pediatrische aanvang* HPP. Het is echter bij het Zorginstituut niet bekend hoeveel van deze Nederlandse patiënten perinatale en infantiele aanvang hebben en hoeveel juveniele aanvang. Op basis van de Duitse

incidentie gegevens kan er worden beredeneerd dat per 1 patiënt met een perinatale of infantiele aanvang er 5,75 patiënten met juveniele aanvang is. Van de 17 patiënten zullen er daardoor waarschijnlijk 3 patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP zijn. Het is echter onbekend hoe oud deze patiënten zijn. Voor de huidige patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP wordt er van uitgegaan dat 1 patiënt in jaar 0 3 jaar oud is en 2 patiënten 4 jaar oud.

De aanvrager geeft aan dat ze niet verwachten dat er sprake zal zijn van off-label gebruik vanwege de specifieke indicatie van asfotase alfa voor peadiatric-onset HPP. De enige mogelijke optie voor off-label gebruik lijkt de behandeling van *adult-onset* of *odonto-hypofosfatasia* HPP. Echter doordat het Zorginstituut alleen een therapeutische meerwaarde ziet voor patiënten met perinatale of infantiele aanvang is er een kans op 'off-label' gebruik bij patiënten met juveniele aanvang.

In tabel 1 is een overzicht te vinden van het geschatte aantal patiënten met perinatale of infantiele aanvang HPP en hun geschatte leeftijden.

Tabel 1: Aantal patiënten met langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden (perinatale of infantiele aanvang) zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met asfotase alfa

	Prevalente + nieuwe patiënten			
Leeftijd	Jaar 0	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
0		1[a]		1[a]
1			1	-
2				1
3	1			-
4	2	1	-	-
5		2	1	-
6			2	1
7	-			2
8		-		-
9			-	
10				-
11				-
12				-
13	-			-
14		-		-
15			-	-
16				-
17	-			-
18+	-	-	-	-
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor asfotase alfa in aanmerking komt	**3**	**4**	**4**	**5**

[a] Er wordt aangenomen dat er jaarlijks 0,5 patiënt met perinatale of infantiele aanvang HPP wordt gediagnosticeerd met de leeftijd van 0 jaar

2.2 Substitutie

De huidige behandelopties zijn enkel ondersteunend en zijn gericht op het onder controle houden van de verschillende symptomen en complicaties van de ziekte. Deze behandelingen hebben volgens de aanvrager geen invloed op de progressie van de ziekte. Bovendien kunnen ze belastend zijn voor de patiënt.

Het BotNetwerk geeft aan dat de huidige behandeling in Nederland wordt gedaan door een multidisciplinair team vanwege de impact van de ziekte op meerdere organen. Hierdoor zijn verschillende medisch specialisten, tandartsen en mondhygiënisten, paramedici en (specialistisch) verpleegkundigen bij de behandeling betrokken.

De huidige behandelkosten worden niet meegenomen in deze budget impact analyse vanwege de niet helder gedefinieerde behandeling en daarbij horende kosten. Dit betekent dat er in de budget impact analyse geen rekening wordt gehouden met substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De prijs per mg asfotase alfa is €51,20. De aanvrager geeft aan dat er vier flaconmaten in de handel zullen worden gebracht in Nederland, zijnde 18 mg/0,45 ml, 28 mg/0,7ml, 40 mg/1ml en 80 mg/0,8 ml.
De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht, zijnde 6 mg/kg lichaamsgewicht per week. Dit kan worden gegeven op twee manieren: 2 mg/kg lichaamsgewicht driemaal per week subcutaan toegediend of 1 mg/kg lichaamsgewicht zesmaal per week subcutaan toegediend.[11] In onderstaande tabel 2is een overzicht te vinden van de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt die behandeld worden met asfotase alfa.

Tabel 2: Gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van asfotase alfa bij langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen

Leeftijd	Gewicht (kg)	Aanbevolen wekelijke dosis (mg)	Dosering (wekelijks)	Kosten per jaar (zonder cap)	Kosten per jaar (met cap)
0	5,0	36	1x 18mg; 3x	€ 144.263	€ 144.263
1	8,3	54	1x 18mg; 3x	€ 144.263	€ 144.263
2	10,1	66	1x 28mg; 3x	€ 224.410	€ 224.410
3	11,7	72	1x 28mg; 3x	€ 224.410	€ 224.410
4	13,6	84	1x 28mg; 3x	€ 224.410	€ 224.410
5	15,0	96	1x 18mg; 6x	€ 288.527	€ 288.527
6	17,2	108	1x 18mg; 6x	€ 288.527	€ 288.527
7	19,4	120	1x 40mg; 3x	€ 320.585	€ 320.585
8	22,4	138	1x 28mg; 6x	€ 448.819	€ 448.819
9	26,5	162	1x 28mg; 6x	€ 448.819	€ 448.819
10	32,5	198	1x 80mg; 3x	€ 641.170	€ 500.000
11	38,2	234	1x 80mg; 3x	€ 641.170	€ 500.000
12	40,8	246	1x 80mg; 6x	€ 641.170	€ 500.000
13	42,2	258	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000
14	47,5	288	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000
15	53,8	324	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000
16	60,6	366	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000
17	68,6	414	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000
18+	76,6	462	1x 80mg; 6x	€ 1.282.341	€ 500.000

Daarnaast stelt de aanvrager Alexion Pharma een zogenaamde cap voor met maximale jaarlijkse geneesmiddelenkosten voor elke patiënt. In dit voorstel is het maximale bedrag per patiënt per fiscaal jaar €500.000. Dit geldt voor elk fiscaal jaar waarin de behandeling is ontvangen en indien het maximum is bereikt zal alle verdere medicatie voor de desbetreffende patiënt gratis worden verstrekt. Dit geldt dan voor elk fiscaal jaar. Het Zorginstituut neemt deze zogenaamde cap niet mee als een scenario en zal in de berekeningen alleen uitgaan van de daadwerkelijke lijstprijs zonder cap.

In de berekening wordt er uitgegaan van 100% therapietrouw. Volgens de aanvrager blijkt uit therapietrouw gegevens van subcutane biologicals dat een therapietrouw van 100% een overschatting is. Echter vanwege het ontbreken van gegevens over de therapietrouw bij behandeling met asfotase alfa gaat het Zorginstituut uit van 100%.

De kosten voor beste ondersteunende zorg zijn zeer afhankelijk van de patiënt en daarom is er geen standaard bedrag. In deze budget impact analyse worden de kosten van beste ondersteunende zorg daarom niet meegenomen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Patiënten met perinatale/infantiele aanvang HPP zijn gemiddeld 0 jaar bij diagnose. Daarbij wordt aangenomen dat er geen patiënten zullen sterven. Uit klinische gegevens blijkt dat HPP gerelateerde sterfte alleen voorkomt bij patiënten tot 5 jaar.
- In 2018 zijn er 3 patiënten, één van 3 jaar en twee van 4 jaar, in Nederland met perinatale of infantiele aanvang HPP en elke 2 jaar komt er 1 nieuwe patiënt bij die 0 jaar is. Daarbij wordt er aangenomen dat er geen patiënten die behandeld worden met asfotase alfa zal sterven.
- Nieuwe patiënten zullen gemiddeld genomen halverwege het jaar worden gediagnosticeerd. In het eerste jaar zullen dus voor nieuwe patiënten de behandelkosten voor een half jaar worden meegenomen.
- Alle Nederlandse patiënten met perinatale/infantiele aanvang HPP zullen worden behandeld met asfotase alfa en zullen ook 100% therapietrouw zijn.
- De wekelijkse dosering bedraagt 6 mg/kg lichaamsgewicht. Dit kan zijn 2 mg/kg lichaamsgewicht driemaal per week of 1 mg/kg lichaamsgewicht zesmaal per week.
- De prijs per mg van asfotase alfa is €51,20 en er zijn vier flaconmaten beschikbaar: 18 mg/0,45 ml, 28 mg/0,7ml, 40 mg/1ml en 80 mg/0,8 ml.
- Het gemiddelde gewicht in kilogram dat gebruikt wordt voor het aantal mg per week is gebaseerd op het gemiddelde Nederlandse gewicht naar leeftijd. Hiervoor is gebruik gemaakt van het artikel van van Schonbeck et al. (2013)[12]

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer asfotase alfa aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van asfotase alfa aan het behandelarsenaal voor langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar asfotase alfa
1	100%	1[a]	€72.132
		3[b]	€801.464
	totaal		€873.596
2	100%	0	€0
		4[b]	€1.009.844
	totaal		€1.009.844
3	100%	1[a]	€72.132
		4[b]	€1.154.107
	totaal		**€1.226.239**

[a] nieuwe patiënten per jaar, deze worden gemiddeld genomen halverwege het eerste jaar voor het eerst behandeld; [b] prevalente patiënten, deze worden het hele jaar door behandeld

4 Conclusie

Rekening houdend met de patiëntenaantallen (prevalentie en incidentie) en het aantal nieuwe patiënten per jaar zal opname op lijst 1B van het GVS van asfotase alfa (Strensiq®) bij langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen voor de leeftijd van 6 maanden zijn opgetreden gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,2 miljoen.
Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten in de komende jaren. Dit is van belang vanwege de kosten per patiënt per jaar: voor 0-1 jarigen zijn die €144.263 per jaar, voor 2-4 jarigen €244.410 per jaar, voor 5-6 jarigen €288.527, voor 7 jarigen €320.585, voor 8-9 jarigen €448.819 per jaar en voor 10-12 jarigen €641.170 oplopend tot €1.282.341 per jaar voor 13 jaar en ouder.
Daarnaast is er een kans op 'off-label' gebruik bij patiënten met juveniele aanvang HPP.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 februari 2019.

5 Referenties

1. Whyte MP. Chapter 22 - Hypophosphatasia. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. San Diego: Academic Press; 2013. p. 337-60.
2. Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med. 1957 May ;22(5):730–46.
3. Simmons J. Best practices in: recognizing and diagnosing hypophosphatasia. Clin Endocrinol News . 2013;1–8.
4. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun;10(Suppl 2):380–8.
5. Lundgren T, Westphal O, Noren JG. Retrospective study of children with hypophosphatasia with reference to dental changes. Scandinavian journal of dental research. 1991;99(5):357-64.
6. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, et al. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. JIMD Rep . 2013 Jan;11:73–8.
7. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Ann Hum Genet . 2011 May;75(3):439–45.
8. Beck C, Morbach H, Stenzel M, et al. [Hypophosphatasia]. Klin Pädiatrie . 2009;221(4):219–26.
9. Statistics Netherlands. CBS Open data StatLine - Population; sex, age, origin and generation, 1 January. Available at: https://opendata.cbs.nl/statline/portal.html?_la=en&_catalog=CBS&tableId=37325eng&_theme=1063.
10. Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. Bone. 2016
11. Strensiq® (asfotase alfa) SmPC. European Medicines Agency.
12. Schonbeck Y, Talma H, HiraSing RA, et al. The world's tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009. Pediatric research. 2013;73(3):371-7.