Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro

HTA-rapport 2023: 59

Effekt av behandling med asfotas alfa vid hypofosfatasi diagnosticerad före 18 års ålder – en systematisk sammanställning av publikationer 2019-2022

Treatment with asfotase alfa in patients up to 18 years diagnosed with hypophosphatasia – a systematic review of publications 2019-2022

- Lars Breimer, Rebecka Klang, Alexandra Snellman, Petros Nousios, Rolf Ahlzén, Louise Olsson

Region Örebro län

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Selektion, sammanställning, text: Lars Breimer MD, PhD, Louise Olsson, MD, PhD

Granskning av risk för bias: Lars Breimer, Alexandra Snellman, PhD

Statistisk granskning: Rebecka Klang, MSc

Etik och hälsoekonomi: Rolf Ahlzén, MD, PhD, Petros Nousios, MPHSc, fram till 230131

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Extern granskning

Jan Gustafsson, professor i pediatrik, Uppsala universitet

Ola Nilsson, barnendokrinolog, professor, Örebro universitet

Vi tackar externa granskare som med värdefulla synpunkter bidrar till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvaret för den slutgiltiga utformningen av rapporten inklusive slutsatser tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: lars.breimer@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

https://www.regionorebrolan.se/camto

HTA-enheten Camtö
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro
Mailadress: camto@regionorebrolan.se
Publicerad 2023-05-31

Förkortningar

AA	Asfotas alfa
ALP	Alkaliskt fosfatas
EMA	European Medicines Agency
ERT	Enzyme Replacement Therapy
HPP	Hypofosfatasi
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change Scale
6-MWT	Six-Minute Walk Test
Prospero	International prospective register of systematic reviews
SPC	Summary of Product Characteristics (produktresumé)
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TBM	Tracheobronchomalacia
TNSALP	Tissue non-specific ALP

Innehåll

Abstract 5
Populärvetenskaplig sammanfattning 6
Medicinsk faktaruta om hypofosfatasi och behandling med asfotas alfa 7
1 Kliniska effekter 8
1.1 Bakgrund 8
1.2 Metod 9
1.3 Resultat 11
1.4 Diskussion 18
1.5 Kunskapsluckor 20
1.6 Referenser 21
2 Etiska och hälsoekonomiska aspekter 25
2.1 Bakgrund 25
2.2 Prioriteringsetisk bedömning 25
2.3 Referenser 26
Bilaga 1 Litteratursökning 27
Bilaga 2 Excluded publications and reasons for exclusions 28
Bilaga 3 Identified case reports 31
Bilaga 4 Conflict of interest as disclosed by authors of the included publications. 36

Abstract

Background

Asfotase alfa (AA) was approved as an orphan drug by the European Medicines Agency in 2015 for long-term enzyme replacement therapy in individuals diagnosed with hypophosphatasia (HPP) and skeletal symptoms up to the age of 18 years. No randomised controlled studies reporting on patient-related outcomes informed the decision.

In 2021, the Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (DPBA), Sweden reported a positive but highly uncertain effect of AA, due to inadequate design of the available studies. The costs for AA treatment was estimated to 10-12 MSEK per QALY in the most severely affected groups. The aim of this project was to up-date the report from DPBA.

Methods

A literature search was performed in MEDLINE, Embase, and Web of Science by the Medical Library, Örebro University in 2022-12-01. The selection process adhered to the PRISMA guidelines. Only publications from January, 2019 and onwards were included.

Results

Out of 174 hits, 49 were read in full-text, and 4 studies were included (2 were already in the DPBA report). One was a 7-year follow-up of a study initially including 11 patients, and another a 5-year follow-up study including 6 patients <18 years. The largest study included 69 patients ≤5 years with signs of HPP before the age of 6 months. All three were observational studies with no control group. The fourth study was a retrospective review of the records for 10 patients at a Japanese centre.

Two studies reported chronic hepatitis as a side effect in (1/11) 9%, and (13/69) 19% of the included patients. The same two studies reported positive tests for antibodies (Ab) against AA in (8/10) 80%, and (60/68) 88% of patients, respectively. In all, 19/69 (28%) patients in the largest study were considered non-responders. This group had a more severe disease at baseline, and a higher rate of neutralizing Ab.

Sixteen case reports were also identified.

Conclusion

There has been no progress in the state of knowledge on the effect of AA during the last years and uncertainties, including long-term effects for perinatal cases, remain unresolved. A considerable proportion of patients may be non-responders, and the role of neutralizing Ab is not well known. Swedish prescribers may be inadequately informed about serious side effects.

The continuously weak evidence indicates that the justification for pharmacological treatment with asfotase alfa has not changed in relation to this aspect of the Swedish prioritization model.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Hypofosfatasi (HPP) är en ärftlig sjukdom med brist på ett enzym som krävs för normal mineralisering av skelettet. Ju yngre patienten är när sjukdomen upptäcks, desto allvarligare är symtomen. Omkring ett barn per år föds med den svåraste formen av HPP i Sverige. Dödligheten i denna grupp är hög, bl a till följd av andningsbesvär. Sjukdomen är mildare och troligen betydligt vanligare när den uppträder först i vuxen ålder.

Strensiq är ett läkemedel som godkändes för försäljning år 2015 till patienter med HPP och symtom från skelettet som uppträtt före 18 års ålder. Läkemedlet ges som injektion under huden 3-6 ggr/vecka. Behandlingen förväntas behöva fortgå hela livet. Strensiq godkändes som ett särläkemedel, dvs det vetenskapliga underlaget är mer osäkert än för de läkemedel som på sedvanligt sätt utvärderats i randomiserade studier bland ett större antal patienter. Kostnaden för Strensiq har beräknats till 10-12 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. På grund av osäkerhet vad gäller effekten av Strensiq och att kostnaden är långt över samhälleliga överenskommelser har berörda svenska instanser rekommenderat att det inte ska användas.

Syftet med detta projekt var att kartlägga om det tillkommit nya studier och kunskap.

Metod

Studier publicerade från 2019 och framåt eftersöktes i tre medicinska databaser. Två oberoende forskare valde ut relevanta studier som granskades och sammanställdes.

Resultat

Fyra relevanta studier påträffades. Två är uppföljningar av tidigare studier med 11 respektive 6 deltagare under 18 år. Den största studien inkluderar 69 patienter. De tre studierna saknar en kontrollgrupp med patienter som inte fått läkemedlet för jämförelse. Studierna är sponsrade av företaget som säljer läkemedlet. Den fjärde studien är en journalgenomgång av 10 patienter behandlade på ett center i Japan.

Två av studierna rapporterar biverkningar i form av allvarlig leverpåverkan hos 9 % respektive 19 % av patienterna. Vidare rapporteras om antikroppar mot läkemedlet, vilket kan medföra toleransutveckling, behov av ökande doser och avtagande effekt. I den största studien bedömdes 19/69 (28 %) patienter inte svara på behandlingen. USA:s myndigheter har krävt uppföljande studier av företaget angående detta.

Även 16 beskrivningar om enskilda patienter behandlade med läkemedlet påträffades.

Slutsats

Kunskapen om effekt av behandling med Strensiq hos barn och unga, inklusive långtidseffekter för de allvarligaste formerna som diagnosticerats under den första levnadsmånaden, är kvarvarande osäker. En viss andel patienter förefaller inte ha effekt av läkemedlet. Informationen i fass, som svenska läkare använder inför förskrivning av läkemedel, kan vara ofullständig vad gäller biverkningar av Strensiq. Vetenskapligt underlag utgör en viktig del i den svenska prioriteringsmodellen och det bedöms inte ha ändrats på något avgörande sätt.

Medicinsk faktaruta om hypofosfatasi och behandling med asfotas alfa

Hypofosfatasi (HPP) är en ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer i ALPL-genen, där mer än 400 mutationer har identifierats. Genen kodar för enzymet icke-vävnadsspecifikt alkaliskt fosfatas (TNSALP) och mutationer leder till nedsatt produktion eller avsaknad av normalt TNSALP. Det påverkar i sin tur mineraliseringen av skelett och tänder.

Den svåra formen av HPP ärvs autosomalt recessivt och är ovanlig. Incidensen uppskattas till ca 1/100 000 födslar vilket motsvarar 1 barn per år i Sverige. Moderata former, där enzymet inte saknas helt, är sannolikt vanligare och kan ärvas både recessivt och dominant.

HPP klassificeras utifrån ålder vid symtomdebut och förekomst av skelettsymtom enligt följande: benign prenatal, perinatal, infantil, barn <18 år, vuxen (adult) och odonto-HPP (enbart tandproblem). De svåra formerna utgörs av perinatal och infantil HPP. Foster med svår HPP kan dö in utero. De extrema ändarna av det kliniska spektrumet – perinatal letal och odonto-HPP – är de genetiskt mest homogena formerna.

Tidig symtomdebut (perinatal eller infantil sjukdom) innebär ett svårare förlopp med hög mortalitet. Symptomen är skelettmissbildningar, frakturer, andningspåverkan sekundärt till thoraxdeformitet eller tracheobronchomalaci (TBM), craniosynostos samt elektrolytrubbningar. Mild HPP debuterar senare och utmärks av lågt ALP och mer ospecifika kliniska tecken. Incidensen för hos HPP hos vuxna beräknas vara mångfaldigt högre men är ofullständigt känd.

Asfotas alfa (AA), Strensiq® är ett molekylärbiologiskt tillverkat enzym som godkändes år 2015 som ett särläkemedel. Det innebär att randomiserade kontrollerade studier ej behövts för godkännande utan historiska kontroller har åberopats. Indikationen är långtids-behandling med enzymersättning hos patienter med HPP vars första symtom visat sig före 18 års ålder för att behandla sjukdomens benmanifestationer.

Läkemedlet ges med subkutan injektion 3-6 gånger i veckan och behandlingen förväntas behöva fortgå hela livet. Det råder viss osäkerhet kring effekten av läkemedlet. Det finns i dagsläget inget alternativ till asfotas alfa förutom symtomatisk behandling.

1 Kliniska effekter

1.1 Bakgrund

Hypofosfatasi (HPP) är en ovanlig ärftlig sjukdom som tidigare enbart behandlats symtomatiskt. Sedan 2015 finns läkemedlet asfotase alfa (AA), inregistrerat som Strensiq®. AA är avsett för långtidsbehandling med enzymersättning hos patienter med hypofosfatasi. Indikationen är debut av symtom före 18 års ålder för att behandla sjukdomens benmanifestationer.

Med anledning av det osäkra kunskapsläget kring läkemedlets effekter och den höga kostnadsnivån har det bedömts falla utanför de riktlinjer som gäller [1]. NT-rådets rekommendation till regionerna är därför att inte använda läkemedlet [2]. Det kan dock inte uteslutas att det tillkommit nya studier under den senaste tiden som påverkar kunskapsläget.

Syfte

Syftet med rapporten var att uppdatera kunskapsläget kring effekt av behandling med AA vid HPP.

1.2 Metod

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- **Population** Individer som diagnosticerats med olika former av HPP före 18 års ålder.
- **Intervention** Asfotase alfa
- **Comparison** Ingen behandling
- **Outcome** Mortalitet, tillväxt, smärta, benmineralisering, livskvalitet.

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2022-12-01 i MEDLINE, Embase, och Web of Science med bakre tidsbegränsning 2000-01-01. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Inklusionskriterier

- Publikationer som rapporterat kring effekter av asfotas alfa hos individer <18 år med HPP.
- Endast publikationer från 2019-01-01 och framåt var aktuella för inklusion. Datum valdes för att säkert överlappa senaste sökdatum som TLV:s rapport baseras på [1], men exakt vilket datum det rörde sig om kunde inte utläsas i rapporten.
- Ingen begränsning vad gäller design av primärstudier.
- Fallrapporter och brev till redaktören accepterades om de hade ett substantiellt innehåll.
- Endast publikationer på engelska.

Exklusionskriterier

- Översikter, systematiska översikter, kommentarer och abstracts till konferenser.
- Studien påträffas återkallad med registrering i Retraction Watch Database [3].

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare (LB, LO), oberoende av varandra och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende relevansbedömning och eventuella kvarvarande oenigheter löstes sedan genom diskussion och i konsensus. Korsreferenser har inte aktivt eftersökts. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Extraktion av data

Relevanta data extraherades och tabellerades av en författare (LB), vilket kontrollerades av en annan (LO).

Bedömning avseende risk för systematiska fel

Risk för bias i de ingående studierna bedömdes av två oberoende granskare (LB, AS) var för sig utifrån instrumentet MINORS [4]. Detta instrument ger en beskrivning av åtta grundläggande metodologiska egenskaper hos en studie och utfallet redovisas i en tabell. Eventuella skiljaktigheter löstes i konsensus.

Statistisk granskning

Det statistiska innehållet i inkluderade studier har granskats och rapporteras av statistiker (RK).

Intressekonflikter

Data avseende intressekonflikter och information om studiefinansiering såsom det rapporteras i de inkluderade studierna av författarna själva har extraherats och redovisas samlat. Inga andra källor angående intressekonflikter än författarnas egen rapportering har eftersökts.

Analys

En sammanställning av extraherade data planerades vid projektstart.

Pågående studier

Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO [5].
Pågående primärstudier eftersöktes i databaserna Clinicaltrials.gov [6] och ISRCTN [7].

1.3 Resultat

Primärstudier

Under sökperioden från 2019-01-01 fram till 2022-12-01 påträffades 174 unika publikationer i de utvalda databaserna, varav totalt 127 exkluderades på titel- och abstraktnivå varefter 47 lästes i fulltext. Fyra studier och 16 fallrapporter inkluderades slutligen (Figure 1). Ingen av de fyra studierna återfinns i Retraction Watch Database, senast kontrollerat 2023-03-06. De 29 publikationer som exkluderades på fulltextnivå redovisas i Bilaga 2.

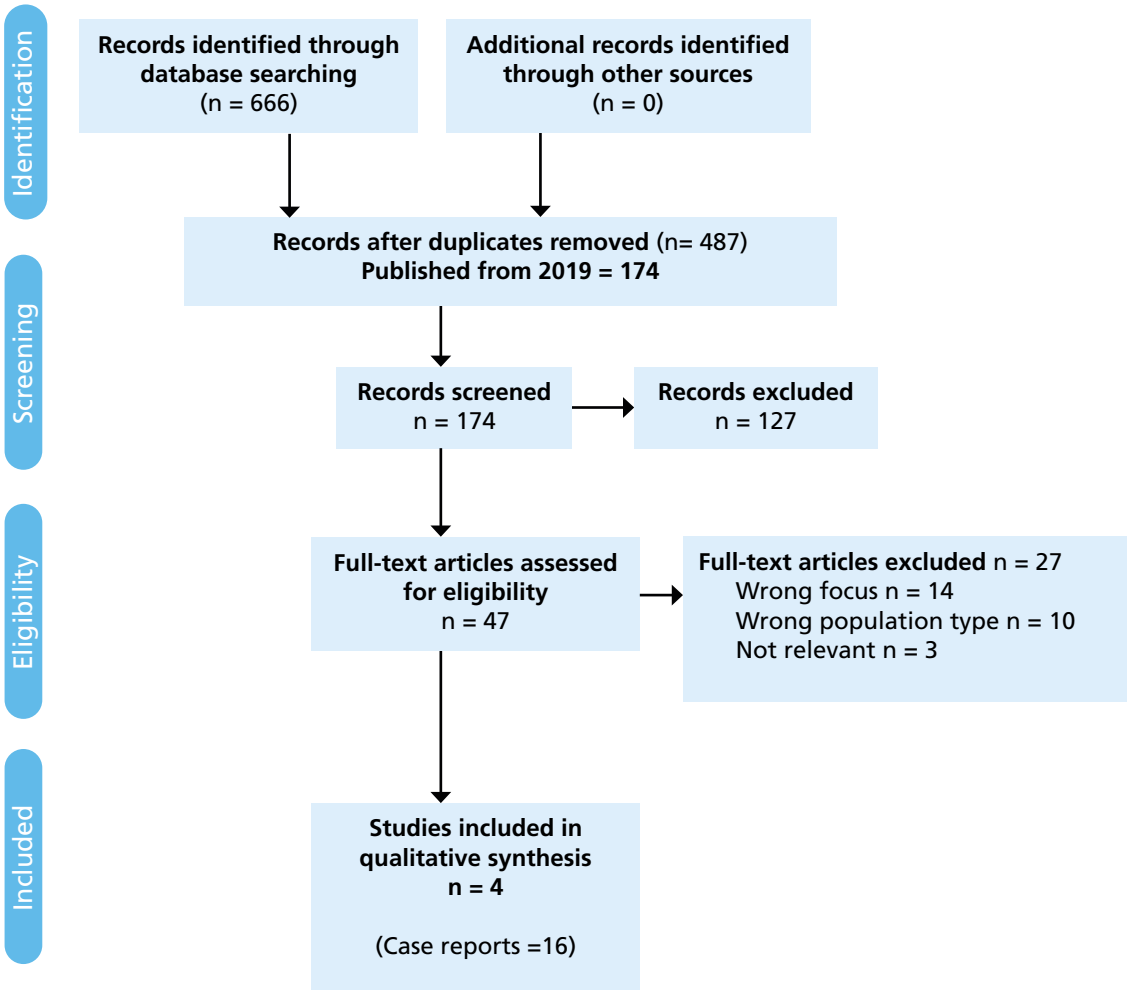


Figure 1. Study Flow Chart

Basala karaktäristika för de fyra inkluderade studierna redovisas i Table 1. Endast två av dessa är nytillkomna jämfört med rapporten från TLV, dvs studien av Sugiyama, publicerad 2022 [8] och 7-årsuppföljning av en studie av Whyte et al publicerad 2019 [9].

Table 1 Basic characteristics of the included studies (n=4)

Author, year, country NTC	Study design	N	Population	Intervention	Main Findings
Sugiyama, 2022, Japan	Observational, retrospective	10	Pediatric-onset HPP from one center. 1 perinatal, 2 benign, 7 mild.	Treatment with AA was initiated in all patients <18 years.	All patients showed improvements in clinical symptoms after AA treatment, eg increase in height, pain alleviation, fatigue alleviation etc. All patients experienced injection site reaction and some had lipohypertrophy and lipoatrophy.
Hofmann CE, 2019, Germany NCT01176266	Observational multi-center, multi-national	69	≤5 years with signs or symptoms before 6 months, documented diagnosis of HPP. Genetic diagnosis not required. 57 patients included in the per-protocol population	AA 2 mg/kg three times/week or 1 mg/kg six times/week	**Effect:** 50 patients were considered responders. At 6 months; RGI-C Score +2 (-1.7; 3.0) P<0.0001. At 1 year; RGI-C Score +2.0 (-2.3; 3.0) P<0.0001. **Adverse events:** ≥20% reported TEAE, most were mild or moderate. 1/69 had anaphylactoid reaction, 1/69 drug hypersensitivity
Kishnani, 2019, USA NCT01163149	Observational, after six-month randomized open label exposure to AA, multinational study	6	19 patients were randomised, **6 were between 13 and 18 years;** 3 in the intervention group and 3 in the control group. Pre-established HPP diagnosis was required. Preplanned analysis for a subpopulation of patients <18 yrs.	6-month primary treatment period and a 4.5-year extension. Participants randomised to AA 0.3 mg/kg/d s.c. (n = 7), AA 0.5 mg/kg/d SC (n = 6), or no treatment (control; n = 6) for 6 months.	**Effect:** In adolescents, reductions in plasma PLP and PPi from Baseline to Month 6 were not significant (P > 0.05) between the combined asfotase alfa group (n = 3) and the control group (n = 3). **Adverse events:** All patients experienced at least 1 treatment-emergent AE. Most common was erythema (13/19) 68% Two patients experienced hypersensitivity injection-associated reaction.
Whyte, 2019, USA NCT00744042	Observational, multinational	11	7 year- follow-up of children aged 3 or younger with life-threatening perinatal or infantil hypophosphatasia.	6-month treatment period and then extension phase.	**Effect:** Skeletal healing was sustained over 7 years of treatment, evaluated by Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scale. Weight improved within normal range from year 3 to study end. **Adverse events:** All 11 patients had at least one TEAE. Most common were pyrexia 8 (73%), upper respiratory tract infection 8 (73%), craniosynostosis 7 (64%), pneumonia 7 (64%). Serious AE occurred in 3 (27%) patients (severe chronic hepatitis; moderate immediate post-injection reaction; and severe craniosynostosis with severe conductive deafness).

Studien av Kishnani et al [10] är den enda av de fyra påträffade studierna som innefattar en första randomiserad fas. Totalt 19 deltagare, varav sex (n=6) var mellan 13 till 18 år, randomiserades initialt till AA med två olika doseringar, eller till ingen behandling i kontrollgruppen. Allokering till respektive grupp omfattade dock endast en tidsrymd av 6 månader och därefter fick alla deltagare AA i samma dos. Den nu aktuella publikationen är en femårsuppföljning och är därmed en enarmad observationsstudie. Fem av 19 patienter fullföljde inte studien. Vi har inte kunnat läsa ut någon specifik klinisk behandlingseffekt för åldersgruppen 13-18 år, utan endast avseende lab-data (se nedan).

Angående den första delen av studien var det primära utfallsmåttet för att utvärdera behandlingseffekten efter 6 månader laboratoriedata för PLP (pyroxidal 5´-phosphate) och PPi (inorganic pyrophosphate). En särskild subgruppsanalys var planerad för deltagare under 18 år. För subgruppen individer 13-16 år (AA=3 och kontrollgrupp=3) påvisades ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid 6 månader.

Ytterligare tre observationsstudier identifierades (Table 1). Hofmann et al [11] är den största observationsstudien hittills och baseras på 69 patienter ≤5 år med symtomdebut av HPP före 6 månaders ålder från 22 kliniker i 12 länder. Medianålder vid inklusion i studien var 16 månader (range 0,02-72). Patienterna inkluderades under 2010-2016, 12 föll ifrån och per protokoll-analys baseras på 57 deltagare. Mediantiden för behandling var 2 år och 4 månader och i studien behandlades 14 (20 %) patienter under mer än 3 år.

Primärt utfallsmått var radiologiska fynd utvärderat enligt ”Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Scale”. En signifikant förbättring påvisades efter 6 månaders behandling och för 40/69 (58 %) bedömdes att de då svarat på behandlingen. Sex (9 %) patienter bedömdes ha högsta poäng på RGI-C skalan, vilket motsvarar fullständig eller nästan fullständig utläkning av HPP-relaterade skelettmanifestationer. Radiologer som bedömde bilderna beskrivs ha varit blindade för annan patientinformation.

Studien innehåller ett flertal oklarheter. Studiepopulationen beskrivs ha uppgått till 69 patienter men en patient rapporteras inte ha fått behandling med AA. Effekt och biverkningar borde därför ha rapporterats för 68 patienter. Två patienter beskrivs ha fått en felaktig dos, den ena dubbelt så hög och den andra 50 % för mycket men det saknas information om hur länge detta pågick. Det anges också att 17/69 (25 %) av patienterna fick en ***ökad eller sänkt*** dos av olika skäl men det saknas närmare uppgifter om exakt hur många det rörde sig om som fick ökad respektive sänkt dos.

Nästa studie var en 7-årsuppföljning av Whyte et al avseende 11 patienter som var 3 år eller yngre när de rekryterades under 2008-09 från tio olika sjukhus i USA, Storbritannien, Canada och Förenade arabemiraten med livshotande perinatal eller infantil form av HPP [9]. En patient drog tillbaka sitt deltagande efter en dag på grund av infusionsrelaterade biverkningar (alla fick en infusion i.v. innan de subkutana injektioner påbörjades). En patient avled av pneumoni och sepsis efter 7 månaders behandling. Mediantid för behandling var 6,6 år (1 dag - 7,5 år). Totalt 9 patienter fullföljde 6 års behandling och fyra rapporterades ha behandlats med AA i mer än 7 år. RGI-C användes för utvärdering och visade en bättre skelettmineralisering.

Slutligen påträffades en retrospektiv journalstudie om 10 patienter som behandlats vid ett center i Japan [8]. De flesta förefaller ha haft mild sjukdom då två fall av benign prenatal typ och 7 fall av mild infantil typ beskrivs. För samtliga patienter rapporteras om symtomlindring med AA med minskad smärta och trötthet, ökad längdtillväxt och bättre gångförmåga. En patient hade den perinatala formen av HPP. Redan under fosterstadiet noterades kortare extremiteter och patienten föddes med svår respiratorisk insufficiens. Direkt efter födseln noterades lågt ALP och behandling med AA initierades dag 0. Vid två års ålder behöver patienten fortsatt andningsstöd nattetid, är -5 SD i längdtillväxt och kan dra sig själv upp till stående.

Fallrapporter

Totalt påträffades 16 fallrapporter, varav åtta som beskrivs som perinatala fall av HPP [12-19]. Två fall handlar om benign prenatal HPP [20, 21] och sex fallrapporter beskriver vad som tolkas vara den infantila formen av HPP [22-27]. Fallrapporterna finns summerade i Bilaga 3. Fallrapporterna baseras på patienter behandlade i Japan i sex (38 %) fall, tre i USA, två i Turkiet, och en vardera var från Brasilien, Danmark, Italien, Kanada och Österrike.

Positiva effekter av AA rapporterades i 11 (69 %) fall, medan tre (19 %) fallrapporter beskriver patienternas tillstånd vid seponering av AA [16, 17, 25].

I de åtta fallrapporterna om den perinatala formen av HPP inleds behandlingen med AA i de flesta fall under barnets första levnadsmånad. Två av dessa barn avled inom kort tid [18, 19]. För tre barn beskrivs en positiv effekt, varav två hade mycket god effekt [13, 15] och ett barn där effekten förefaller ha varit måttlig [14]. De två övriga fallrapporterna beskriver dels ett barn som inte hade fått AA såsom planerat under en längre tid [17], och dels ett barn som fick göra ett kortvarigt uppehåll i behandlingen med AA för ECMO-behandling [16]. I en fallrapport beskrivs svåra symtom direkt efter födseln med bland annat respiratorisk insufficiens, och behandling med AA om påbörjades först vid 5 års ålder [12].

Biverkningar

I studien av Hoffman [11] rapporterades att 13/69 (19 %) patienter drabbades av kronisk hepatit, i form av 22 episoder med mild eller måttlig karaktär. Vidare beskrevs 11 allvarliga biverkningar men det går inte helt att läsa ut hur många patienter som drabbades av dessa. Nio (13 %) patienter dog under behandlingstiden, de flesta av HPP-relaterade komplikationer medan ett dödsfall bedömdes orsakat av pneumoni relaterat till behandling med AA.

I studien av Whyte [9] rapporterades att alla deltagare hade drabbats av minst en behandlingsrelaterad biverkan. För tre patienter (27 %) rapporterades allvarliga biverkningar (svår kronisk hepatit 1/11 (9 %), en måttlig men omedelbar reaktion på injektion samt ett fall med svår kraniosynostos med dövhet). Det är inte helt klarlagt om hepatiten är relaterad till behandlingen med AA.

Anafylaktiska reaktioner summerades i studierna men beskrevs också i en fallrapport [26]. Den aktuella patienten genomgick ett de-sensitiseringsprotokoll. Vi kontaktade författarna som meddelade (2023-01-19) att hittills hade det räckt med denna enda behandling och deras patient fortsatte med AA.

Toleransutveckling

I två av studierna med längre uppföljning [11, 28] beskrevs att (60/68) 88 % respektive (8/10) 80 % av patienterna utvecklat antikroppar mot AA, samt att (40/68) 67 % respektive (5/10) 50 % testade positivt för neutraliserande antikroppar (Nab) men att inga dosjusteringar behövt göras.

En fallrapport beskriver ett fall där dosen på AA måst höjas trefaldigt för att få effekt men författarna presenterade inga analyser på antikroppar [23]. Därtill har Martos-Moreno och medarbetare i ett mötesabstrakt [29], som också nämns av Hofmann et al [11], beskrivit att antikroppar hos en patient neutraliserade effekten av läkemedlet. De beskriver också ett protokoll för att immunadsorbera bort dessa genom att under en månad behandla med immunabsorption medelst plasmafiltrering med Therasorb och 4 doser av rituximab. Därefter kunde behandlingen med AA återupptas men uppföljningen efter detta varade endast i 6 månader. Vi har kontaktat författaren för att få veta om behandlingen måste upprepas, och i så fall hur ofta, men vi har inte fått något svar.

Effekter av seponering av asfotas alfa

En fallrapport, i form av ett brev till redaktören, beskriver hur patienterna blir sämre när asfotas alfa sätts ut och bättre när behandlingen återupptas [25]. I detta specifika fall återges hur en flicka i studien rapporterad av Hoffman et al [11] hade avlidit på grund av att hon inte fått tillgång till asfotas alfa i sitt hemland efter att studien avslutats. En annan fallserie av samma författare 2022 [30] betonar vikten av kontinuerlig behandling för att undvika försämring, men gruppen som beskriv i detta fall handlar om vuxna patienter.

Bedömning avseende risk för bias

Avsaknad av kontrollgrupp i samtliga studier innebär att confounders inte kan uteslutas och per definition bedöms studierna ha hög risk för bias (systematiska fel). Andra grundläggande egenskaper i studierna har bedömts och redovisas i Table 2.

Table 2 Assessment of included studies using MINORS

	Clearly stated aim	Inclusion of consecutive patients	Prospective data collection	Appropriate study end-points	Unbiased assessment of endpoints	Appropriate follow-up period	Loss to follow-up <5%	Prospective calculation of study size
Sugiyama, 2022	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No
Hofmann, 2019	Yes	No	Yes	Yes	Yes/No*	Yes/No**	No	No
Kishnani, 2019	Yes	No	Yes	Yes	Yes/No*	Yes	No	No
Whyte, 2019	Yes	No	Yes	Yes	Yes/No*	Yes/No**	No	No

*Assessment of radiological examinations and laboratory test results may have been blinded, no information for other outcomes
**Other outcomes

Intressekonflikter

Tre av fyra studier var finansierade av Alexion Pharmaceuticals Inc och 4/16 fallrapporter hade författare som redovisade intressekonflikter visavi företaget. En sammanställning finns i Bilaga 4.

Statistisk granskning

I både studien av Hofmann [11] och av Kishnani [10] imputerades saknade värden med det sista observerade värdet för den enskilde patienten. Om enbart baslinjevärdet fanns att tillgå utgick man från antagandet att ingen förändring ägt rum. Denna form av imputering fungerar endast när man inte förväntar sig se någon skillnad över tid. Det är inte fallet i dessa studier där just förändring är vad som studeras.

Studien av Hofmann har problem med inkonsekvent och otydlig rapportering. ”Table 1” och ”Table 3” överensstämmer inte i alla lägen, där minimum och maximum borde korrespondera om man slår ihop grupperna i ”Table 3” och jämför med ”Table 1”, t.ex. ”Age at enrollment” som har maximum 72,2 i ”Table 1” men endast 71,4 och 71,7 i ”Table 3”.

Som nämnts tidigare beskrivs att ”full analysis population” i Hofmann består av alla patienter som mottagit ≥1 dos av AA men det framkommer också att en patient inte fick någon dos av AA och därmed inte borde räknas med i analyserna, men gör det ändå. Det är även oklart hur många patienter som exkluderats i per-protokoll-populationen. Det sägs vara 12 stycken, vilket överensstämmer med antalet (57 istället för 69), men i förklaringarna till exklusion summeras det till 15. Ett överlapp mellan två förklaringar beskrivs men leder till 14 stycken, dvs. 2 fler än rapporterat.

I både studien av Hofmann och av Whyte [9] beskrivs i texten hur resultat mellan ”full analysis” och per-protokoll-populationen liknar varandra, men ingen data eller resultat som styrker detta redovisas. Dessa jämförelser borde antingen skrivas ut i texten, ges i tabell eller i appendix, så att läsaren själv kan avgöra hur lika de faktiskt är.

I Whyte beskrivs hur ”full analysis” och per-protokoll-populationen (7 av 11 (64 %)) var lika vid 6 månader och därför väljer de att endast presentera resultatet för fullanalys-population efter 6-7 år med behandling med AA, utan att förklara varför de drar den slutsatsen.

Enligt beskrivning i studierna av både Hofmann och Whyte har tre oberoende barnradiologer mätt RGI-C score för var patient, vid vart tillfälle, och medelvärdet av dessa mått har använts. Det ges ingen beskrivning huruvida dessa tre radiologer har gett liknande/samma svar. Vidare rör det sig om en ordinal variabel och då brukar ej medelvärde rekommenderas.

Både Hofmann och Kishnani skriver att de inte justerat för multiplicitet, dvs. den ökade risken att få falska positiva resultat då flera test utförs, medan Whyte inte ens nämner detta.

Hofmann, Whyte och Kishnani använder alla samma typ av grafer. Läsaren kan dock endast se hur medianen varierat över tid, men inte hur mycket mätvärdena varierar vid varje tidpunkt. Låddiagram (boxplot) hade varit ett bättre alternativ för att visa skillnader visuellt mellan tidpunkter.

Scott Moseley, medförfattare i de tre studierna av Hofmann, Whyte och Kishnani, är en erfaren biostatistiker anställd av Alexion, dvs. det har funnits statistisk kompetens att tillgå vid analys och rapportering. De tillkortakommanden som beskrivs ovan ter sig därför desto märkligare.

Sammanlagd bedömning

Study	N	Follow-up	Difference in outcome	RoB[a]	CoI[c]
Whyte	4	7 years	NA[a]	High	Yes [c]
Kishnani	6	5 years	NA[a]	High	Yes [c]
Hofmann	69	Median 2.3 years (0.02-5.8)	NA[a]	High	Yes [c]
Sugiyama	10	NR	NA[a]	High	No

a) not applicable, no control group **b)** Risk of Bias c) Conflict of Interest disclosed by authors

Pågående studier

Ingen pågående systematisk översikt av relevans påträffades i PROSPERO.

Ingen pågående randomiserad studie med AA påträffades i clinicaltrials.gov. Däremot noterades "A Prospective Observational Sub-Study of the Global Hypophosphatasia Registry to Describe the Potential Risk of Immune-Mediated Loss of Pharmacological Effect of Asfotase Alfa in Participants With Hypophosphatasia" (NCT05234567) [31]. Studien är ett krav på tillverkaren från FDA att inkomma med mer data kring immunmedierad nedsatt effekt av läkemedlet (se även diskussion om toleransutveckling på s. 18)

Ytterligare en prospektiv studie finns planerad i Frankrike "Prospective, Longitudinal, Observational Registry of Adult Patients With Hypophosphatasia" (NCT05596539) [32], men den riktar sig till vuxna patienter. Vi har skrivit till ansvarige dr Roux för att få en uppdatering om hur många som har rekryterats etc, men inte fått något svar ännu.

1.4 Diskussion

I denna genomgång av litteraturen från och med 2019 om behandling med asfotas alfa vid HPP diagnosticerat upp till 18 års ålder påträffades fyra observationsstudier utan kontrollgrupp. Den enda studie som tillkommit sedan TLV:s rapport [1] är en 7-årsuppföljning baserad på initialt 11 patienter [28], samt en retrospektiv journalgenomgång av 10 patienter [8]. Samtliga fyra publikationer bedöms ha hög risk för bias vad gäller utvärdering av behandlingseffekten av AA.

Vidare har 16 fallrapporter tillkommit under en kort tid. Evidensvärdet av fallrapporter är lågt, både publikationsbias och intressekonflikter är svårvärderade. Knappt hälften rör patienter som påbörjat behandling med AA inom den första levnadsmånaden.

För förskrivning av läkemedel inom Sverige finns biverkningar beskrivna i Fass, dvs den svenska översättningen av det SPC som godkänts av EMA. Av intresse är att ett par av studierna anger kronisk hepatit som en allvarlig alternativt vanlig biverkan. Det noteras att denna information inte finns med under beskrivning av biverkningar i Fass. Vad gäller SPC för USA (FDA) och Australien nämns kronisk hepatit i sektioner som listar mindre allvarliga ”Adverse Events” som noterats i de kliniska studierna [33]. Även i ett dokument från Mayo-kliniken, USA beskrivs mörk urin och gula ögon [34]. I dokument från EMA, som sammanfattar tolkningen av informationen som ligger till grund godkännandet av asfotas alfa 2015, nämns ett (1) fall av hepatit, men det bedöms inte röra sig om en biverkan av läkemedlet [35].

Det kan vara så att SPC godkända av EMA baseras på en annan hållning än vad myndigheterna i t ex USA och Australien ger uttryck för. Kortfattat framstår EMA:s princip att biverkningar ska beskrivas återhållsamt och att ovanliga (och möjligen också sådana där kausalitet är logiskt svårtolkat) inte bör tas upp, så att de inte leder till att en medicin inte används när den skulle göra stor nytta för patienten. FDA intar en nästan omvänd position; patient och behandlande läkare skall upplysas om så mycket som möjligt för att kunna göra ett informerat val. Både USA:s och Australiens SPC noterar att avsaknad av randomiserade studier med kontrollgrupper gör det vanskligt att avgöra vad som verkligen kan tillskrivas preparatet.

Emellertid rapporteras i studien publicerad 2019 av Hofman et al [11] 22 händelser med kronisk hepatit i 13/69 (19 %) patienter. Sjukdomsförloppen beskrivs som milt eller måttligt svåra. Denna information fanns inte tillgänglig när AA inregistrerades men det är oklart varför den inte uppmärksammats senare i samband med publikationen år 2019, exempelvis av EMA. En av fallrapporterna från Phoenix, Arizona lyfter specifikt fram risken för hepatit [23].

Produktresumén (SPC) från USA och Australien diskuterar också kraniosynostos i större utsträckning än Fass. Kraniosynostos tas upp i Fass på följande sätt: ”Det finns inte tillräckligt med data för att kunna fastställa ett orsakssamband mellan exponering för Strensiq och progression av kraniosynostos.”

Det är ett oroande tecken när patienten bildar neutraliserande antikroppar mot ett läkemedel, vilket kan leda till att dess farmakologiska verkan klingar av. Det kan medföra behov av högre doser och därmed ökande kostnader, eller än värre, att effekten helt försvinner. Utredning av dessa immunologiska problem för asfotas alfa är under utredning påbjuden av FDA, USA:s regulatoriska verk. Företaget Alexion utför nu därför två kliniska studier för att bedöma hur vanligt problemet är, hur snart de uppstår och om problemen kan förebyggas [36]. Den första studien ska baseras på 30 patienter varav minst 15 ska

vara av den perinatal/infantila formen av HPP och minst 10 ska vara AA-naiva vid inklusion i studien med syfte att studera riskerna för immunmedierad förlust av den farmakologiska effekten av AA. Interimistiska rapporter ska inkomma årligen från 2023 och slutgiltig rapport finnas tillgänglig 2029.

Dylika problem är välkända från andra tillstånd där proteiner (enzymer eller faktorer) injiceras lång tid och diverse protokoll för att kunna fortsätta med behandlingen har beskrivits. Dessa behandlingar för att förhindra bildandet av neutraliserande antikroppar är i princip immunosuppressiva. Detta innebär ett extra aber då HPP-patienter inte annars har ett nedsatt immunförsvar. Den slutgiltiga rapporten kring detta från tillverkaren ska rapporteras senast 2028 och inkludera data på åtta patienter [36].

Texten i Fass uppmärksammar denna problematik en aning tvetydigt: ”I kliniska prövningar har utveckling av antikroppar inte visats påverka klinisk effekt eller säkerhet (se avsnitt Farmakokinetik (ref)). *Data från fall efter godkännandet för försäljning tyder på att utveckling av antikroppar kan påverka klinisk effekt”* (vår kursivering). Det framgår inte närmare hur omfattande dessa data är. Vi utgår från att EMA (som godkänt texten som är översatt till svenska i Fass) är införstådd med FDA:s oro i detta sammanhang. Det förtjänar dock att påpekas att en sådan utveckling, där läkemedlet inte längre har effekt, inte gagnar vare sig patient, anhöriga eller samhälle. Det är oklart om TLV har tagit med denna utveckling i sina hälsoekonomiska uppskattningar. Det finns därför all anledning att denna information delas.

Ersättningsbehandling med AA kan förväntas bli livslång likt andra ersättningsbehandlingar. Av tillgängliga studier och fallrapporter är det svårt att få en klar uppfattning om vad seponering av läkemedlet kan innebära för patienterna men det vore inte orimligt att göra en ex juvantibusprövning och sätta ut medlet vid vuxen ålder för att få en uppfattning om hur pass stort beroendet är efter att tillväxten är färdig.

Emellertid finns det ett bortfall av patienter i alla tillgängliga studier. Eftersom patienter inte behöver ge en förklaring varför de avbryter sitt studiedeltagande finns det inte alltid specifika skäl angivna för detta. Därtill har en del bortfall från långtidsbedömning orsakats av att patienter inte följt protokollet eller orsakats av biverkningar. I studien av Whyte et al [9] rapporterats om 4 patienter som behandlats i minst 7 år. Det är ett tunt underlag för att dra några slutsatser.

Då HPP är en ärftlig sjukdom orsakad av kända mutationer i en specifik gen är det ett rimligt krav att diagnosen ska säkerställs genom en genetisk utredning. Det har också framförts av initierad forskare inom området [37]. En fallrapport beskriver en patient som misstogs för att ha osteogenesis imperfecta och diagnosen HPP blev fördröjd [38]. Det bör dock noteras att en genetisk fastställd diagnos inte är ett krav enligt indikationstexten i Fass. För en detaljerad och up-to date sammanställning av HPP:s genetik, se Mornet et al [33] med referenser.

I likhet med för andra läkemedel är en utvidgning av indikationerna att förvänta. Givet regelverket för särläkemedel, som asfotas alfa, är studierna för att få ny indikationer godkända inte lika krävande som för traditionella preparat. Incidensen av de mildare formerna av HPP är inte kända men de kan förväntas vara vanligare än de svåra formerna. Det vore därför inte förvånande om indikationerna småningom vidgas till att omfatta även patienter som troligen debuterar med lättare symtom i vuxen ålder. En studie i Storbritannien förefaller ha börjat kartlägga denna grupp 2019 ”Health Burden of Hypophosphatasia” (NCT02751801) [39].

1.5 Kunskapsluckor

- Det saknas kunskap om effekt av AA från randomiserade studier.
- Det saknas kunskap om effekt av AA för de olika formerna av HPP
- Det saknas kunskap om effekt av AA för den svåraste perinatala formen av HPP.
- Det saknas data från konsekutiva och opartiska observationsstudier angående behandling med AA.
- Det saknas data om toleransutveckling av läkemedlet och eventuell avtagande effekt.
- I avsaknad av kontrollgrupp är det svårt att bedöma vad som utgörs av biverkningar. Det saknas kunskap om mindre frekventa biverkningar.
- Det saknas kunskap om kliniska utfallsmått i relation till dos (utöver farmakokinetiska studier), dvs det saknas studier som undersöker om t ex lägre doser etc kan vara tillräckliga.

1.6 Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Strensiq (asfotas alfa) 2021 [cited 2023 March 08]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.87d7969177a1a94f16d4ad/1613498807170/bed210125_strensiq.pdf.

2. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. Strensiq (asofatas alfa) vid hypofosfatasi NT-rådets yttrande till regionerna 2021-03-31 2021 [cited 2023 February 20]. Available from: https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c80d06/1617191966910/Strensiq-(asfotas%20alfa)-210331.pdf.

3. Retraction Watch Database 2023 [cited 2023 March, 21]. Available from: http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?

4. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. ANZ J Surg 2003; 73: 712-6. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x

5. International prospective register of systematic reviews 2023 [cited 2023 March, 21]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/.

6. ClinicalTrials.gov: U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 March, 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/.

7. International Standard Randomised Controlled Trial Number: World Health Organization; 2023 [cited 2023 March, 21]. Available from: https://isrctn.com.

8. Sugiyama Y, Watanabe T, Tajika M, Matsuhashi T, Shimura M, Fushimi T, et al. A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis 2022; 17: 78. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02230-y

9. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 93-105.

10. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. Bone 2019; 121: 149-62. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.12.011

11. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Hogler W, Nakayama H, Bishop N, et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 2735-47. doi:https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-02335

12. Chida-Naomiya R, Shimura M, Nagao R, Kumada A, Kawashima H. Hearing impairment improved after treatment with asfotase alfa in a case of perinatal hypophosphatasia. Mol Genet Metab Rep 2020; 24: 100612. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100612

13. Fujisawa Y, Kitaoka T, Ono H, Nakashima S, Ozono K, Ogata T. Case Report: Efficacy of Reduced Doses of Asfotase Alfa Replacement Therapy in an Infant With Hypophosphatasia Who Lacked Severe Clinical Symptoms. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 590455. doi:https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.590455

14. Hacihamdioglu B, Ozgurhan G, Pereira C, Tepeli E, Acar G, Comert S. A Case of the Perinatal Form Hypophosphatasia Caused by a Novel Large Duplication of the ALPL Gene and Report of One Year Follow-up with Enzyme Replacement Therapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2019; 11: 306-10. doi:https://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0217

15. Kitoh H, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, et al. Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the ALPL gene, the most common variant in Japanese populations. Bone Rep 2022; 17: 101626. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101626

16. Krishnan N, Dunbar N. Management of perinatal HPP during critical illness/ECMO. J Pediatr Endocrinol Metab 2022; 35: 115-9. doi:https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0187

17. Ogawa E, Shimura K, Yoshihashi H, Miyama S. Status Epilepticus due to Asfotase Alfa Interruption in Perinatal Severe Hypophosphatasia. Pediatr Neurol 2022; 130: 4-6. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.009

18. Raimann A, Haberler C, Patsch J, Ertl D-A, Sadeghi K, Freilinger M, et al. Lethal Encephalopathy in an Infant with Hypophosphatasia despite Enzyme Replacement Therapy. Horm Res Paediatr 2021; 94: 390-8. doi:https://dx.doi.org/10.1159/000520341

19. Sankaran D, Chandrasekharan PK, Rawat M. Perinatal Hypophosphatasia in a Premature Infant. AJP Rep 2020; 10: E139-E47. doi:10.1055/s-0040-1709512

20. Kato H, Hidaka N, Koga M, Kinoshita Y, Makita N, Nangaku M, et al. Radiological evaluation of pseudofracture after the administration of asfotase alfa in an adult with benign prenatal hypophosphatasia: A case report. Bone rep 2022; 16: 101163. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101163

21. Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Imagama S, Kitoh H. Asfotase alfa has a limited effect in improving the bowed limbs in perinatal benign hypophosphatasia: A case report. Clin Pediatr Endocrinol 2021; 30: 53-6. doi:https://dx.doi.org/10.1297/cpe.30.53

22. Çatlı G, Filibeli BE, Çelik H, El Ö, Dündar B. Asfotase Alfa Treatment in a 2-year-old Girl with Childhood Hypophosphatasia. J Pediatr Res 2022; 9: 192-6. doi:10.4274/jpr.galenos.2021.51333

23. Qubain L, Smith P, Vij N, Belthur M. Multidisciplinary Management of Infantile Hypophosphatasia Resulting in Radiographic and Clinical Improvement: A Case Report. Cureus 2022; 14: e25426. doi:https://dx.doi.org/10.7759/cureus.25426

24. Reis FS, Gomes DC, Arantes HP, Lazaretti-Castro M. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. Arch Endocrinol Metab 2021; 64: 623-9. doi:https://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000222

25. Rockman-Greenberg C. Letter to the Editor: "Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study". J Clin Endocrinol Metabol 2019; 104: 3146-7. doi:https://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-02413

26. Scudu S, Ghisu A, Costanzo G, Barca MP, Firinu D, Del Giacco S. Asfotase Alfa hypersensitivity: an outpatient 8-steps desensitization protocol. Immunol Res 2021; 69: 609-11. doi:10.1007/s12026-021-09232-1

27. Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. JIMD Rep 2021; 59: 10-5. doi:https://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12198

28. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 93-105. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30307-3

29. Martos-Moreno GA, Gonzalez-Vicent M, Sebastian E, Argente J. Successful immune tolerance induction in the first case of neutralizing antibody mediated loss of efficacy of asfotase alfa treatment in hypophosphatasia. Horm Res Paediatr 2018; 90: 61. doi:10.1159/000492307

30. Rockman-Greenberg C, Josse R, Francis M, Mhanni A. Impact of discontinuing 5 years of enzyme replacement treatment in a cohort of 6 adults with hypophosphatasia: A case series. Bone Rep 2022; 17: 101617. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101617

31. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Prospective Sub-Study of the Global Hypophosphatasia Registry: Clinicaltrials.gov; 2022 [cited 2023 February 20]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05234567?term=NCT05234567&draw=2&rank=1.

32. Roux C. Prospective, Longitudinal, Observational Registry of Adult Patients With Hypophosphatasia (REG-HYPO) (REG-HYPO): Clinicaltrials.gov; 2022 [cited 2023 February 20]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05596539?term=05596539&draw=2&rank=1.

33. U.S. Food & Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: U.S. Food & Drug Administration; 2015 [cited 2023 March 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125513s000lbl.pdf.

34. Mayo Clinic. Asfotase Alfa (Subcutaneous Route): Mayo Foundation for Medical Education and Research 2023 [cited 2023 March 1]. Available from: https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/asfotase-alfa-subcutaneous-route/side-effects/drg-20490763.

35. European Medicines Agency. Assessment report Strensiq. London, UK: European Medicines Agency, 2015.

36. Alexion Pharmaceuticals Inc. Supplement Approval 2020 [cited 2023 March 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2020/125513Orig1s018ltr.pdf.

37. Mornet E, Taillandier A, Domingues C, Dufour A, Benaloun E, Lavaud N, et al. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. Eur J Hum Genet 2021; 29: 289-99. doi:10.1038/s41431-020-00732-6

38. Papadopoulou A, Bountouvi E, Sideri V, Moutsatsou P, Skarakis NS, Doulgeraki A, et al. Parietal aplasia and hypophosphatasia in a child harboring a novel mutation in RUNX2 and a likely pathogenic variant in TNSALP. Bone 2021; 146: 115904. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.115904

39. Eastell R. Health Burden of Hypophosphatasia: Clinicaltrials.gov; 2019 [cited 2023 Feb 20]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02751801?term=NCT02751801&draw=2&rank=1.

2 Etiska och hälsoekonomiska aspekter

2.1 Bakgrund

Sjukdomen hypofosfatasi (HPP) är en ärftlig sjukdom som medför avsaknad av enzymet alkaliskt fosfatas. Symptom debuterar tidigt eller sent i livet. Vid tidig debut (perinatalt eller infantilt) blir förloppet svårare, och mortaliteten är mycket hög.

Läkemedlet Strensiq är ett rekombinant preparat som är framtaget för långtidsbehandling av HPP. Det kräver subcutana injektioner 3-6 gånger i veckan på lång sikt. Resultaten hittills sägs visa att personer med den perinatala eller infantila formen får förbättrad överlevnad medan personer med den juvenila formen får förbättrad längdtillväxt och skelettstruktur.

Preparatet godkändes för behandling i Europa 2015 och företaget lämnade in hälsoekonomiskt underlag i Sverige 2021 inom ramen för det nationella ordnat införande av nya läkemedel [1, 2]. Analysen baserades på en jämförelse mellan Strensiq i kombination med bästa understödjande vård och endast bästa understödjande vård. TLV bedömer dock att evidensunderlaget är svagt, då flertalet studier är ”enkelarmade och okontrollerade” . Enligt NT-Rådets yttrande till regionerna 2021 är tillförlitligheten i preparatens vetenskapliga dokumentation låg och användning av läkemedlet rekommenderas inte [3]. Långtidseffekter av behandlingen är osäkra och det råder även osäkerhet angående biverkningar.

TLV har prövat preparatet för inkludering i läkemedelsförsäkringen men bedömt att en QALY på mellan 10-12 mn kr är en oacceptabelt hög kostnad. Man understryker osäkerheten avseende långtidseffekter samt angående eventuella biverkningar.

2.2 Prioriteringsetisk bedömning

De svårare formerna av HPP medför en mycket allvarlig funktionsnedsättning hos barnet och därmed en kraftigt sänkt livskvalitet. Värdet av signifikant symptomminskning och en förlängd livstid med acceptabel livskvalitet (färre frakturer, mindre andningspåverkan, ingen njurpåverkan) får anses mycket högt, om det skulle bli resultatet av behandlingen.

Emellertid råder stor osäkerhet angående detta. Det bör vägas in att evidensen för effekt på längre sikt är svag. Osäkerhet kring eventuella biverkningar bör adderas till detta. Utifrån ett hälsoekonomiskt perspektiv bör de identifierade osäkerheterna innebära lägre betalningsvilja hos sjukvårdsplanerare [4]. Kostnaden är exceptionellt hög, och långt över vad som brukar anses etiskt försvarbart för nya läkemedel. Detta innebär att de tre tunga parametrar som enligt nationella prioriteringsmodellen ska vägas in i varje prioriteringsbeslut – patientnytta, evidens, kostnad – samtliga talar emot prioritering av detta preparat. Att frångå modellen skulle ge klartecken för läkemedelsbolagens prissättning där särläkemedel åsätts skyhöga priser.

Prioritering av nyfödda barn eller spädbarn med en så svår sjukdom som detta kan te sig självklar. Enligt den etiska intuitionen och regeln om räddning (Rule of Rescue) bör resursknapphet inte få stå i vägen för en möjlig hjälp till ett svårt sjukt barn och barnets föräldrar, om behandling finns. Det bör dock

betänkas att varje resurs har en alternativ användning och att prioritering av Strensiq innebär att andra ytterst angelägna insatser kan få stå tillbaka. De möjliga undanträngningseffekterna kan omfatta alltfler kliniska områden och uppstå även på längre sikt [5,6]. Detta sker pga. att särläkemedel ofta godkänns efter det initiala godkännandet för fler indikationer som kan avse större patientpopulationer eller icke-sällsynta sjukdomstillstånd utan någon justering i det initiala läkemedelspriset [6]. Fenomenet talar för stor försiktighet i prioriteringsarbetet samt i eventuella förhandlingar mellan sjukvårdssystemet och tillverkaren.

Prioriteringsmodellen avser att ge ett stöd för just dessa tunga beslut. Här talar modellen entydigt mot att preparatet används inom läkemedelssubventionen. Framtida möjliga prissänkningar samt nya och bättre studier kan komma att förändra läget. Det är också möjligt att prenatal diagnostik kan innebära att färre barn föds med denna sjukdom.

2.3 Referenser

[1] European Medicines Agency. (2015). Strensiq: EPAR – Product information [Accessed 26-01-2023 https://www.ema.europa.eu]

[2] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). (2021). Hälsoekonomisk bedömning av Strensiq (asfotas alfa) Diarienummer: 1963/2019 [Accessed 17-01-2023 https://www.tlv.se].

[3] NT-Rådet. (2021). Strensiq (asfotas alfa) vid hypofosfatasi 2021-03-31. [Accessed 17-01-2023 https://janusinfo.se/]

[4] Liliemark J, Befrits G, Sandman L, Gustavsson E. (2022) Policy för prioritering i NT-rådets och MTP-rådets rekommendationer version 4 (28 juni 2022). [Accessed 17-01-2023 https://janusinfo.se].

[5] Bagley N, Berger B, Chandra A, Garthwaite C, Stern AD. (2019). The Orphan Drug Act at 35: Observations and an Outlook for the Twenty-First Century. Innovation Policy and the Economy; 19: 97-137.

[6] Chua KP, Kimmel LE, Conti RM. (2021) Spending For Orphan Indications Among Top-Selling Orphan Drugs Approved To Treat Common Diseases. Health Affairs; 40 (3): 453-460.

Bilaga 1 Litteratursökning

221201 MEDLINE via Ovid Versions:1946 to November 30, 2022

Searchterms		Results
Hypophosphatasia		
1	Hypophosphatasia/ or (hypophosphatasia or hypophosphatasis or phosphatase deficiency or rathbun disease).ti,ab,kf.	1,468
Asfotase Alfa		
2	(asfotase alfa or asfotase alhpa or strensiq or alxn 1215 or alxn1215 or "enb 0040" or enb0040).ab,kw,ti.	141
Combined Sets		
3	1 and 2	135
Limits		
4	limit 3 to (english language and yr="2000 - 2023")	132

221201 Embase.com

Searchterms		Results
Hypophosphatasia		
#1	'hypophosphatasia'/de OR hypophosphatasia:ti,ab,kw OR hypophosphatasis:ti,ab,kw OR 'phosphatase deficiency':ti,ab,kw OR 'rathbun disease':ti,ab,kw	2,388
Asfotase Alfa		
#2	1'asfotase alfa'/de OR 'asfotase alfa':ti,ab,kw OR 'asfotase alhpa':ti,ab,kw OR strensiq:ti,ab,kw OR 'alxn 1215':ti,ab,kw OR alxn1215:-ti,ab,kw OR 'enb 0040':ti,ab,kw OR enb0040:ti,ab,kw	416
Combined Sets		
#3	#1 AND #2	372
Limits		
4	#1 AND #2 AND [english]/lim AND [2000-2023]	362

221201 Web of Science via Clarivate

Searchterms		Results
Hypophosphatasia		
1	TS=(hypophosphatasia or hypophosphatasis or "phosphatase deficiency" or "rathbun disease")	1,518
Asfotase Alfa		
2	TS=("asfotase alfa" or "asfotase alpha" or strensiq or "alxn 1215" or alxn1215 or "enb 0040" or enb0040 topic)	177
Combined Sets		
3	1 and 2	177
Limits		
4	1 and 2 Languages: English; Timespan: 2000-01-01 to 2022-12-31 (Publication Date)	172

Bilaga 2 Excluded publications and reasons for exclusions (n=27)

		Publication	Reason
1	2022	Blionas A, Friehs GM, Zerris VA. Hypophosphatasia and cleidocranial dysplasia-a case report and review of the literature: the role of the neurosurgeon. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2022; 38: 461-4. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00381-021-05261-1	Wrong focus
2		Golounina O, Belaya Z, Mamedova E, Dubovitskaya T, Kalinchenko N, Melnichenko G. THREE-YEAR TREATMEN WITH ASFOTASE ALFA DURING TRANSITION FROM ADOLESCENCE TO ADULTHOOD IN A PATIENT WITH CHILDHOOD ONSET HYPOPHOSPHATASIA. Aging Clinical and Experimental Research 2022; 34: S122. doi:10.1007/s40520-022-02147-3	Wrong publication type
3		Levi N, Leviashvili Z. HYPOPHOSPHATASIA CHILDHOOD FORM PHENOTYPIC FEATURES: CASE REPORT. Pediatric Nephrology 2022; 37: 2953-4. doi:10.1007/s00467-022-05630-1	Wrong publication type
4		Wolfel EM, von Kroge S, Matthies L, Koehne T, Petz K, Beikler T, et al. Effects of Infantile Hypophosphatasia on Human Dental Tissue. Calcified tissue international 2022. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00223-022-01041-4	Wrong focus
5	2021	Kato H, Hidaka N, Koga M, Kinoshita Y, Nangaku M, Makita N, et al. Altered Thyroid Function Tests Observed in Hypophosphatasia Patients Treated with Asfotase Alfa. International journal of endocrinology 2021; 2021: 5492267. doi:https://dx.doi.org/10.1155/2021/5492267	Wrong focus
6		Kishnani PS, Del Angel G, Zhou S, Rush ET. Investigation of ALPL variant states and clinical outcomes: An analysis of adults and adolescents with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Molecular genetics and metabolism 2021; 133: 113-21. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.03.011	Wrong focus
7		Martos-Moreno G, Linglart A, Petryk A, Kishnani P, Rockman-Greenberg C, Dahir K, et al. Real-world clinical profiles of children with hypophosphatasia (HPP) from the Global HPP Registry. Hormone Research in Paediatrics 2021; 94: 72. doi:10.1159/000518849	Wrong focus
8		Papadopoulou A, Bountouvi E, Sideri V, Moutsatsou P, Skarakis NS, Doulgeraki A, et al. Parietal aplasia and hypophosphatasia in a child harboring a novel mutation in RUNX2 and a likely pathogenic variant in TNSALP. Bone 2021; 146: 115904. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.115904	Wrong focus
9		Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet journal of rare diseases 2021; 16: 80. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01722-7	Wrong focus
10		Prakash V, Nabar S, Mehta D, Elbabaa S. Early Onset Pseudotumor Cerebri in 15-month-old Girl Due to Hypercalcemia from a Novel Heterozygous Mutation in ALPL Gene Leading to Hypophosphatasia (HPP). Annals of Neurology 2021; 90: S161-S2. doi:10.1002/ana.26177	Wrong publication type
12		Whyte MP, May JD, McAlister WH, Burgener K, Cortez SR, Kreienkamp R, et al. Vitamin B6 deficiency with normal plasma levels of pyridoxal 5' phosphate in perinatal hypophosphatasia. Bone 2021; 150: 116007. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116007	Not relevant

13		Özler O, Mutlu GY, Taşdemir M, Avcı Ş, Bilge I, Hatun Ş. An 8-month-old infant with hypercalcemia and hyperphosphatemia—Answers. Pediatric Nephrology 2021; 36: 563-6. doi:10.1007/s00467-020-04666-5	Wrong publication type
14	2020	Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, et al. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2020; 40: 132-4. doi:10.1080/01443615.2019.1606177	Wrong focus
15		Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement herapy on dental status: A series of clinical cases. Clinical case reports 2020; 8: 911 8. doi:https://dx.doi.org/10.1002/ccr3.2769	Wrong focus
16		Lin EL, Gottesman GS, McAlister WH, Bijanki VN, Mack KE, Griffin DM, et al. Healing of vitamin D deficiency rickets complicating hypophosphatasia suggests a role beyond circulating mineral sufficiency for vitamin D in musculoskeletal health. Bone 2020; 136: 115322. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115322	Wrong focus
17		Ochiai S, Miyashita S, Watanabe M, Sakamoto C, Motegi E, Tada K, et al. Perinatal lethal hypophosphatasia - prenatal detection and enzyme replacement therapy started early in life, a survived case. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2020; 46: 1536. doi:10.1111/jog.14342	Wrong publication type
18		Padidela R, Yates R, Benscoter D, McPhail G, Chan E, Nichani J, et al. Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia. Orphanet journal of rare diseases 2020; 15: 204. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01483-9	Wrong focus
19		Takagi M, Kato S, Muto T, Sano Y, Akiyama T, Takagi J, et al. Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report. Clinical pediatric endocrinology : case reports and clinical investigations : official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 2020; 29: 115-8. doi:https://dx.doi.org/10.1297/cpe.29.115	Wrong focus
20		Tanaka T, Tanaka S, Masaoka R, Kawata M, Oguma K, Ito S, et al. A case of perinatal lethal hypophosphatasia which was prenatally suspected and treated with enzyme-replacement therapy after birth. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2020; 46: 1536. doi:10.1111/jog.14342	Wrong publication type
21	2019	Belaya Z, Kalinchenko N, Grebennikova T, Tiulpakov A, Melnichenko G, Golounina O. Hypophosphatasia treatment with recombinant human TNSALP in an 18 year old patient. Journal of Bone and Mineral Research 2019; 34: 123. doi:10.1002/jbmr.3575	Wrong publication type
22		Hacihamdioglu B, Ozgurhan G, Pereira C, Tepeli E, Acar G, Comert S. Perinatal form hypophosphatasia caused by a novel large duplication of alpl gene and two year followup under enzyme replacement therapy; a case report. P2-51. Hormone Research in Paediatrics 2019; 91: 383. doi:10.1159/000501868	Wrong publication type
23		Hogler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. BMC musculoskeletal disorders 2019; 20: 80. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s12891-019-2420-8	Not relevant

24	Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, et al. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. Brain & development 2019; 41: 721-5. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2019.03.015	Wrong focus
25	Oyachi M, Harada D, Sakamoto N, Ueyama K, Kondo K, Kishimoto K, et al. Erratum to: A case of perinatal hypophosphatasia with a novel mutation in the alpl gene: Clinical course and review of the literature (Clin Pediatr Endocrinol). Clinical Pediatric Endocrinology 2019; 28: 23. doi:10.1297/cpe.27.179	Wrong publication type
26	Padidela R. Asfotase alfa treatment in perinatal and infantile hypophosphatasia: safe and sustained efficacy. The lancet Diabetes & endocrinology 2019; 7: 76-8. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30321-8	Wrong publication type
27	Rovina L, Steigert M, Dierauer S, Strozzi S. Bilateral hip luxation leading to hypophosphatasia. Swiss Medical Weekly 2019; 149: 23S.	Not relevant

Bilaga 3 Identified case reports (n=16)

Perinatal n=8 (Table 1), benign prenatal n=2 (Table 2), and infantile n=6 (Table 3).

Table 1 Perinatal HPP (n=8)

	Author, year, country	Patient and diagnosis	Treatment and outcome
1	Kitoh, 2022, Japan [15].	Patient 1: Girl with low birth weight and respiratory distress. On day 13, convulsions were observed, and she was later intubated. Pulmonary hypoplasia with thin ribs and evidence of rickets at the metaphysis of the long tubular bones was observed. Patient 2: A 10-year-old boy with atraumatic right hip pain, which was initially diagnosed as transient coxitis. Gradually suffered from persistent, diffuse musculoskeletal pain requiring school absences. Laboratory findings were normal, except for a low serum ALP level. No bony deformity or rickets were observed on radiographs but mobility gradually decreased. Finally , ALPL gene analysis detected a variant and he was diagnosed with HPP.	Patient 1: AA (2 mg/kg × 3/week) **was initiated on day 22,** patient discharged at 5 months. At 2.8 years old, she exhibited no physical or mental restrictions on daily life, except for significant short stature. HPP was confirmed genetically. Patient 2: Asfotase alfa treatment 1 mg/kg was administered s.c. 6 times per week on day 62 after the first visit. Rapid improvement in physical function and pain was noticed.
2	Krishnan, 2022, USA [16].	At delivery **female baby** had severe respiratory distress requiring intubation. She had large fontanels, a small chest and deformed upper and lower extremities. ALP was undetectable and genetic testing confirmed two heterozygous pathogenic variants for HPP.	At day 10, AA was initiated as part of a clinical trial. She underwent trachestomy and gastrostomy. Eventually she started oral feeds, and growth progressed along the 10th percentile. At 3.5 years she presented with severe ARDS and bradychardia. She received various treatment including ECMO. AA treatment was temporarily cancelled but could be restarted again.
3	Ogawa, 2022, Japan [17].	Shortened femurs were observed on **fetal ultra-sonography** at 20 weeks of gestation. At birth, her serum ALP activity was below 5 IU/L. Characteristic physical features, convulsions, and low serum ALP activity led to the diagnosis of perinatal severe HPP.	Oral pyridoxine and AA injections (2 mg/kg subcutaneously, three times/week) **begun on postnatal day 2**, and led to the cessation of the seizures. From age 2 years, however, the patient started experiencing recurrent febrile and afebrile seizure clusters coinciding with low ALP activity. Pyridoxine was resumed. At age 2 years 3 months, she had febrile clonic convulsions lasting more than 60 minutes. On admission, her serum ALP was low. MRI showed changes secondary to status epilepticus and acute encephalopathy was diagnosed. Further history-taking brought to light that she had not been given regular AA injections since age 2 years. She has epilepsy and mental retardation as sequelae of the encephalopathy.

	Author, year, country	Patient and diagnosis	Treatment and outcome
4	Raimann, 2021, Austria [18].	Baby boy. Hyperexcitability and tonic-clonic seizures during first days after delivery. Undetectable levels of ALP and HPP was confirmed genetically.	**AA was initiated on day 6.** At 12 weeks of age, he developed dyskinesia of the face and upper extremities. At the age of 4.5 months, the boy was readmitted with colic-like pain episodes and intermittent strabismus, apnea and mechanical ventilation was initiated. cMRI showed marked brain atrophy. The AA dose was doubled (2 mg/kg) and switched to a daily regime. Died at the age of 5.5 months, 9 days after extubation due to respiratory failure. The patient received ERT from a very early stage of disease but, like in other metabolic disorders, ERT in HPP is not expected to pass the blood-brain barrier and rescue a CNS disease.
5	Chida-Naomiya, 2020, Japan [12].	Boy showed intrauterine growth restriction and shortened bones of the extremities on echocardiography during gestation. Due to clinical manifestations (e g TBM), examination results, and family history, the patient was clinically diagnosed as having perinatal lethal HPP.	AA was initiated at the age of 5 years. After 5 months of treatment, bone mineralization was observed on radiography and height, weight, and chest circumference gradually increased. TBM gradually improved and the respirator was removed. In addition, hearing impairment improved after AA treatment.
6	Fujisawa, 2020, Japan [13].	A **newborn girl** was hospitalized for mild respiratory distress due to transient tachypnea. Routine laboratory tests revealed extremely low ALP levels, x-ray showed skeletal demineralization and rachitic changes. Patient was diagnosed with HPP, presumably the benign prenatal or infantile type. The diagnosis was genetically confirmed.	**At the age of 37 days,** she began treatment with AA at a dose of 2 mg/kg three times per week (6 mg/kg/ week). At the age of 59 days, x-ray showed remarkable improvement of skeletal features. Doses of AA were reduced due to high serum ionic phosphate levels. At the age of 3 years, the patient demonstrated normal growth. The patient did not have any dental manifestations throughout the study. Motor and psychological development were both normal.
7	Sankaran, 2020, USA [19].	US at 26 weeks showed abnormalities of bone mineralization, length and shape with possible fractures consistent with osteogenesis imperfecta or other skeletal dysplasia; all long bones were noted to be short and bowed. Emergency cesarean section 32 weeks, male infant. Genetic testing from amniocentesis confirmed HPP.	**On day 5 of postnatal life, treatment with AA was initiated.** On day 118 he had respiratory failure and suspected sepsis, developed refractory suprasystemic pulmonary hypertension. Life support was withdrawn at day 128.
8	Hacıhamdioğlu, 2019, Turkey [14].	Patient was evaluated at birth for respiratory failure and generalized hypotonia. Diagnosis of HPP was based on low-serum ALP and radiologic findings, and then genetically confirmed.	**On day 21 after birth,** AA (2 mg/kg three times per week, subcutaneous injection) was started. Discharged at seven months. At 12 months he needed ventilation via tracheostomy only during sleep. At age one year, the patient was able to sit up with support, with full head control, but he was not yet able to stand. No side effects were observed during the first 12 months of treatment.

Table 2 Benign prenatal HPP (n=2)

	Author, year, country	Patient and diagnosis	Treatment and outcome
1	Kato, 2022, Japan [20].	Left femur shortening was detected by ultrasound and X-ray in **late fetal life,** and low ALP activity was recorded at birth. A girl was diagnosed with benign prenatal HPP **at six months,** with a genetic test revealing compound heterozygous mutations in the **ALPL** gene.	The patient suffered a fracture in the left upper limb during physical education class in elementary school at 12 and a pseudofracture in the left tibia after repetitive gymnastic exercise for months at 17. Because successful healing of the pseudofracture had not been achieved after a year of observation, AA was initiated at a dose of 80 mg three times per week (6 mg/kg/week). The pain in the left tibia completely disappeared after two months and x-ray showed **the complete union** of the pseudofracture after 24 months.
2	Matsushita, 2021, Japan [21].	Boy with congenital bowing and shortening of the long tubular bones with low serum ALP. He was diagnosed with benign prenatal HPP, confirmed by genetic testing.	AA was initiated at a dose of 2 mg/kg/d for 3 d/wk at the age of 7.8 yr. Serum ALP increased during the treatment with AA. He showed good adherence to ERT, but discontinued the treatment after four months due to fear of needles and injections. One year later, he reinitiated AA s.c. Although serum ALP increased during the second treatment, his femurs and ulnares remained bowed. AA had limited effect on skeletal phenotypes associated with perinatal benign HPP.

Table 3 Infantile HPP (n=6)

	Author, year, country	Patient and diagnosis	Treatment and outcome
1	Çatlı, 2022, Turkey [22].	A **26-month-old girl** admitted due to loss of primary teeth with intact roots, poor mobility, and chronic pain in the legs. Sequence analysis of the *TNSALP* gene revealed three heterozygous variants.	Physical examination revealed scaphocephaly, frontal bossing, low-set ears, blue sclera, an open anterior fontanel, loss of primary teeth, and proximal muscle weakness in the lower limbs. She had difficulty in standing up, climbing stairs, and walking. Asfotase alfa (Strensiq®, 6 mg/kg/week) was initiated at the age of 31 months. Enhancement in motor dexterity was observed. Complaints were markedly reduced, and analgesic medication was no longer required. No side effects were observed except for mild injection site reactions (erythema, pain, lipohypotrophy, and lipohypertrophy). After a four-year treatment and follow-up, a marked reduction in leg pain and restlessness was observed and physical therapy assessments showed remarkable improvements in motor function, pain score, and quality of life.
2	Quabain, 2022, USA [23].	2-year old boy diagnosed with HPP at birth* presented with a non-displaced supracondylar fracture after minor trauma. ** classified as infantile HPP by the authors*	The fracture healed uneventfully but the patient presented with a second minor trauma and an incomplete olecranon fracture. Inadequate control of HPP was suspected and increased doses of AA.
3	Reis, 2021, Brazil [24].	At 27 weeks of gestation, an obstetric US detected polyhydramnios and femoral and humeral length shortening. Boy was diagnosed with HPP at the age of 20 months, genetically confirmed.	Delayed motor development since birth. At 10 months, diagnosed with severe pneumonia, required intensive care and mechanical ventilation. Hospitalized on five other occasions due to pneumonia. Deciduous teeth erupted at 16 months old, but started to fall out shortly thereafter. Started walking with support at the age of 2 years and 8 months. Treatment with AA s c 2 mg/kg thrice weekly at the age of 2 years and 10 months. His growth rate improved to a growth velocity of 10 cm/year. The patient had presented no reaction at the injection site. During the treatment period, he underwent correction of craniosynostosis, without complications.
4	Scudu, 2021, Italy [26].	Early infancy-onset of HPP with rickets-like skeletal involvment, the diagnosis was genetically confirmed, and the patients improved clinically on AA.	Uncertain when AA was initiated. Stopped AA treatment due to dyspnea and bronchospasm after drug administration. A custom-designed rapid desensitization protocol was elaborated. She has then resumed AA therapy according to previous scheme and in the absence of adverse events.

	Author, year, country	Patient and diagnosis	Treatment and outcome
5	Strandbech, 2021, Denmark [27].	Presented with excessive crying, irritability, increased tone in the legs, vomiting, and failure to thrive during first months after birth. Hip dysplasia and metaphyseal changes were detected on X-rays. ALP was low and **at 13 months the diagnosis was confirmed** by sequencing of ALPL, which identified homozygosity for a missense variant.	The patient had difficulties eating due to nausea and vomiting, and at age 4 tube feeding was initiated. She had the feeding tube until the age of 9 years. She suffered from chronic skeletal pain from early childhood, notably affecting the long bones, requiring daily use of analgesics. The patient had premature loss of teeth, and had lost almost all her primary teeth at the age of 3. AA treatment was started at 1 mg/kg (40 mg/mL) given subcutaneously 6 times per week. After 12 months, the regimen was changed to three weekly injections of 2 mg/kg (80 mg/mL) due to skin reactions and psychological difficulties concerning the injection. Her VAS-score and analgesics use declined.
6	Rockman-Greenberg C, 2019, Canada [25].	Girl 4 months, included in study by Hoffman et al. Was considered a good responder to AA treatment during 6 years.	After end -of- study visit, the drug was not shipped to patient´s country of residence. After 12 weeks without ERT she developed nausea, vomiting and lethargy. Hypercalcemia was detected and treated but decreasing level of consciousness and status epilepticus occurred and patient passed way.

Bilaga 4 Conflict of interest as disclosed by authors of the included publications.

	Publication	CoI disclosure	Funding
	Studies		
1	Sugiyama, 2022, Japan	The authors declare no competing interests.	No funding was received for this study.
2	Hofmann CE, 2019, Germany	All authors declared financial support of, or were employees/own stocks in Alexion Pharm Inc.	The study was sponsored by Alexion.
3	Kishnani, 2019, USA	All authors declared financial support, or were employees/owned stocks in Alexion Pharm Inc.	The study was sponsored by Alexion.
4	Whyte, 2019, USA	All authors except one declared financial support, or were employees/owned stock in Alexion Pharm Inc.	The study was funded by Alexion.
	Case reports		
1	Çatlı, 2022, Turkey	Authors declare there were no conflicts of interest.	The authors thank Alexion for providing Strensiq® (Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA) through the Global Access to Medicine Program.
2	Kato, 2022, Japan	The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.	This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
3	Kitoh, 2022, Japan	None declared.	The study was supported by Health Labor Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.
4	Krishnan, 2022, USA	First author is on the speaker bureau for Alexion and has been a consultant for them in the past.	None declared.
5	Ogawa, 2022, Japan	No conflict of interest, or financial disclosures.	No conflict of interest, or financial disclosures.
6	Quabain, 2022, USA	Not reported	Not reported
7	Matsushita, 2021, Japan	Not reported.	Not reported
8	Raimann, 2021, Austria	The authors have no conflict of interest to declare.	There is no external funding relevant to the study, preparation of data, or the manuscript.
9	Reis, 2021, Brazil	One author received fees from Alexion Pharm for consulting and speaking.	AA was donated by Alexion Pharm throughout the treatment.

	Publication	CoI disclosure	Funding
10	Scudu, 2021, Italy	The authors declare no competing interest.	Not reported.
11	Strandbech, 2021, Denmark	The authors declare no potential conflict of interests.	Not reported.
12	Chida-Naomiya, 2020, Japan	There is no conflict of interest.	This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
13	Fujisawa, 2020, Japan	Not reported	This study was supported by a Grant for Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare. The authors acknowledge Alexion for providing AA, and data on PLP and PPi.
14	Sankaran D, 2020, USA	None declared.	Not reported.
15	Hacıhamdioğlu, 2019, Turkey	First author received payment from Alexion Pharm for being part of the HPP advisory board.	Asfotase alfa was provided by Alexion Pharm.
16	Rockman-Greenberg C, 2019, Canada Letter to the Editor: "Efficacy and safety of AA in Infants and Young Children With Hypophos-phatasia", The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2019; 104: 3146-7.	The author is an advisory board member, and has received grants from Alexion.	Not reported


Region Örebro län


REGION
DALARNA


Region Uppsala


Region
Västmanland


Region
Värmland


Region
Gävleborg


REGION
SÖRMLAND