

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

Date d'examen par la Commission : 3 février 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 17 février 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 16 mars 2016.*

asfotase alfa**STRENSIQ 40 mg/ml, solution injectable**

Boîte de 12 flacons en verre de 0,45 ml (34009 300 310 9 4)

Boîte de 12 flacons en verre de 0,7 ml (34009 300 311 2 4)

Boîte de 12 flacons en verre de 1,0 ml (34009 300 311 4 8)

STRENSIQ 100 mg/ml, solution injectable

Boîte de 12 flacons en verre de 0,8 ml (34009 300 3116 2)

Laboratoire ALEXION PHARMA FRANCE

Code ATC	A16AB13 (enzymes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« STRENSIQ est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. »

SMR	Important
ASMR	<p>La Commission considère que STRENSIQ (asfotase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu importante (<u>ASMR II</u>) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité démontrée uniquement en termes de normalisation d'un score radiologique (RGI-C), - des incertitudes quant à l'évolutivité de l'HPP qui peut être fluctuante, particulièrement dans les formes juvéniles, - du faible nombre de patients atteints d'HPP de forme juvénile et ayant été inclus dans les études cliniques (n=20), - des incertitudes sur le développement d'anticorps à long terme et leur conséquence sur l'efficacité du traitement, ainsi que du risque potentiel de calcifications extra-squelettiques, <p>l'utilisation de STRENSIQ (asfotase alfa) doit être réservée aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filiale OSCAR) et uniquement aux formes périnatales/infantiles et aux formes juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité. Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance. La poursuite de ce traitement au-delà de l'âge osseux adulte devra être discutée sur la base de données à recueillir.</p> <p>A noter que les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.</p>
Recommandations	<p>La Commission recommande la mise en place d'une prescription initiale annuelle de STRENSIQ par les seuls centres de référence traitant des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filiale OSCAR). Les renouvellements de prescription, au cours d'une année, pourront être réalisés par les centres de référence et de compétence.</p> <p>La Commission souhaite obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'HPP (traités et non traités) en France. L'objectif est d'obtenir des données de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalité, - morbidité (assistance respiratoire chez le nourrisson, assistance ambulatoire chez l'enfant et l'adolescent), - et de qualité de vie. <p>Tout registre existant permettant de répondre à cette demande sera considéré.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer ce produit dans 3 ans notamment sur la base de ces données.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>28/08/2015 (procédure centralisée) AMM sous circonstances exceptionnelles avec mise en place d'un registre observationnel longitudinal prospectif à long terme des patients atteints d'HPP afin de collecter des informations sur l'épidémiologie de la maladie, y compris les résultats cliniques et la qualité de vie, et d'évaluer les données de sécurité et d'efficacité (rapports intermédiaires lors des réévaluations annuelles).</p> <p>Le PGR prévoit également la mise en place de mesures post-autorisation incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une étude de phase IIa multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des patients adultes atteints d'hypophosphatasie (HPP) afin d'évaluer la pharmacocinétique de STRENSIQ après administration, fournir des données de dose-réponse sur les taux plasmatiques de pyrophosphate inorganique (PPi) et de pyridoxal-5'-phosphate (PLP) et explorer le bénéfice clinique (rapport final prévu en mars 2017). - une extension des études ENB-008-10 et ENB-009-10 afin de fournir des données d'efficacité (notamment les scores RGI-C, les variations de poids et de taille, les taux de biomarqueurs) chez les patients âgés de 13 à 18 ans (rapport final prévu en mars 2017). - un programme éducationnel destiné aux patients et personnels soignants pour des techniques d'administration appropriées afin de minimiser les risques d'erreurs médicamenteuses et de réactions au site d'injection.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament orphelin (désignation le 03/12/2008) Médicament à prescription hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
Classification ATC	<p>2015 A Appareil digestif et métabolisme A16 Autres produits digestifs et métaboliques A16A Autres produits digestifs et métaboliques A16AB Enzymes A16AB13 asfotase alfa</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'inscription de STRENSIQ (asfotase alfa), médicament orphelin, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités.

STRENSIQ est le premier médicament indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.

L'asfotase alfa est une copie modifiée de l'enzyme phosphatase alcaline humaine qui permet de remplacer l'enzyme défectueuse, augmentant ainsi les taux de phosphatase alcaline fonctionnelle. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante humaine comprenant l'ectodomaine de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique et un fragment FC-déca-aspartate possédant une activité enzymatique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« STRENSIQ est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. »

04 POSOLOGIE

« Le schéma posologique recommandé est de 2 mg/kg d'asfotase alfa par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg par voie sous-cutanée six fois par semaine. »
[...]

« Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de STRENSIQ chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé chez ces patients.

Patients adultes

Les données d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints d'hypophosphatasie âgés de plus de 18 ans sont limitées.

Sujets âgés

Il n'existe pas de données indiquant que des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration de STRENSIQ chez des patients âgés.

Mode d'administration

STRENSIQ doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Il n'est pas destiné à être injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le volume maximal de solution par injection ne doit pas excéder 1 ml. Si un volume supérieur à 1 ml est nécessaire, plusieurs injections peuvent être effectuées simultanément.

STRENSIQ doit être administré à l'aide de seringues et aiguilles stériles à usage unique. Le volume des seringues doit être suffisamment faible pour que la dose prescrite puisse être prélevée à partir du flacon avec une exactitude acceptable.

Les sites d'injection doivent être alternés et surveillés attentivement pour détecter des signes de réactions éventuelles (voir rubrique 4.4). Les patients ne peuvent s'auto-injecter le médicament qu'après avoir été correctement formés aux procédures d'administration. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique métabolique, causée par une ou plusieurs mutations avec perte de fonction du gène ALPL codant la phosphatase alcaline non tissu spécifique. La conséquence est l'accumulation des substrats de la phosphatase alcaline : pyrophosphate inorganique (PPI), pyridoxal-5'-phosphate (PLP) et phosphoéthanolamine (PEA). Sur le plan clinique, l'HPP est caractérisée par une minéralisation osseuse défectueuse et une altération du métabolisme phosphocalcique entraînant des complications systémiques et une fragilité osseuse (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

On distingue schématiquement 5 formes cliniques en fonction de l'âge de survenue des premiers symptômes cliniques et la maladie est d'autant plus sévère que les lésions apparaissent précocement¹ :

- la forme périnatale (in *utero* ou à la naissance), la plus sévère, se caractérise par un déficit majeur voire une absence totale de minéralisation osseuse. La plupart des patients présentant la forme périnatale d'HPP sont atteints d'une maladie engageant le pronostic vital, et le décès est généralement causé par l'insuffisance respiratoire due à la déformation rachitique du thorax et à d'autres complications respiratoires telles que l'hypoplasie pulmonaire ;
- la forme infantile (apparition avant l'âge de 6 mois) se caractérise par un rachitisme sévère avec hypominéralisation squelettique, se compliquant de fractures et de surinfections pulmonaires en raison de l'atteinte costale (pneumonies et décompensations respiratoires, entraînant souvent la nécessité d'une assistance respiratoire). L'hypercalcémie et l'hypercalciurie sont fréquentes et peuvent provoquer une calcification diffuse des tissus mous, en particulier des reins (néphrocalcinose avec atteinte rénale et calculs rénaux). Des crises convulsives dues à un déficit en vitamine B₆ dans le système nerveux central ont été décrites^{2,3,4}. Les déformations osseuses s'aggravent avec le temps et peuvent s'accompagner de fractures et de retard de développement moteur. Une craniosténose dite « fonctionnelle » est fréquente nécessitant une chirurgie par craniotomie. Un retard statural majeur avec retard de développement moteur est habituel en cas de survie.
- la forme juvénile (également appelée « de l'enfant » ; apparition entre 6 mois et 18 ans) est souvent diagnostiquée en cas de chute prématurée et indolore des dents de lait. Les radiographies des os longs révèlent des défauts osseux focaux. Des déformations rachitiques, incluant un gonflement des jonctions costo-chondrales, des jambes arquées ou des genoux cagneux, et un élargissement des poignets, des genoux et des chevilles dû aux métaphyses évasées, sont fréquents, provoquant une petite taille chez certains patients^{2,3}. La marche est souvent retardée et anormale.
- la forme adulte (âge ≥ 18 ans) est décrite comme moins sévère que dans ses formes infantile et périnatale, les manifestations de la maladie sont néanmoins invalidantes (fractures, réduction des activités de la vie quotidienne, ...)
- et l'odontohypophosphatasie (symptômes cliniques dentaires seulement).

Il est cependant de plus en plus reconnu que l'HPP se manifeste selon un continuum, avec une variabilité dans l'âge d'apparition, la morbidité et un mélange des signes clinique entre les 5 formes cliniques identifiés.

L'hypophosphatasie est une maladie rare et sa prévalence serait de de l'ordre de 1/100 000⁵ à 1/300 000. Mornet et al.⁶ (2011) ont estimé la prévalence de la forme sévère (formes périnatale/infantile) à 1/297 000 en France.

Chez les patients ayant la forme infantile de la maladie, le risque de mortalité est élevé, dû à des crises convulsives et des complications respiratoires (50% des patients meurent d'une insuffisance respiratoire et d'une infection provoquée par l'altération de la fonction respiratoire causée par l'hypominéralisation du thorax^{2,3}). L'HPP symptomatique de l'enfance (forme juvénile) est

¹ Audran M. et Chappard D. Hypophosphatasie : diagnostic et conduite à tenir. Revue du Rhumatisme Monographies, Septembre 2011 ; 267-73

² Whyte M. Hypophosphatasia. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. Elsevier; 2013. p. 337-60

³ Caswell AM, Whyte MP, Russell RG et al.. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci. 1991;28(3):175-232

⁴ Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10 Suppl 2:380-8.

⁵ Orphanet – hypophosphatasie http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=436

⁶ Mornet E, Yvard A, Taillandier A et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Annals of Human Genetics 2011; 75,439-45

habituellement responsable de handicap important avec des manifestations ostéoarticulaires et parfois de type neuro-myopathique dont la physiopathologie est mal comprise.

Le diagnostic repose sur les antécédents médicaux du patient, les manifestations cliniques, les examens radiographiques et les analyses biologiques avec un faible taux de phosphatases alcalines (PAL) ajusté selon l'âge et le sexe et des taux élevés de substrats enzymatiques qui s'accumulent dans le sang et/ou l'urine. La distinction entre l'HPP et ses principaux diagnostics différentiels est généralement possible sur la base de l'examen clinique des données radiologiques et biologiques (PAL) et de l'analyse génétique.

La prise en charge repose sur le traitement symptomatique des troubles fonctionnels et cliniques associés à l'HPP tels que les crises convulsives, les douleurs musculaires et/ou osseuses, les complications respiratoires, rénales et gastro-œsophagiennes. Aucun traitement spécifique n'est disponible et il existe un besoin thérapeutique important.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. Il n'existe aucun traitement curatif et spécifique de cette maladie.

06.2 Autres technologies de santé

Néant.

A noter que la prise en charge des complications de l'hypophosphatasie peut être chirurgicale (craniectomie, chirurgie des complications orthopédiques, ...).

► Conclusion

STRENSIQ est le premier médicament indiqué dans cette maladie. Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/En cours Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Évaluation en cours par le NICE	Traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints de la forme pédiatrique de l'hypophosphatasie pour traiter les manifestations osseuses de la maladie
Allemagne	Évaluation en cours par le GBA	Traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints de la forme pédiatrique de l'hypophosphatasie pour traiter les manifestations osseuses de la maladie
Japon	Approbation pour l'utilisation chez les patients en vigueur à compter du 31 août 2015	Hypophosphatasie
Canada	Évaluation en cours par le CDR	Indiqué comme traitement enzymatique substitutif des patients avec un diagnostic confirmé de la forme pédiatrique de l'hypophosphatasie.
Italie	Prise en charge disponible depuis octobre 2015 selon un programme d'accès autorisé par la loi 326/03.	Traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints de la forme pédiatrique de l'hypophosphatasie pour traiter les manifestations osseuses de la maladie
Israël	Évaluation en cours par le ministère de la Santé	Traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints de la forme pédiatrique de l'hypophosphatasie pour traiter les manifestations osseuses de la maladie
États-Unis	Prise en charge en fonction de chaque payeur	Indiqué dans le traitement des patients atteints d'hypophosphatasie périnatale/infantile et juvénile

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le programme de développement clinique de STRENSIQ repose sur 4 études :

- 2 études non comparatives (ENB-002-08⁷ et la phase d'extension ENB-003/08 ainsi que l'étude ENB-010-10) réalisées dans la forme périnatale/infantile de l'HPP ;
- 1 étude comparative ouverte versus témoin historique (ENB-006-09/ENB-008-10) réalisée dans les formes infantile et juvénile de l'HPP ;
- 1 étude comparative ouverte versus un groupe témoin non traité (ENB-009-10) réalisée quelle que soit la forme clinique de l'HPP.

Au total, 102 patients ont reçu de l'asfotase alfa parmi lesquels 79 avaient une HPP de forme périnatale/infantile (premières manifestations cliniques \leq 6 mois), 20 une forme juvénile (6 mois \leq premières manifestations cliniques \leq 18 ans), 2 une forme adulte et pour 1 patient la date d'apparition des premiers symptômes d'HPP était inconnue.

Le laboratoire a également déposé 4 analyses complémentaires visant à mettre en perspective les résultats observés dans des cohortes historiques (étude ENB-011-10 et ALX-HPP-502) avec ceux des études non comparatives. Seuls les résultats concernant la mortalité et l'évolution de la fonction respiratoire seront détaillés dans ce document et non ceux concernant l'évolution de la marche (retenu comme critère exploratoire dans les études non comparatives).

08.1 Efficacité

8.1.1 Forme périnatale/infantile uniquement (premières manifestations cliniques \leq 6 mois)

► Etude ENB-002-08⁷ et sa phase d'extension ENB-003-08 (en cours)

Méthode : étude non comparative, qui a évalué l'efficacité de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement chez 11 nourrissons ou enfants âgés de \leq 36 mois atteints de la forme infantile de l'HPP. L'étude a été suivie par une phase d'extension jusqu'à 60 mois (5 ans).

Principaux critères d'inclusion : patients âgés de \leq 36 mois, ayant une HPP de forme infantile et documentée par :

- PAL sérique totale au moins 3 déviation standard (DS) et en dessous de la moyenne pour l'âge ;
- PLP au moins 4 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale ;
- signes radiographiques d'HPP (métaphyses évasées et effilochés, ostéopénie sévère, généralisée et cartilages de conjugaison élargis) ;
- déformation rachitique du thorax et/ou crises convulsives répondant à la vitamine B6 ;
- retard de croissance staturo-pondérale.

Traitement : une dose unique de 2 mg/kg d'asfotase alfa en perfusion IV puis 1 mg/kg 3 fois par semaine (soit 3 mg/kg/semaine) administrée par voie sous-cutanée (posologie non retenue dans l'AMM). Après 1 mois de traitement, il était possible d'ajuster les doses en fonction des changements de poids, de la tolérance ou d'un manque d'efficacité.

⁷ Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012 ; 366 :904-13

Critère de jugement principal : modifications des radiographies osseuses du thorax, des articulations des poignets et genoux, à S24 et par rapport à l'inclusion, telles que cotées sur l'échelle RGI-C⁸ par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. Le score médian RGI-C a été comparé entre l'inclusion et S24 via un test des rangs de Wilcoxon. Si la valeur de p était inférieure à 0,05 et le score médian RGI-C positif, une variation statistiquement significative était démontrée.

Caractéristiques des patients inclus :

Dix (n=10) nourrissons/enfants sur les 11 inclus ont terminé l'étude (un patient est sorti d'étude suite à des réactions au cours de la première perfusion d'asfotase alfa).

Les nourrissons/enfants étaient âgés de 59 semaines en moyenne (min-max : 2,9-158,1) et plus de la moitié étaient des filles (7/11 ; 63,6%). Le score RSS¹¹ moyen était de 8,25 indiquant un rachitisme sévère. A l'inclusion, 5 patients (45,5%) étaient sous assistance respiratoire dont 3 sous ventilation mécanique invasive, 1 sous CPAP et 1 avec une sonde nasale d'O₂.

Résultats

Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la variation du score RGI-C a été de +1,67 en moyenne et +2 en médiane (p=0,0039)⁹. Sept patients (7/11, 63,6%) ont obtenu des scores RGI-C de +2 à S24.

A la fin de cette étude, 10 patients sur les 11 inclus ont été suivis dans le cadre d'une phase d'extension jusqu'à 60 mois et 9 patients participent toujours à l'étude. Tous les patients ont été traités à la même dose que la dernière reçue dans le cadre de l'étude ENB-002-08.

A S240, les résultats exploratoires suggèrent :

- un maintien des scores RGI-C (+2,26 en moyenne par rapport à l'inclusion) ;
- une amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score¹⁰ ;
- une amélioration de la fonction respiratoire au long terme : sur les 9 patients participant encore à l'étude, aucun ne nécessitait une assistance respiratoire.

► Etude ENB-010-10 (en cours)

Méthode : étude non comparative qui a évalué l'efficacité de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement chez 59 nourrissons ou enfants âgés de ≤ 5 ans atteints de la forme infantile de l'HPP.

Principaux critères d'inclusion : patients âgés ≤ 5 ans, ayant une HPP de forme infantile documentée par :

- PAL sérique totale en dessous de la limite inférieure de la normale pour l'âge ;
- PLP plasmatique supérieur à la limite supérieure de la normale (à moins que le patient ne reçoive de la pyridoxine pour les crises convulsives) ;
- signes radiographiques d'HPP (métaphyses évasées et effilochés, ostéopénie sévère, généralisée et cartilages de conjugaison élargis et zones de radioclarité ou de sclérose).

Traitement : 6 mg/kg/semaine d'asfotase alfa administrée par injection SC selon 2 schémas d'administration : soit 1 mg/kg/6 fois par semaine soit 2 mg/kg/3 fois par semaine (posologie retenue dans l'AMM). La dose pouvait être ajustée aux changements de poids, à la tolérance et au manque d'efficacité.

⁸ L'échelle RGI-C (Radiographic Global Impression of Change) est une échelle d'impression globale du changement radiologique permettant d'apprécier la sévérité (amélioration ou aggravation) des manifestations osseuses caractéristiques du rachitisme de l'HPP. Les scores RGI-C varient de -3 à +3 comme suit : -3 = aggravation sévère, -2 = aggravation modérée, -1 = aggravation minimale, 0 = pas de modification, +1 = amélioration minimale, +2 = amélioration importante, +3 = guérison quasi-complète ou complète.

⁹ La valeur de p compare si la médiane est 0 lors de la visite à S24 conformément au test de Wilcoxon.

¹⁰ Les z-scores pour la taille, le poids et l'IMC sont basés sur les courbes de croissance et de la méthodologie CDC 2000 (Centers for disease control). Le z-score calcule la mesure anthropométrique comme le nombre de déviations standards au-dessus ou en dessous de la moyenne de référence.

Critère de jugement principal : modifications des radiographies osseuses du thorax, des articulations des poignets et genoux, à S24 et par rapport à l'inclusion, telles que cotées sur l'échelle impression globale du changement radiologique (RGI-C) par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. Le score médian RGI-C a été comparé entre l'inclusion et S24 par un test des rangs de Wilcoxon. Si la valeur de p était inférieure à 0,05 et le score médian RGI-C positif, une variation statistiquement significative était démontrée.

Caractéristiques des patients inclus :

Cinquante-trois (n=53) nourrissons/enfants sur les 59 inclus ont terminé l'étude, 5 patients sont décédés des suites d'un événement indésirable et un patient a retiré son consentement.

Les nourrissons/enfants étaient âgés de 118 semaines en moyenne (min-max : 0,1-312) et 54,2% (32/59) étaient des filles. L'âge moyen d'apparition des signes était de 1,59 mois.

A l'inclusion, 19 (32,2%) étaient sous assistance respiratoire dont 11 (18,6%) sous ventilation mécanique. Le score moyen RSS¹¹ était de 4,78 indiquant un rachitisme modéré.

Résultats

Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la variation du score RGI-C a été de +1,51 en moyenne et +1,67 en médiane ($p < 0,0001$)¹². Le pourcentage de patients répondeurs (score RGI-C ≥ 2) a été de 51,9% (28/53) à S24.

Des résultats exploratoires suggèrent :

- un maintien du score RGI-C à S48 (+1,78 en moyenne par rapport à l'inclusion) ;
- une amélioration de la fonction respiratoire. On note qu'à la semaine 24, 11/19 des patients qui nécessitaient une assistance respiratoire à l'inclusion ont pu supprimer ou réduire leur niveau d'assistance. Parmi les 40 patients qui ne nécessitaient pas une assistance respiratoire à l'inclusion 5/40 (12,5%) en ont eu besoin en cours d'étude.

8.1.2 Forme infantile (premières manifestations cliniques ≤ 6 mois) et juvénile (6 mois < premières manifestations cliniques ≤ 18 ans)

► Etude ENB-006-09 et sa phase d'extension ENB-008-10 (en cours)

Méthode : étude ouverte de comparaison de dose avec témoins historiques, qui a évalué l'efficacité de 2 schémas posologiques de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement chez 13 enfants âgés de 5 à 12 ans et présentant une HPP de forme infantile ou juvénile.

L'étude a été suivie par une phase d'extension à dose fixe d'une durée de 60 mois (5 ans), qui est en cours.

Principaux critères d'inclusion : patients âgés de ≥ 5 ans et de ≤ 12 ans et ayant des cartilages de conjugaison non soudés au moment de l'inclusion et une HPP documentée par :

- présence de rachitisme lié à l'HPP sur les radiographies osseuses ;
- activité sérique de la PAL inférieure à la plage normale, ajustée à l'âge ;
- taux plasmatique de PLP au moins deux fois supérieur à la limite supérieure de la normale.

Traitement : randomisation dans les 2 groupes suivants :

- groupe 6 mg/kg/semaine (n=6) : asfotase alfa 2 mg/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine durant 24 semaines (posologie retenue dans l'AMM)
- groupe 9 mg/kg/semaine (n=7) : asfotase alfa 3 mg/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine durant 24 semaines.

¹¹ L'échelle RSS permet d'évaluer la sévérité du rachitisme dans les genoux et les poignets sur la base du degré d'effilochage et d'évasement métaphysaires et de la proportion de cartilage de conjugaison affecté. Le score varie de 0 (absence d'évasement et d'effilochage) à 10 (rachitisme sévère).

¹² La valeur de p compare si la médiane est 0 lors de la visite à S24 conformément au test de Wilcoxon

Sélection du groupe historique

Le groupe témoin historique comprenait 16 enfants disposant de radiographies effectuées entre l'âge de 5 et 12 ans, montrant des signes de rachitisme lié à l'HPP. Chaque patient témoin historique devait avoir un minimum de 2 jeux de clichés radiologiques (vues bilatérales postéro-antérieures des mains/poignets et vues bilatérales antéro-postérieures des genoux) pris à au moins 6 mois d'intervalle, sans dépasser 26 mois. Ils devaient également avoir des preuves documentées de faible taux sérique de PAL, de taux plasmatique de PLP élevés et de taux sériques de calcium et phosphore normaux.

Critère de jugement principal : modifications des radiographies osseuses des poignets et genoux, à S24 et par rapport à l'inclusion, telles que cotées sur l'échelle RGI-C par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. Le score médian RGI-C a été comparé entre le groupe combiné asfotase alfa et le groupe témoin historique via un test des rangs de Wilcoxon.

Caractéristiques des patients inclus :

Douze patients (n=12) sur les 13 inclus ont terminé l'étude (un patient, randomisé dans le groupe 9 mg/kg/semaine, est sorti prématurément de l'étude en raison d'une intervention chirurgicale pour scoliose).

A l'inclusion, l'âge médian était de 5,5 ans (min-max : 4 -11) dans le groupe témoin historique, et de 8,6 ans (min-max : 6 -12) dans le groupe combiné asfotase alfa. Un total de 5 patients présentait une HPP de forme infantile et 8 une forme juvénile dans le groupe combiné asfotase alfa versus 7 patients et 9 patients respectivement dans le groupe témoin historique.

Tableau 1 : Etude ENB-006-09 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe témoin historique (n=16)	Groupe asfotase alfa combiné (n = 13)
Âge (ans) à l'inclusion		
Moyenne (ET)	6,0 (1,78)	8,8 (2,21)
Médiane	5,5	8,6
Min-Max	4-11	6-12
Groupe d'âge à l'inclusion n (%)		
Enfants (2-11 ans)	16 (100,0)	11 (84,6)
Adolescents (12-17 ans)	0 (0,0)	2 (15,4)
Sexe, n (%)		
Masculin	11 (68,8)	11 (84,6)
Phénotype de l'HPP, n (%)		
Infantile (\leq 6 mois)	7 (43,8)	5 (38,5)
Juvenile ($>$ 6 mois à 18 ans)	9 (56,3)	8 (61,5)
Score RSS à l'inclusion		
Moyenne (ET)	--	2,77 (1,333)
Médiane		3,00
Min-Max		0,5, 6,0
PAL à l'inclusion (U/l)¹³		
Moyenne (ET)	28,3 (12,46)	46,2 (13,35)
Médiane	24,0	49,0
Min-Max	15-62	27-68
Taux de calcium à l'inclusion (mmol/l)¹⁴		
Moyenne (ET)	2,499 (0,1001)	2,495 (0,0946)
Médiane	2,515	2,500
Min-Max	2,35-2,78	2,37-2,67

¹³ Valeurs normales: 51-385 U/l (min, max ; varie selon l'âge)

¹⁴ Valeurs normales: 2,1-2,57 mmol/l

Résultats

À la semaine 24, les scores médians RGI-C ont augmenté à +2 ou +3 chez 69% (9/13) des patients du groupe combiné asfotase alfa ; les résultats étaient identiques quelle que soit la dose utilisée. Les témoins historiques n'ont pas présenté de modification du score RGI-C à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Une amélioration statistiquement significative des scores RGI-C a été observée dans le groupe combiné asfotase alfa versus le groupe témoin historique ($p=0,0007$).

Tableau 2 : Etude ENB-006-09 – Critère principal de jugement (variation de la sévérité du rachitisme à la semaine 24) -

Score RGI-C	Groupe témoin historique* (n=16)	Groupe asfotase alfa 6 mg/kg/semaine (n=6)	Groupe asfotase alfa 9 mg/kg/semaine (n=7)	Groupe asfotase alfa combiné (n=13)
Médiane	0,00	2,00	2,00	2,00
Min, Max	-1,3, 2,0	1,0, 2,3	0,0, 2,3	0,0, 2,3
valeur-p**	-	0,0057	0,0077	0,0007
Estimation***	-	--	--	1,67
IC à 95 %	-	--	--	1,00, 2,33

* Le délai médian entre les paires de radiographies pour les témoins historiques était de 69,5 semaines (plage de 40,1 à 109,9)

**Valeur p basée sur le test de la somme des rangs de Wilcoxon comparant le score RGI-C médian pour le groupe de traitement AA combiné à celui du groupe témoin historique.

***Les estimations et les intervalles de confiance sont calculés par la méthode Hodges-Lehmann-Sen pour le décalage de distribution entre le groupe de traitement combiné et le groupe témoin historique.

À la fin de cette étude, 12 patients sur les 13 inclus ont été suivis dans le cadre d'une phase d'extension de 72 mois et 9 patients participent toujours à l'étude. Tous les patients ont été traités à la dose de 3 mg/kg/semaine puis augmentée par ajustement à 6 mg/kg/semaine.

Des résultats exploratoires suggèrent :

- un maintien des scores RGI-C à S48 et S96 ;
- une amélioration de la minéralisation osseuse après 24 semaines de traitement observée sur les biopsies osseuses de la crête iliaque de 10 patients (diminution de l'épaisseur ostéoïde moyenne de 12,8 μm à 9,5 μm et du rapport volume ostéoïde/volume osseux moyen de 11,8% à 8,6% après 24 semaines de traitement) ;
- une amélioration de la croissance (taille et poids) pendant la durée de l'étude ;
- une amélioration du score de handicap CHAQ¹⁵ de -0,73 points sur un score qui varie de 0 à 3, et une amélioration du score d'inconfort CHAQ de -19 points sur un score qui varie de 0 à 100.

8.1.3 Toute forme d'HPP : infantile (premières manifestations cliniques \leq 6 mois), juvénile (6 mois \leq premières manifestations cliniques \leq 18 ans) et adulte ($>$ 18 ans)

► Etude ENB-009-10 (en cours)

Méthode : étude ouverte de recherche de dose, comparative versus un groupe témoin non traité, qui a évalué l'efficacité de 2 schémas posologiques de l'asfotase alfa en termes de diminution des taux plasmatiques des substrats de la PAL après 24 semaines de traitement chez 19 patients âgés de 13 à 65 ans et présentant une HPP, quelle que soit la forme.

¹⁵ Le questionnaire CHAQ permet d'évaluer le handicap et la douleur. L'indice de handicap comprend 30 items dans 8 domaines (habillage, lever, alimentation, marche, hygiène, portée, préhension et activités) et varie de 0 à 3. Les scores d'inconfort varient de 0 à 100 (d'après une évaluation par une échelle visuelle analogique), les scores plus élevés indiquant le plus grand inconfort.

L'étude a été suivie par une phase d'extension au cours de laquelle tous les patients ont reçu une dose fixe (équivalent 3,5 mg/kg/semaine de S24 à S48 puis équivalent 6/mg/kg/semaine)

Principaux critères d'inclusion : patients âgés de ≥ 13 ans et de ≤ 65 ans et ayant une HPP documentée par :

- taux sérique de PAL inférieur aux valeurs normales ajustées à l'âge ;
- taux plasmatique de PLP au moins deux fois supérieur à la limite supérieure de la normale (aucune administration de vitamine B₆ depuis au moins une semaine avant la détermination) ;
- signes d'ostéopénie ou d'ostéomalacie sur les radiographies osseuses.

Traitement : randomisation dans les 3 groupes suivants :

- groupe 2,1 mg/kg/semaine (n=7) : asfotase alfa 0,3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 24 semaines (posologie non retenue dans l'AMM)
- groupe 3,5 mg/kg/semaine (n=6) : asfotase alfa 0,5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée durant 24 semaines (posologie non retenue dans l'AMM)
- groupe témoin non traité (n=6)

Des ajustements posologiques étaient autorisés en fonction des changements de poids, sans dépasser 80 mg/jour.

Critère de jugement principal : variation des taux plasmatiques de pyrophosphate inorganique (PPI) et pyridoxal-5'-phosphate (PLP) entre l'inclusion et la semaine 24.

Caractéristiques des patients inclus :

A l'inclusion, l'âge médian était de 21 ans (min-max : 13 ; 58) dans le groupe témoin, et de 55 ans (min-max : 14; 66) dans le groupe combiné asfotase alfa.

La majorité des patients (12/19) présentait une forme juvénile d'HPP, 4 patients présentaient la forme infantile et 2 patients la forme adulte. Le phénotype était indéterminé pour 1 patient car l'âge à l'apparition des symptômes n'a pas pu être confirmé.

La quasi-totalité des patients (94,7%, 18/19) avait des antécédents de fractures, y compris de pseudo-fractures. Dix-huit patients (94,7%) présentaient des douleurs osseuses suffisamment sévères pour limiter l'activité, et 16 (84,2%) avaient besoin d'antalgiques.

Les taux moyens de PPI et de PLP lors de l'inclusion étaient respectivement de 5,781 μ M et de 422,98 ng/ml.

Tableau 3 : Etude ENB-009-10 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe non traité (n=6)	Groupe asfotase alfa combiné (n =13)
Âge (ans) à l'inclusion		
Moyenne (ET)	30,2 (20,58)	45,9 (18,63)
Médiane	21,0	55,0
Min-Max	13, 58	14, 66
Groupe d'âge à l'inclusion, n (%)		
Adolescents (12-18 ans)	3 (50,0)	3 (23,1)
Adultes (≥ 18 ans)	3 (50,0)	10 (76,9)
Sexe, n (%)		
Masculin	4 (66,7)	3 (23,1)
Phénotype de l'HPP, n (%)		
Infantile (< 6 m)	1 (16,7)	3 (23,1)
Juvenile (≥ 6 m à 18 ans)	5 (83,3)	7 (53,8)
Adulte (> 18 ans)	0 (0,0)	2 (15,4)
Inconnu	0 (0,0)	1 (7,7)

PAL à l'inclusion (U/l)¹⁶		
Moyenne (ET)	28,0 (10,70)	20,1 (5,12)
Médiane	23,5	18,0
Min-Max	18-45	18-35
PPI (µM) à l'inclusion¹⁷		
Moyenne (ET)	6,895 (2,7868)	5,266 (1,6238)
Médiane	6,2	5,100
Min-Max	4,17-12,10	2,15-8,20
PLP (ng/ml) çà l'inclusion¹⁸		
Moyenne (ET)	359,33 (295,184)	452,35 (484,587)
Médiane	237,00	267
Min-Max	106-906	28-1590

Résultats

Après 24 semaines de traitement, la diminution moyenne du taux plasmatique de PPI a été de -2,19 dans le groupe combiné asfotase alfa par rapport à -1,05 dans le groupe témoin (NS).

La diminution moyenne du taux plasmatique de PLP a été de -397,72 dans le groupe combiné asfotase alfa par rapport à une augmentation de +3,13 dans le groupe témoin soit une différence entre les groupes statistiquement significative (p=0,0285).

Tableau 4 : Etude ENB-009-10 – Critère principal de jugement (variation des taux plasmatiques de PPI et de PLP entre l'inclusion et la semaine 24).

Variable	Groupe asfotase alfa 2,1 mg/kg/semaine (n=7)	Groupe asfotase alfa 3,5 mg/kg/semaine (n=6)	Groupe asfotase alfa combiné (n=13)	Groupe non traité (n=6)
PPI (µM)				
n	7	6	13	6
moyenne	-2,027 (1,4381)	-2,185 (1,3304)	-2,100 (1,3335)	-1,052 (2,9248)
Médiane	-1,450	-2,685	-2,190	-0,180
Min, Max	-4,40, -0,68	-3,18, 0,32	-4,40, 0,32	-6,84, 1,07
valeur-p*	0,1014	0,1797	0,0715 (NS)	-
Estimation**	-1,530	-2,210	-1,825	-
IC95%	-3,530 ; 2,440	-3,720 ; 3,660	-3,210 ; 0,230	-
PLP (ng/ml)				
n	7	6	13	6
Moyenne	-254,96 (196,206)	-564,27 (624,009)	-397,72 (455,249)	3,13 (242,721)
Médiane	-161,20,	-288,70,	-254,50,	11,00
Min, Max	-486,4, -18,8	-1467,0, -17,2	-1467,0, -17,2	-374,0, 346,0
valeur-p*	0,0513	0,0931	0,0285 (S)	-
Estimation**	-253,65	-364,05	-302,05	-
IC95%	-528,40 ; 1,20	-1376,20 ; 27,40	-626,40 ; -59,20	-

*Valeur de p basée sur un test de la somme des rangs exact de Wilcoxon comparant chaque groupe de traitement au groupe témoin.

**Les estimations et les intervalles de confiance sont calculés selon la méthode de Hodges-Lehmann-Sen pour le décalage de distribution entre le groupe de traitement et le groupe non traité.

¹⁶ Valeurs normales : 51-385 U/l (min, max ; varie selon l'âge).

¹⁷ Valeurs normales du PPI par tranche d'âge : 13-18 ans (< 0,75-4,78 µM) et > 18 ans (1,00-5,82 µM).

¹⁸ Valeurs normales du PLP par tranche d'âge : 5-18 ans (5,74-61,15 ng/ml) et > 18 ans (2,81-26,70 ng/ml).

8.1.4 Données issues de cohortes historiques

Le laboratoire a proposé une comparaison des résultats combinés des 37 nourrissons et enfants issus des 2 études non comparatives ENB-002-08/ENB-003/08 (11 patients) et ENB-010-10 (26 patients) avec ceux d'une cohorte historique de 48 nourrissons et enfants (étude ENB-011-10).

Les patients des deux populations avaient un diagnostic documenté d'HPP de forme infantile, avec apparition des signes d'HPP avant l'âge de 6 mois, et une documentation d'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes de l'HPP périnatale et infantile : troubles respiratoires, crises convulsives répondant à la pyridoxine et déformation rachitique du thorax.

S'agissant de la survie globale, 4 décès (10,8%) sont survenus dans le groupe combiné asfotase alfa pour un total de 37 patients suivis versus 35 décès (72,9%) dans le groupe historique pour un total de 48 patients suivis ($p < 0,001$). La médiane de survie globale était de 270,5 jours chez les patients de la cohorte historique et n'était pas estimable pour le groupe combiné asfotase alfa car plus de la moitié de ces patients étaient en vie à la date de l'analyse.

S'agissant de l'évolution de fonction respiratoire, dans l'étude de l'histoire naturelle de la maladie, 29/48 patients (60%) avaient besoin d'une assistance respiratoire et pour 20 d'entre eux il s'agissait d'une ventilation mécanique. Dix-neuf des 20 patients (95%) sont décédés.

Dans les études combinées ENB-002-08/ENB-003/08 et ENB-010-10, 21/37 patients étaient sous assistance respiratoire à l'inclusion dont 14 sous ventilation mécanique. A S240, et parmi ces 14 patients, 1 patient est sorti d'étude, 3 sont décédés, 1 a évolué vers une ventilation non invasive, 7 ont été sevrés d'assistance respiratoire et 2 étaient toujours sous assistance respiratoire.

La mise en perspective des résultats obtenus dans des études non comparatives à ces données historiques ne permet pas une évaluation sans biais (biais de sélection, biais de suivi, biais de mesure) de la quantité de l'effet.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance de l'asfotase alfa sont issues de 4 études cliniques (et 2 phases d'extension en cours).

A la date du gel des données pour l'analyse de tolérance de l'EPAR, 71 patients ont été évalués et 64 étaient encore suivis dans le cadre des études d'extension ; cette analyse ne prend pas en compte les 31 patients supplémentaires de l'étude ENB-010-10 intégrés dans l'analyse de l'efficacité.

Parmi les 71 patients, 34 étaient des hommes (47,9%) ; l'âge médian de la première administration d'asfotase alfa était de 5,4 ans (min-max : 0-66,8). La durée moyenne de traitement par asfotase alfa a été de 124,46 semaines (min-max : 60,1-180,9) et 49/71 patients (69%) ont été exposés plus de 96 semaines. L'exposition médiane était de 2,53 patients-années.

Les patients ont été traités à des doses hebdomadaires comprises entre 3 mg/kg et 9 mg/kg par semaine.

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) et la majorité (1800/2706) ont été considérés par l'investigateur comme non liés au traitement.

Deux patients ont présenté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : il s'agissait d'une réaction associée à l'injection IV d'asfotase alfa et de réactions au site d'injection.

EI fréquemment rapportés (≥20%)

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20%) ont été :

- érythème au site d'injection (53,5%, n=37)
- coloration anormale au site d'injection (23,9%, n=17)
- douleur au site d'injection (22,5%, n=16)
- prurit au site d'injection (19,7%, n=14)
- troubles oculaires (19,7%, n=14)

EI graves et décès

Au total, 183 événements indésirables graves (EIG) non fatals ont été observés chez 32 patients (45,1%). Il s'agissait notamment de craniosynostoses (11,3%), pneumonies (7,0%) et des troubles respiratoires (5,6%).

Un total de 5 décès a été signalé dans les études cliniques au moment de l'analyse des données (4 dans l'étude ENB-010-10 et 1 dans l'étude ENB-002-08/ENB-003-08). Tous les décès sont survenus chez des patients de moins de 1 ans et ayant une HPP de forme infantile avec un ou plusieurs facteurs de pronostic défavorable (déformations rachitiques du thorax, troubles respiratoires et/ou crises convulsives répondant à la vitamine B₆). Un décès est survenu avant l'administration de l'asfotase alfa, un autre dans les 3 semaines suivant l'initiation du traitement et 3 dans les 60 semaines suivant l'initiation. Un décès sur les 5 constatés a été évalué par l'investigateur comme étant possiblement liés à asfotase alfa, il s'agissait d'une pneumonie (le patient a présenté une désaturation à son domicile en raison d'un problème avec le système d'alimentation en oxygène et est décédé d'un arrêt respiratoire le même jour).

D'après les données de suivies communiquées par le laboratoire, 2 décès supplémentaires ont été observés dans l'étude ENB-010-10.

EI d'intérêt particulier

- des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 73% des patients. Il s'agissait notamment de fièvre (5,6%), érythème au site d'injection (5,6%), frissons (4,2%) et vomissements (4,2%). Dans la majorité des cas il s'agissait de réactions d'intensité modérée et aucun choc anaphylactique n'a été rapporté. Deux patients ont présenté des réactions au site d'injection nécessitant une réduction de la dose d'asfotase alfa.
- des craniosynostoses (associées à une augmentation de la pression intracrânienne) ont été rapportées chez 11 nourrisson/enfants ayant une forme infantile de l'HPP avec un cas considéré comme grave et pouvant être lié à asfotase (surdité conductrice). La craniosynostose est néanmoins une complication connue de l'HPP
- des calcifications ectopiques ont été rapportées et notamment des calcifications oculaires (11,3%) ainsi que des néphrocalcinoses (8,5%). Ces EI sont également des manifestations documentées de l'hypophosphatasie.
- immunogénicité : sur 69 patients disposant de données immunologiques, 56 (81,2%) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament après le début du traitement. Sur ces 56 patients, 25 (44,6%) présentaient des anticorps neutralisants. Il n'a pas été mis en évidence que la présence de ces anticorps modifierait l'efficacité clinique de l'asfotase alfa.

L'analyse combinée de tolérance fournie par le laboratoire qui intègre les 31 patients supplémentaires de l'étude ENB-010-10 (soit 71+31 = 102 patients traités par asfotase alfa) n'a pas mise en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

8.2.2 Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques européen de STRENSIQ, incluant un plan de minimisation des risques, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : réactions au site d'injection, immunogénicité (formation d'anticorps anti-médicament) et les effets indésirables liés à l'injection
- risques potentiels : crâniosténose, calcification et erreurs médicamenteuses

Le PGR prévoit également la mise en place d'un programme éducationnel destiné à donner des instructions aux patients et personnels soignants pour des techniques d'administration appropriées afin de minimiser les risques d'erreurs médicamenteuses et de réactions au site d'injection.

8.2.3 Données issues du RCP

D'après les données du RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection et des effets indésirables liés à l'injection. La majorité de ces réactions étaient non graves et d'intensité légère à modérée.

Des réactions graves liées à l'injection ont été rapportées chez deux patients sans entraîner l'arrêt du traitement par l'asfotase alfa : fièvre et frissons chez un patient atteint de la forme infantile de l'hypophosphatasie et hypoesthésie buccale, extrémités douloureuses, frissons et céphalées chez un patient atteint de la forme juvénile de l'hypophosphatasie ».

Le RCP décrit également les effets indésirables suivants :

- « Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (incluant érythème, coloration anormale, douleur, prurit, macule, gonflement, ecchymose, hypertrophie, induration, atrophie, nodule, rash, papule, hématome, inflammation, urticaire, chaleur, hémorragie, cellulite et tuméfaction au site d'injection) sont les effets indésirables les plus fréquents observés chez environ 73% des patients dans les études cliniques. La fréquence des réactions au site d'injection a été plus élevée chez les patients atteints de la forme juvénile de l'hypophosphatasie et chez les patients qui recevaient des injections 6 fois par semaine (versus 3 fois par semaine). Dans la majorité des cas, les réactions au site d'injection ont été légères et spontanément résolutives et aucune n'a été rapportée comme étant un effet indésirable grave. Deux patients ont présenté des réactions au site d'injection ayant entraîné des réductions de leur dose d'asfotase alfa.

Parmi les 71 patients traités dans les études cliniques, un patient a présenté une réaction sévère au site d'injection consistant en une coloration anormale du site d'injection ayant entraîné l'arrêt du traitement.

- Immunogénicité

Il existe un potentiel d'immunogénicité. Sur 69 patients atteints d'hypophosphatasie inclus dans les études cliniques et pour lesquels des données après l'inclusion sont disponibles, 56 (81,2%) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament à un certain moment après avoir reçu le traitement par STRENSIQ. Sur ces 56 patients, 25 (44,6%) présentaient également des anticorps neutralisants. La réponse immunitaire (avec ou sans présence d'anticorps neutralisants) a été variable dans le temps. Il n'a pas été mis en évidence que la présence d'anticorps modifie l'efficacité clinique ou la sécurité.

Au cours des études cliniques, il n'a pas été observé de tendance particulière dans la survenue d'effets indésirables en fonction du statut immunologique. En outre, les patients ayant été testés positifs pour les anticorps n'ont pas présenté de signes d'hypersensibilité, ni de tachyphylaxie, après l'administration de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée.»

08.3 Résumé & discussion

Efficacité

Le programme de développement clinique de STRENSIQ repose sur 4 études :

- 2 études non comparatives (ENB-002-08/ENB-003-08 et ENB-010-10) réalisées dans la forme périnatale/infantile de l'HPP.
- 1 étude comparative ouverte versus témoin historique (ENB-006-09/ENB-008-10) réalisée dans les formes infantile et juvénile de l'HPP
- 1 étude comparative ouverte versus un groupe témoin non traité (ENB-009-10) réalisée quelle que soit la forme clinique de l'HPP

Au total, 102 patients ont reçu de l'asfotase alfa parmi lesquels 79 avaient une forme infantile (premiers signes cliniques ≤6 mois), 20 une forme juvénile (6 mois ≤ premiers signes cliniques ≤ 18 ans) et 2 une forme adulte.

Trois études ont étudié l'efficacité de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement au travers d'un même critère de jugement principal (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 et ENB-006-09/ENB-008-12). Il s'agissait de l'amélioration radiologique du thorax, des articulations des poignets et des genoux (selon les études) cotées sur l'échelle d'impression globale du changement radiographique (RGI-C) avec un système de cotation ordinal en 7 points (de -3 : aggravation sévère, à +3 guérison complète) avant et après le traitement par l'asfotase alfa.

L'étude ENB-002-08/ENB-003-08 (en cours) non comparative a été réalisée chez 11 nourrissons et enfants âgés de moins de 36 mois et ayant une forme infantile d'HPP. Les patients ont reçu une

dose unique de 2 mg/kg d'asfotase alfa en perfusion IV puis 1 mg/kg/3 fois par semaine (soit 3 mg/kg/semaine) administrée par voie sous-cutanée (posologie hors AMM). Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la variation du score RGI-C a été de +1,67 en moyenne et +2 en médiane ($p=0,0039$, test des rangs de Wilcoxon). Sept patients (7/11, 63, %) ont obtenu des scores RGI-C de +2 à la semaine 24.

L'étude ENB-010-10 non comparative a été réalisée chez 59 nourrissons et enfants âgés de ≤ 5 ans ayant une forme infantile d'HPP. Les patients ont reçu 6 mg/kg/semaine d'asfotase alfa administrée par injection SC (posologie de l'AMM). Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la variation du score RGI-C a été de +1,51 en moyenne et +1,67 en médiane ($p < 0,0001$)¹⁹. Un total de 51,9 % des patients (21/54) a obtenu un score RGI-C ≥ 2 .

L'étude ENB-006-09/ENB-008-10 (en cours), ouverte, de comparaison de dose avec témoins historiques a été réalisée chez 13 enfants âgés de 6 à 12 ans et ayant un diagnostic d'HPP documenté de forme infantile ($n=5$) ou juvénile ($n=8$). Les patients ont reçu 6 mg/kg/semaine (posologie de l'AMM) ou 9 mg/kg/semaine d'asfotase alfa pendant 24 semaines par voie sous-cutanée. Les radiographies ont été comparées à des radiographies similaires de 16 enfants témoins historiques. A la semaine 24 et par rapport à l'inclusion, les scores médians RGI-C ont augmenté à +2 ou +3 chez 69% (9/13) des patients du groupe combiné asfotase alfa alors que les témoins historiques n'ont pas présenté de modifications du score ($p=0,0007$, test des rangs de Wilcoxon).

Enfin, l'étude ENB-009-10, ouverte, de comparaison de dose avec un groupe témoin non traité a étudié l'efficacité de l'asfotase alfa chez 19 patients quelle que soit la forme d'HPP en termes de variation des taux sanguins des substrats de la phosphatase alcaline. La majorité des patients (12/19) présentait une forme juvénile d'HPP, 4 patients présentaient une forme infantile et 2 une forme adulte. Après 24 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée en termes de diminution moyenne du taux plasmatique de PPi (-2,19 dans le groupe combiné asfotase alfa versus à -1,05, NS) alors qu'une différence a été observée en termes de diminution moyenne du taux plasmatique de PLP (-397,72 versus +3,13, $p=0,0285$).

Des données exploratoires suggèrent une évolution favorable de la fonction respiratoire des patients ayant une HPP de forme infantile.

A titre d'information, lorsque l'on compare les résultats combinés de 37 patients issus des 2 études non comparatives réalisées dans la forme infantile de la maladie (ENB-002-08/ENB-003/08 [11 patients] et ENB-010-10 [26 patients]) avec ceux d'une cohorte historique de 48 nourrissons et enfants (étude ENB-011-10), on constate que 10,8% (4/37) sont décédés versus 72,9% (35/48) de la cohorte historique ($p < 0,001$).

Tolérance

Les données de tolérance reposent sur les résultats de 71 patients issus des 4 études cliniques (et les 2 phases d'extension). La durée moyenne de traitement par asfotase alfa a été de 124,46 semaines (min-max : 60,1-180,9) et l'exposition médiane était de 2,53 patients-années.

Deux patients ont présenté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : il s'agissait d'une réaction associée à l'injection IV d'asfotase alfa et de réactions au site d'injection.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) ont été : l'érythème au site d'injection (53,5%, $n=37$), la coloration anormale au site d'injection (23,9%, $n=17$), douleur au site d'injection (22,5%, $n=16$), prurit au site d'injection (19,7%, $n=14$) et troubles oculaires (19,7%, $n=14$).

On note 4 événements d'intérêt particulier :

- des réactions au site d'injection rapportées chez environ 73% des patients avec notamment de fièvre (5,6%), érythème au site d'injection (5,6%), frissons (4,2%) et vomissements

¹⁹ La valeur de p compare si la médiane est 0 lors de la visite à S24 conformément au test de Wilcoxon.

(4,2%). Dans la majorité des cas il s'agissait de réactions d'intensité modérée et aucun choc anaphylactique n'a été rapporté.

- des craniosynostoses (associées à une augmentation de la pression intracrânienne) rapportées chez 11 nourrisson/enfants ayant une forme infantile de l'HPP, sachant qu'il pourrait s'agir d'une complication de l'HPP
- des calcifications ectopiques avec des calcifications oculaires (11,3%) et des néphrocalcinoses (8,5%), sachant qu'il pourrait s'agir d'une complication de l'HPP
- immunogénicité : sur 69 patients disposant de données immunologiques, 56 (81,2%) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament après le début du traitement. Il n'a pas été mis en évidence que la présence de ces anticorps modifierait l'efficacité clinique de l'asfotase alfa.

Discussion

Les résultats de 2 études non comparatives sont en faveur d'une amélioration radiologique (critère principal de jugement) chez 70 nourrissons/enfants ayant une HPP de forme infantile.

Une étude comparative versus témoins historiques a également démontré une amélioration radiologique chez 13 enfants ayant une HPP de forme infantile (n=5) ou juvénile (n=8) et traités par asfotase alfa alors qu'aucune amélioration n'était observée chez 16 témoins historiques.

Les résultats en termes de variation des taux biologiques des substrats de la PAL, dont la pertinence clinique n'est pas démontrée, ont été concluants pour la PPI uniquement chez 19 patients quelle que soit la forme d'HPP.

On note que les données dans la forme adulte (hors AMM) de la maladie reposent uniquement sur les résultats de 2 patients.

08.4 Programme d'études

Les études ENB-010-10, ENB-009-10 et les études d'extension ENB-003-08 et ENB-008-10 sont encore en cours.

Un registre international de l'hypophosphatasie (HPP) visant à inclure 500 patients a été mis en place par le laboratoire dans le cadre de l'AMM obtenue sous circonstances exceptionnelles.

Les objectifs mentionnés dans le protocole d'étude sont les suivants :

- collecter des informations sur l'histoire naturelle de l'HPP chez des patients de tous âges (nourrissons, enfants, adultes) indépendamment de l'âge d'apparition
- caractériser l'épidémiologie de la population avec l'inclusion de toutes les formes cliniques d'HPP toutes les classifications de l'HPP (périnatale, infantile, juvénile, adulte, et odontohypophosphatasie)
- évaluer le fardeau de la maladie, y compris la qualité de la vie
- recueillir les données de sécurité et d'efficacité chez les patients traités avec asfotase alfa (événements indésirables graves et les événements d'intérêt ciblés).

Des rapports intermédiaires lors de réévaluations annuelles ont été demandés par l'EMA, et le rapport final est attendu pour 2020.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'hypophosphatasie est une maladie génétique métabolique caractérisée par une minéralisation osseuse défectueuse et une altération du métabolisme phosphocalcique entraînant des complications systémiques et une fragilité osseuse (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

La prise en charge des patients repose actuellement sur le traitement symptomatique des signes cliniques sévères et des troubles fonctionnels associés à l'HPP, tels que :

- les crises convulsives, le plus souvent associées aux formes périnatales ou infantiles de l'HPP et traités par pyridoxine et antiépileptiques.

- les complications respiratoires, qui peuvent nécessiter une assistance respiratoire mécanique invasive ou non invasive,
- hypercalcémie et une hypercalciurie, qui peuvent nécessiter une restriction des apports alimentaires de calcium ou l'administration de calciurétiques et une hydratation, notamment dans les formes infantiles,
- les complications rénales et gastro-intestinales,
- les douleurs musculaires et/ou osseuses chroniques,...

La prise en charge des complications de l'hypophosphatasie peut également être chirurgicale (craniectomie, chirurgie des complications orthopédiques, ...).

Place de STRENSIQ

Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée uniquement en termes de normalisation d'un score radiologique (RGI-C),
- des incertitudes quant à l'évolutivité de l'HPP qui peut être fluctuante, particulièrement dans les formes juvéniles,
- du faible nombre de patients atteints d'HPP de forme juvénile et ayant été inclus dans les études cliniques (n=20),
- des incertitudes sur le développement d'anticorps à long terme et leur conséquence sur l'efficacité du traitement, ainsi que du risque potentiel de calcifications extra squelettiques,

l'utilisation de STRENSIQ (asfotase alfa) doit être réservée aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filiale OSCAR) et uniquement aux formes périnatales/infantiles et aux formes juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité. Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance. La poursuite de ce traitement au-delà de l'âge osseux adulte devra être discutée sur la base de données à recueillir.

A noter que les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypophosphatasie est une maladie génétique métabolique grave qui engage le pronostic vital, et tout particulièrement lorsque les lésions apparaissent précocement (formes périnatale et infantile).
- ▀ Il s'agit d'un traitement enzymatique substitutif à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à STRENSIQ.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique : en termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie génétique qui engage le pronostic vital, le poids de l'hypophosphatasie est faible compte tenu du nombre très restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004²⁰, Plan national maladies rares).

Au vu des données disponibles, issues essentiellement d'études non comparatives ou comparatives versus témoins historiques, chez des patients (nourrissons /enfants/adolescents) ayant diverses formes cliniques d'hypophosphatasie, montrant une amélioration radiologique (thorax/poignets/genoux) à 24 semaines et S48 (voire plus) par rapport à l'inclusion, avec une augmentation de 2 points ou plus du score d'impression globale de changement radiologique (RGI-C) pour plus de la moitié (voire les deux tiers, selon l'étude) des enfants, il pourrait être attendu pour la spécialité STRENSIQ un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie dans la prise en charge actuelle de ces enfants. Toutefois cet impact est difficilement quantifiable.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique est acceptable bien que des incertitudes demeurent sur la tolérance de STRENSIQ notamment en termes d'immunogénicité et de calcification extra-squelettique.

L'impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, réanimation, recours à la ventilation artificielle...) est difficilement quantifiable en l'absence de donnée.

Ainsi au vu de ces données limitées, la spécialité STRENSIQ pourrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, particulièrement dans la forme infantile de la maladie.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et du fait de la rareté de la maladie, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité STRENSIQ dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par STRENSIQ est important dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de STRENSIQ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

²⁰ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que STRENSIQ (asfotase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu importante (**ASMR II**) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.

010.3 Population cible

La population cible de STRENSIQ est représentée par les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans. L'hypophosphatasie est une maladie rare et peu de données sur sa prévalence et son incidence sont disponibles en France.

Mornet et al. ⁶ (2011) ont diagnostiqué 26 cas d'HPP de formes sévères en France (16 formes périnatales et 10 formes infantiles), soit en moyenne une incidence de 3 nouveaux cas d'HPP de formes périnatale ou infantile diagnostiqués par an.

D'après avis d'expert, il y aurait actuellement entre 50 et 80 cas d'HPP de formes périnatales/infantiles et de formes juvéniles symptomatiques présentant des critères d'évolutivité susceptibles de bénéficier d'un traitement par STRENSIQ.

Estimation

La population cible de STRENSIQ devrait donc être comprise entre 50 et 80 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande la mise en place d'une prescription initiale annuelle de STRENSIQ par les seuls centres de référence traitant des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filière OSCAR). Les renouvellements de prescription, au cours d'une année, pourront être réalisés par les centres de référence et de compétence.

► Demandes de données

La Commission souhaite obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'HPP (traités et non traités) en France. L'objectif est d'obtenir des données de :

- mortalité,
- morbidité (assistance respiratoire chez le nourrisson, assistance ambulatoire chez l'enfant et l'adolescent),
- et de qualité de vie.

Tout registre existant permettant de répondre à cette demande sera considéré.

► Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer ce produit dans 3 ans notamment sur la base de ces données.