

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

asfotase alfa

STRENSIQ 40 et
100 mg/mL,

solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2023

- Hypophosphatasie
- Adultes / Adolescents / Enfants / Nourrissons / Nouveau-nés
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence en date du 16/03/2016, la place de STRENSIQ (asfotase alfa) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.</p> <p>L'utilisation de STRENSIQ (asfotase alfa) doit être réservée uniquement aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filière 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 doit être discutée sur la base de données à recueillir, ce d'autant que des incertitudes persistent sur l'arrêt du traitement en fin de croissance. Les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission. STRENSIQ (asfotase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>La Commission estime que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 16 mars 2016.</p> <p>ASMR II : Un progrès thérapeutique important dans la prise en charge.</p>
Population cible	<p>Sans objet.</p>
Demande de données	<p>Pour rappel, la Commission a demandé, lors de son avis initial du 16/03/2016, la mise en place d'une étude post inscription afin d'obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'HPP (traités et non traités) en France.</p> <p>L'objectif était 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.</p> <p>Les résultats finaux de cette étude sont prévus en août 2025.</p> <p>De plus, prenant en compte le risque chez les patients de développer des anticorps anti AA voire des anticorps neutralisants, et des incertitudes sur l'effet du traitement à long terme en particulier chez les patients atteints des formes périnatales/infantiles en fin de croissance, des données sur l'efficacité au plus long terme seraient souhaitables.</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude post-inscription et de toutes autres études répondant à cette demande.</p>
Recommandations particulières	<p>En raison de la rareté et de l'hétérogénéité de la pathologie, la Commission maintient la recommandation de mise en place d'une prescription initiale annuelle de STRENSIQ (asfotase alfa) par les seuls centres de référence traitant des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filière OSCAR), comme formulée lors de l'avis d'inscription du 16 mars 2016. Les renouvellements de prescription, au cours d'une année, pourront être réalisés par les centres de référence et de compétence.</p> <p>De plus, compte tenu notamment du risque de réaction anaphylactoïde, la Commission rappelle l'importance que la première injection de STRENSIQ (asfotase alfa) soit réalisée en milieu hospitalier.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée ² .	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/03/2016 et cf. tableau de synthèse en Annexe)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	19
3.4.1 Une étude observationnelle longitudinale EmPATHY (population allemande) ¹⁰	19
3.4.2 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT	22
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	29
3.6 Programme d'études	29
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	32
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	33
5.6 Demande de données	33
5.7 Autres recommandations de la Commission	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence
Précisions	<p>STRENSIQ (asfotase alfa) est un médicament orphelin. Il est le seul 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.</p> <p>Pour rappel, l'EMA a attribué à STRENSIQ (asfotase alfa) le 28 août 2015 une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles¹.</p> <p>Le laboratoire a mis en place à partir de 2015 un registre international de l'hypophosphatasie (HPP) visant à inclure environ 500 patients. En France, le premier patient a été inclus en mai 2016. Les résultats d'une analyse intermédiaire de ce registre, qui inclut les données spécifiques à la France, ont été recueillis au moment du gel de la base des données du 20 Décembre 2019 et du 30 juin 2022.</p> <p>Dans son avis d'inscription du 16 mars 2016², la Commission avait octroyé à STRENSIQ (asfotase alfa) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) 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. Elle avait également formulé la demande de données complémentaires suivante : « 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. La Commission souhaite réévaluer ce produit dans 3 ans notamment sur la base de ces données. »</p> <p>Depuis la première évaluation de STRENSIQ (asfotase alfa) par la Commission le 16 mars 2016, l'ensemble du programme d'études cliniques s'est achevé.</p> <p>Le protocole de l'étude post inscription a été validé en octobre 2016 par le service d'évaluation des médicaments.</p>
DCI (code ATC)	asfotase alfa (A16AB13)
Présentations concernées*	<p>STRENSIQ 40 mg/ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none">- 12 flacons en verre de 0,45 ml (CIP : 34009 300 310 9 4)- 12 flacons en verre de 0,7 ml (CIP : 34009 300 311 2 4)- 12 flacons en verre de 1,0 ml (CIP : 34009 300 311 4 8) <p>STRENSIQ 100mg/ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none">- 12 flacons en verre de 0,8 ml (CIP : 34009 300 311 6 2)

¹ Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à STRENSIQ (asfotase alfa) en date du 16 mars 2016 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621689/fr/strensiq-asfotase-alfa-enzymotherapie-substitutive

Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALEXION PHARMA FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28/08/2015 AMM sous circonstances exceptionnelles avec mise en place d'un registre observationnel longitudinal prospectif à long terme des patients atteints d'hypophosphatasie (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). Le PGR prévoyait également la mise en place de mesures post-autorisation incluant : <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 (asfotase alfa) 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 ; - 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 ; - 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. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier Médicament orphelin (désignation le 03/12/2008)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. La dose maximale d'asfotase alfa recommandée est de 6 mg/kg par semaine. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'une enzyme. L'asfotase alfa, une protéine de fusion recombinante humaine comprenant l'ectodomaine de la phosphatase alcaline (PAL) non spécifique de tissu et un fragment FC-déca-aspartate possédant une activité enzymatique : elle favorise la minéralisation du squelette chez les patients atteints d'hypophosphatasie (HPP).

Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Royaume-Uni : prise en charge dans une indication restreinte suivant les critères de NICE. – Allemagne : prise en charge dans l'indication de l'AMM – Pays-bas : prise en charge dans une indication restreinte aux formes périnatales et infantiles. Prise en charge au cas par cas pour les autres formes. – Italie : prise en charge dans l'indication de l' AMM, prise en charge au cas par cas selon un programme d'accès autorisé par la loi 326/03. <p>Pour les Etats-Unis : « Strensiq est indiqué dans le traitement des patients atteints d'hypophosphatasie périnatale/infantile et juvénile ». Ce libellé est superposable.</p>
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué STRENSIQ (asfotase alfa) dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR II (important) (Avis du 16/03/2016).
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 7 juin 2023 • Date d'adoption : 5 juillet 2023 – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite) HYPOPHOSPHATASIE EUROPE – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{2,3}

Description de la maladie

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).

Le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments : 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. Les taux élevés de substrats enzymatiques qui s'accumulent dans le sang et/ou l'urine renforcent l'hypothèse diagnostique. Le diagnostic est généralement confirmé par l'étude génétique qui montre au moins une mutation sur le gène ALPL.

³ Texte du PNDS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) HYPOPHOSPHATASIE. Juillet 2021

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

On distingue schématiquement 6 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 précocement :

- 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 l'absence de minéralisation des os du thorax et à ses complications respiratoires telles que l'hypoplasie pulmonaire. Il existe une **forme périnatale bénigne** qui est une forme régressive dont les signes squelettiques détectés pendant la grossesse s'améliorent à partir du 3ème trimestre et/ou pendant les premières années de vie.
- 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. 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 staturo-pondéral peut-être présenté 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. La marche est souvent retardée et anormale.
- la **forme adulte** (âge \geq 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** (atteinte dentaire exclusive quel que soit l'âge du patient).

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 cliniques entre les formes cliniques identifiés.

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/ou d'une infection provoquée par l'altération de la fonction respiratoire causée par l'hypominéralisation du thorax). L'HPP symptomatique de l'enfance (forme juvénile) est habituellement responsable de handicap avec des manifestations ostéoarticulaires et parfois neuro-myopathiques dont la physiopathologie est mal comprise.

Épidémiologie

L'hypophosphatasie est une maladie rare. En général, les formes sévères néonatales sont dues à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites altérant sévèrement la fonction de la protéine phosphatase alcaline. La prévalence de l'HPP serait de de l'ordre de 1/100 000 pour les formes mo-

dérées à 1/300 000 pour les formes sévères. Mornet et al. (2011) ont estimé la prévalence de la forme sévère (formes périnatale/infantile) à 1/297 000 personnes en France.

2.2 Prise en charge actuelle

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 autre traitement spécifique n'est disponible dans l'hypophosphatasie chez les patients dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.

→ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas d'autre médicament disposant 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.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par STRENSIQ (asfotase alfa). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant les manifestations osseuses et phosphocalciques, la mortalité, la qualité de vie des patients et prévenant l'apparition des nombreuses complications inhérentes à cette maladie, ce dès le plus jeune âge, et avec une tolérance satisfaisante.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de STRENSIQ (asfotase alfa) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie avait principalement reposé sur quatre études pivotales dont deux avaient été suivies d'une étude d'extension :

- deux études de phase II, non comparatives, en ouvert, réalisées dans la forme périnatale/infantile de l'HPP :

- les résultats finaux de l'étude ENB-002-08⁴, les résultats intermédiaires de son étude de suivi ENB-003-08 et
- les résultats intermédiaires à S24 de l'étude ENB-010-10.
- une étude de phase II, comparative, versus témoin historique, en ouvert, réalisée dans les formes infantile et juvénile de l'HPP : les résultats finaux de l'étude ENB-006-09, les résultats intermédiaires de son étude de suivi ENB-008-10 ;
- une étude comparative, versus un groupe témoin non traité, en ouvert, réalisée quelle que soit la forme clinique de l'HPP : les résultats intermédiaires à S24 de l'étude ENB-009-10 (sans étude de suivi).

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 16/03/2016 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les analyses finales des études dont les données intermédiaires ont été analysées par la Commission en 2016 :
 - les études pivotales : ENB-010-10⁵ à 6 ans (forme périnatale/infantile de l'HPP) et ENB-009-10⁶ à plus de 5 ans (quelle que soit la forme clinique de l'HPP) ;
 - les 2 études de suivi : ENB-003-08⁷ de l'étude ENB-002-08 (forme périnatale/infantile de l'HPP) à plus de 7 ans et ENB-008-10 de l'étude ENB-006-09⁸ (formes infantile et juvénile de l'HPP) à plus de 6 ans ;
- les publications d'une étude observationnelle longitudinale EmPATHY^{9,10} dont l'objectif était d'évaluer chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'une forme juvénile d'HPP, l'efficacité de l'AA sur la fonction physique et la qualité de vie (population allemande) ;
- les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission issue du registre ALX-HPP-501, international, 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 chez des patients traités par STRENSIQ. Le laboratoire a soumis :
 - le rapport d'évaluation clinique de l'analyse intermédiaire de l'étude ALX-HPP-501 prévue en décembre 2019 ; ayant inclus au total 772 patients (544 ont été analysés) dont 53 patients en France (37 analysés).
 - une mise à jour des données en France non prévue au protocole en juin 2022 ; ayant inclus au total 1 155 patients (1 077 ont été analysés) dont 90 patients en France (86 ont été analysés).
- Ainsi que l'actualisation des données de tolérance.

⁴ Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al., Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012 Mar;366:904-13

⁵ Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Högl W, Nakayama H, Bishop N, Martos-Moreno GÁ, Moseley S, Fujita KP, Liese J, Rockman-Greenberg C; ENB-010-10 Study Group. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2735-2747

⁶ Kishnani PS et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia, *Bone* Volume 121, April 2019, Pages 149-16

⁷ Whyte MP et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia : 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 ; 7: 93–105

⁸ Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85971

⁹ Genest, F., Rak, D., Petryk, A. & Seefried, L. Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus* n/a, e10395.

¹⁰ Seefried L, Rak D, Petryk A, Genest F. Bone turnover and mineral metabolism in adult patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Osteoporos Int.* 2021 Dec;32(12):2505-2513.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/03/2016 et cf. tableau de synthèse en Annexe)

« En 2016, quatre études avaient été déposées dans l'indication (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10).

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 \leq 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-008-10). 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-C11) 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 lors de l'avis d'inscription du 16 mars 2016) 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 ($p < 0,0001$). 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 lors de l'avis d'inscription du 16 mars 2016), 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 (en cours lors de l'avis d'inscription du 16 mars 2016), 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.

À 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 ($p < 0,001$) ».

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Formes périnatale/infantile uniquement (premières manifestations cliniques ≤ 6 mois)

Étude ENB-010-10⁵

Pour rappel, des résultats intermédiaires de l'étude ENB-010-10⁵ à S24 avaient été rapportés dans l'avis d'inscription du 16 mars 2016.

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, en ouvert, non comparative, non randomisée, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement chez 69 nourrissons ou enfants âgés de ≤ 5 ans atteints de la forme infantile de l'HPP.

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 5 ans ou moins et avoir une HPP de forme infantile documentée par :

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

Cette étude a débuté en juillet 2010 et s'est terminée en septembre 2016.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était : les modifications des radiographies osseuses du thorax, des articulations des poignets et genoux, à S24 et par rapport à l'inclusion cotées sur l'échelle impression globale du changement radiologique (RGI-C) par 3 lecteurs expérimentés et indépendants.

Résultats de l'analyse finale

Au total, 69 patients avaient été inclus et traités par l'AA au sein de 22 centres. Soixante patients ont terminé l'étude (87 %) : six patients (8,7 %) ont arrêté l'étude à la suite d'un événement indésirable fatal et 3 patients (4,3 %) ont retiré leur consentement (2 de ces patients sont décédés après le retrait de leur consentement).

Neuf patients sont décédés après avoir été traités par asfotase. Les raisons des décès étaient : un cas d'arrêt cardiorespiratoire (évalué non relié), un cas d'événements indésirables multiples dont un œdème cérébral ayant entraîné l'engagement cérébral, un cas d'insuffisance respiratoire associée

à une mort cérébrale (évalué non relié), un cas d'insuffisance cardiopulmonaire (évaluée non relié), un cas d'insuffisance respiratoire (évalué non relié), un cas de complications de l'HPP (évalué non relié), un cas de pneumonie (évalué possiblement relié), un cas d'événements indésirables multiples avec décès dû à une pneumonie (évalué peu vraisemblablement relié), un cas de pneumonie et sepsis (évalué non relié).

Les nourrissons/enfants étaient âgés de 113 semaines en moyenne et 52,2 % (36/69) étaient des filles. L'âge moyen d'apparition des signes était de 1,5 mois. À l'inclusion, 19 (34,8 %) étaient sous assistance respiratoire dont 13 (18,8 %) sous ventilation mécanique. Le score moyen RSS¹¹ était de 4,7 indiquant un rachitisme modéré.

Les patients ont reçu de l'AA à la dose de 6 mg/kg par semaine pendant les 4 premières semaines. La dose d'asfotase alfa a été augmentée chez 11 patients au cours de l'étude. Chez 9 de ces 11 patients, la dose a été augmentée dans le but d'améliorer la réponse clinique. Trente-huit patients ont été traités pendant au moins 2 ans (24 mois) et 6 patients ont été traités pendant au moins 5 ans (60 mois).

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 +2,00 en médiane ($p < 0,0001$). Le pourcentage de patients répondeurs (score RGI-C ≥ 2) a été de 58 % (40/69) à S24.

Les résultats finaux sur le critère de jugement principal ont conforté les résultats de l'analyse intermédiaire. Pour rappel, la variation du score RGI-C a été de +1,51 en moyenne et +1,67 en médiane ($p < 0,0001$). Le pourcentage de patients répondeurs (score RGI-C ≥ 2) a été de 51,9 % (28/53) à S24.

Les résultats de l'analyse finale sur les critères de jugement exploratoires ont suggéré :

- à S48, 72,5 % ($n=50/69$) de la population de l'échantillon complet d'analyse avaient obtenu des scores RGI-C ≥ 2 et étaient considérés comme répondeurs, avec 66,7 % de patients qui avaient un score compris entre 2 et < 3 et 5,8 % de patients qui avaient un score de 3 ;
- une amélioration du score RGI-C médian maintenue pendant toute la durée du traitement allant de 0,9 semaine à 302,3 semaines ; au total, 29 patients étaient suivis après la semaine 96 et ≤ 8 patients après la semaine 192 ;
- à S312, un maintien du score RGI-C (+1,83 en moyenne et +2,33 en médiane par rapport à l'inclusion), le pourcentage de répondeurs était de 73,1 % ($n=49/67$) ;
- à S312, une diminution du score de sévérité du rachitisme (-3,07 en moyenne et -2,50 en médiane par rapport à l'inclusion), le pourcentage de répondeurs était de 73,1 % ($n=65$) ;
- une amélioration de la fonction respiratoire :
 - 78,3 % n'ont pas eu d'assistance respiratoire (65,2 % des patients à l'inclusion),
 - 45,8 % des patients qui étaient sous assistance respiratoire à l'initiation du traitement ont pu supprimer l'assistance et 4,4 % des patients qui n'avaient d'assistance respiratoire à l'initiation en ont eu besoin à la fin de l'étude ;
- une amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score (respectivement + 0,4 et + 0,8 en moyenne par rapport à l'inclusion) ;
- une amélioration du développement moteur et cognitif mesuré par les échelles BSID-III, PDMS-2 (respectivement +1,7 ($n=39$), +1,4 ($n=16$) à S288) ; il est à noter que le BOT-2 n'avait pas été mesuré à l'initiation du traitement).

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).

Étude de suivi ENB-003-08 de l'étude ENB-002-08

Pour rappel, des résultats intermédiaires de l'étude ENB-003-08⁷ ont été analysés en 2016. Il s'agit de la phase d'extension de l'étude ENB-002-08⁴ dont les résultats finaux ont été analysés par la CT en 2016.

L'étude ENB-002-08 était une étude non comparative, de phase II dont l'objectif était de d'évaluer l'efficacité de l'asfotase alfa en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines¹² de traitement chez 11 nourrissons ou enfants âgés de ≤ 36 mois atteints de la forme périnatale ou infantile de l'HPP, ainsi que la tolérance d'une dose unique d'asfotase alfa (2 mg/kg) administrée par voie intraveineuse (IV) et de doses répétées (1 mg/kg trois fois par semaine) administrées par voie sous-cutanée (SC). L'étude a été suivie par une phase d'extension jusqu'à 96 mois (7 ans)¹³.

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal de l'étude de suivi ENB-003-08 était d'évaluer à long terme la tolérance de l'asfotase alfa ainsi que son efficacité pour traiter le rachitisme des nourrissons ou des enfants âgés de ≤ 36 mois atteints d'HPP (7 ans de suivi).

L'étude ENB-003-08 s'est déroulée d'avril 2009 à août 2016 et le principal critère d'inclusion pour les patients était d'avoir terminé l'étude ENB-002-08.

Résultats de l'analyse finale de l'étude de suivi

Sur les 11 patients inclus dans l'étude ENB-002-08, 10 patients ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'étude ENB-003-08. Tous les patients ont été traités à la même dose que la dernière reçue dans le cadre de l'étude ENB-002-08. Un patient est sorti d'étude à la suite de réactions au cours de la première perfusion d'asfotase alfa. Un autre patient est décédé d'un sepsis à la semaine 32. Au total, 4 patients ont participé à l'étude ENB-003-08 jusqu'à la fin (S384). Les 9 autres patients ont terminé l'étude ENB-003-08. Neuf patients sur 11 ont reçu l'AA pendant au moins 72 mois (6 ans). Cinq patients (45,5 %) ont été traités par l'AA pendant une durée comprise entre 72 et 84 mois (6 et 7 ans) et 4 patients (36,4 %) pendant plus de 84 mois (7 ans). L'exposition totale à l'AA exprimée en patients-années était de 62,2.

À la fin de l'étude, les patients avaient été traités pendant une durée médiane de plus de 79 mois soit 6,6 ans (de 1 à plus de 84 mois). Les premiers signes d'hypophosphatasie étaient apparus avant l'âge de 6 mois chez tous les patients. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59 semaines et étaient âgés de 2,1 à 158,1 semaines lors de l'instauration du traitement.

Les résultats exploratoires de la phase d'extension (n=10) ont suggéré :

- un maintien des scores RGI-C avec un score RGI-C à S384 de +2,33 en moyenne par rapport à l'inclusion ;
- la diminution de la gravité du rachitisme a été maintenue pendant au moins 72 mois lors du suivi en cours de traitement (dont au moins 84 mois chez quatre patients) ;
- une variation médiane du score RSS de -6,25 à la dernière évaluation par rapport à la valeur d'inclusion (la variation médiane du score RSS par rapport à la valeur d'inclusion à S24 était de -4,00, à la semaine 72 de -7,00 et à S240 de -7,50);

¹² Le critère de jugement principal était : les 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

¹³ Le critère de jugement principal était : les 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.

- une amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score (respectivement +1,15 et +2,12 en moyenne par rapport à l'inclusion) de 3 ans à la fin de l'étude (mais en dessous des valeurs normales pour la taille) ;
- une amélioration de la fonction respiratoire au long terme (9/11 (81,8%) patients inclus dans l'étude ENB-002-08 avaient des antécédents d'assistance respiratoire) : à S384, sur 10 patients, un seul patient a nécessité une assistance respiratoire lors de sa dernière visite.
- tous les patients ont eu au moins un événement indésirable. Les événements les plus fréquents étaient la pyrexie et l'infection des voies respiratoires supérieures (huit patients chacun [72,7 %] sur 11 patients), la craniosynostose et la pneumonie (sept patients chacun [63,6 %]), l'otite moyenne, le vomissement et la constipation (six patients chacun [54,5 %]), l'érythème au site d'injection et la céphalée (cinq patients chacun [45,5%]), la diminution de l'hémoglobine, la nasopharyngite, le rash, l'irritabilité, la douleur, le déchaussement de dents, la diarrhée, les caries dentaires, l'infection virale et la douleur des extrémités (quatre patients chacun [36,4 %]). Tous ces événements étaient légers ou modérés en sévérité à l'exception de quatre craniosynostoses et de quatre pneumonies. Des événements indésirables graves liés à l'asfotase alfa sont survenus chez trois (27 %) patients (hépatite chronique sévère ; réaction post-injection immédiate modérée ; et craniosynostose sévère avec surdité de transmission sévère).

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

Étude de suivi ENB-008-10 de l'étude ENB-006-09⁸

Pour rappel, des résultats intermédiaires de l'étude ENB-008-10 qui est la phase d'extension de l'étude ENB-006-09 ont été examinés par la CT en 2016.

L'étude ENB-006-09 était une étude, en ouvert, de comparaison de dose (6 mg/kg/semaine versus 9 mg/kg/semaine) avec une cohorte de 16 témoins historiques dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'AA sur le rachitisme lié à l'HPP comparé à des témoins historiques, la tolérance, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques à 24 semaines de l'asfotase alfa chez des enfants âgés de 5 à 12 ans atteints d'HPP¹⁴. L'étude a été suivie par une phase d'extension à dose fixe d'une durée de 60 mois (5 ans)¹⁵. La dose initiale était de 3 mg/kg/semaine pour tous les patients (n = 12), elle a été par la suite augmentée à 6 mg/kg/semaine (amendement au protocole n°4 du 01 février 2011).

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal de l'étude d'extension ENB-008-10 était d'évaluer à long terme la tolérance de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée (SC) ainsi que la proportion de patients traités par AA qui ont montré des changements radiographiques par rapport à l'inclusion dans l'étude ENB-006-09.

L'étude ENB-008-10 s'est déroulée entre avril 2010 et juin 2016 et le principal critère d'inclusion pour les patients était d'avoir terminé l'étude ENB-006-09.

¹⁴ Pour être inclus, les patients devaient être âgés de ≥ 5 ans et de ≤ 12 ans et avoir 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.

¹⁵ Le critère de jugement principal était : des 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.

Résultats de l'analyse finale

Treize patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par l'AA, à la posologie soit de 2 mg/kg 3 fois par semaine (6 patients), soit de 3 mg/kg 3 fois par semaine (7 patients). Seize patients ont constitué le groupe contrôle historique. Au total, 12/13 patients traités par l'AA ont terminé la période de 24 semaines de l'étude ENB-006-09 et ont été inclus dans l'étude d'extension ENB-008-10. Un patient, randomisé dans le groupe 3 mg/kg 3 fois par semaine est sorti prématurément de l'étude après avoir achevé la semaine 4, en raison d'une intervention programmée pour réparation chirurgicale d'une scoliose.

À la fin de l'étude, les patients avaient reçu le traitement pendant une durée médiane de plus de 76 mois (6,3 ans) (1 à 79 mois). Les symptômes d'hypophosphatasie étaient apparus avant l'âge de 6 mois chez 5 patients et après l'âge de 6 mois chez 8 patients. Les patients étaient âgés de 6 à 12 ans lors de l'inclusion dans l'étude et de 10 à 18 ans à la fin de l'étude, 9 patients ayant atteint l'âge de 13 à 17 ans pendant l'étude.

Les résultats de l'analyse finale (n=12) ont suggéré à la semaine 336 (6,4 ans) :

- un maintien des scores RGI-C (une médiane de +2,83 par rapport à l'inclusion) avec 100% des patients répondeurs¹⁶ à l'AA ;
- un maintien de l'amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score (respectivement 0,83 et 1,41 en moyenne par rapport à l'inclusion) ; pour rappel, dans l'avis de 2016, un changement de +0,52 pour la taille et +1,02 pour le poids à S144 a été décrit ;
- une amélioration du score de handicap CHAQ¹⁷ de -0,86 points sur un score qui varie de 0 à 3, et une amélioration du score de douleur CHAQ de -19,58 points sur un score qui varie de 0 à 100.

3.2.2.3 Toutes formes d'HPP : Étude ENB-009-10⁶

Pour rappel : des résultats intermédiaires de l'étude ENB-009-10⁶ à S24 avaient été rapportés dans l'avis d'inscription du 16 mars 2016.

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, de recherche de dose, comparative versus un groupe témoin historique non traité (3 groupes : groupe témoin historique non traité, groupe 0,3 mg/kg/jour d'asfotase alfa et 0,5 mg/kg/jour d'asfotase alfa), dont l'objectif était d'évaluer 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 et la tolérance jusqu'à semaine 288 chez 19 patients âgés de 13 à 66 ans et présentant une HPP, quelle que soit la forme.

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)

Pour être inclus, les patients devaient être 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 ;

¹⁶ Les patients avec un score RGI-C scores de +2 ou plus sont considérés répondeurs.

¹⁷ 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 De douleur varient de 0 à 100 (d'après une évaluation par une échelle visuelle analogique), les scores plus les élevés indiquant la plus grande douleur.

- 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.

L'étude ENB-009-10 s'est déroulée entre juin 2010 et juin 2016.

Critère de jugement

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

Résultats de l'analyse finale

Dix-neuf patients ont été inclus dans cette étude dont 19 patients ont terminé la première phase de 24 semaines et ont eu au moins 96 semaines de traitement. Au total, 14 patients ont terminé l'étude et 5 patients sont sortis de l'étude. À la fin de l'étude, les patients avaient reçu le traitement pendant une durée médiane de plus de 60 mois (24 à 68 mois). Les premiers signes d'hypophosphatasie étaient apparus avant l'âge de 6 mois chez 4 patients, entre 6 mois et 17 ans chez 14 patients et après l'âge de 18 ans chez un patient. Les patients étaient âgés de 13 à 66 ans lors de l'inclusion et de 17 à 72 ans à la fin de l'étude.

L'âge médian des patients du groupe contrôle était de 21,0 ans (de 13 à 58 ans). L'âge médian des patients traités par l'AA était de 55 ans (de 14 à 66 ans).

Au total, la majorité des patients étaient des femmes (63,2 %) ; 68,4 % étaient des adultes âgés de ≥ 18 ans. L'âge d'apparition des symptômes d'HPP allait de 0 à 36 ans, avec une moyenne (ET) de 4,01 (8,28) ans. Quatorze patients (73,7 %) avaient une forme à début juvénile, 4 patients une forme à début infantile (21,1 %) et 1 patient une forme à début adulte d'HPP (5,3%).

À l'inclusion, les taux sériques moyens de PPI, de PLP et de PAL étaient de 5,8 (2,1) µM/l, 423,0 (427,5) ng/ml et 22,6 (8,0) U/l respectivement (n=19).

À l'inclusion, la distance parcourue pendant le test de marche 6 minutes se situait entre 25,0 % et 75,0 % de la distance théorique pour 16,7 % des patients du groupe contrôle versus 57,1 % et 33,3 % des patients des groupes AA 0,3 mg/kg et 0,5 mg/kg respectivement. Il faut noter que le TM6 n'a pas été évalué pour 3 des 6 patients du groupe contrôle, car ils n'avaient pas réussi à marcher pendant les 6 minutes du test à l'inclusion.

La quasi-totalité des patients (18 /19 patients, 94,7 %) avaient des antécédents de fractures, y compris de pseudo-fractures. Dix-huit (94,7 %) patients présentaient des douleurs osseuses suffisamment sévères pour limiter l'activité, et 16 (84,2 %) patients avaient eu besoin d'un traitement antalgique. Les anomalies les plus fréquentes (celles survenant chez plus de 40 % des patients) étaient les suivantes : démarche inhabituelle (lors de la marche ou de la course (78,9 %)), pseudo fractures (63,2 %), *genu valgum* (47,4 %), tête de forme anormale (42,1 %) et *genu varum* (42,1 %). La majorité des patients avaient eu besoin d'une ostéosynthèse pour une fracture au moyen de tiges en acier ou en titane (57,9 %) et/ou de plaques et de vis (31,6 %).

Les antécédents médicaux et chirurgicaux notables comprenaient : reflux gastro-intestinal (42,1%), intervention endodontique (36,8%), traitement des fractures (31,6%), arthrose (26,3%) et déformation du pied et ostéopénie (15,3% chacun). De plus, la plupart des patients avaient subi une perte prématurée de dents (84,2 %) et un nombre de caries excessif (57,9 %).

Les résultats de l'analyse finale ont conforté les résultats intermédiaires. Après 24 semaines de traitement, les résultats étaient non conclusifs sur le co-critère de jugement principal :

- la diminution moyenne du taux plasmatique de PPI a été de $-2,10 \mu\text{M}$ dans le groupe combiné asfotase alfa par rapport à $-1,05 \mu\text{M}$ dans le groupe témoin, la différence observée entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative ;
- la diminution moyenne du taux plasmatique de PLP a été de $-397,72 \text{ ng/mL}$ dans le groupe combiné asfotase alfa par rapport à une augmentation de $+3,13 \text{ ng/mL}$ dans le groupe témoin ($p=0,0285$).

Pour information, les résultats exploratoires des deux phases de l'étude ($n=19$) ont été :

- à S288 une diminution moyenne du taux plasmatique de PPI et de PLP (respectivement $-1,86$ et $-391,58$ en moyenne par rapport à l'inclusion dans le groupe AA combiné) ;
- à S24 une augmentation du rapport volume ostéoïde/volume osseux moyen de $11,59\%$ à $11,79\%$ serait observée sur les biopsies de la crête dans le groupe témoin ($n=6$) et à S48 une diminution de ce rapport de $6,54\%$ à $6,05\%$ dans le groupe combiné AA ($n=12$). Pour l'épaisseur de l'os ostéoïde il y a diminution moyenne de l'épaisseur de l'os ostéoïde de $12,66 \mu\text{m}$ à $11,53 \mu\text{m}$ dans le groupe témoin ($n=3$) à S24 et de $9,07 \mu\text{m}$ à $8,53 \mu\text{m}$ dans le groupe combiné AA ($n=10$) à S48 ;
- à S240 une amélioration moyenne de la distance de marche du TM6 de $+21 \text{ m}$ dans le groupe contrôle ($n=3$) et $+43 \text{ m}$ dans le groupe combiné AA ($n=11$) ;
- une densité minérale osseuse moyenne de la hanche entière au test DEXA de $0,03 \text{ g/cm}^2$ dans le groupe combiné et $0,02 \text{ g/cm}^2$ dans le groupe témoin.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ENB-006-09/ENB-008-10 comme critère secondaire sans gestion du risque alpha à l'aide de 2 questionnaires : POSNA PODCI¹⁸ et CHAQ ; et dans l'étude ENB-009-10 en tant que critère exploratoire à l'aide des questionnaires LEFS¹⁹ et BPI-SF²⁰. De plus ces études ont été réalisées en ouvert. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère (cf. études observationnelles).

3.3 Profil de tolérance

112 patients atteints de la forme périnatale/infantile ($n = 89$), juvénile ($n = 22$) ou adulte ($n = 1$) de l'hypophosphatasie ont été évalués dans les études ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09/ENB-008-10 et ENB-009-10.

Parmi les 112 patients, 55 étaient des hommes ($49,1\%$) ; l'âge médian à la première administration d'asfotase alfa était de 3,3 ans (min-max : 0-66,8). La durée moyenne de traitement par asfotase alfa a été de 181,3 semaines (min-max : 0,1-391,9) et 84/112 patients ($74,9\%$) ont été exposés au moins 96 semaines, 49/112 ($43,6\%$) patients ont été exposés au moins 192 semaines et 26/112 ($23,1\%$) patients ont été exposés pendant au moins 288 semaines. L'exposition médiane était de 2,72 patients-

¹⁸ PODCI = Pediatric Outcomes Data Collection Instrument et POSNA = Pediatric Orthopedic Society of North America. Ces questionnaires auto-rapportés servaient à évaluer le statut fonctionnel des patients. PODCI évalue les activités de la vie courante (marche, se lever de son lit, aller aux toilettes, prendre le bus). Score entre 0 et 100 où 100 est la meilleure santé et 0 la pire. Moyenne de 50 (10) dans une population saine. Le questionnaire était rempli par les parents pour les patients ≤ 10 ans Pour les patients de ≥ 11 ans, le questionnaire pour adolescents était rempli par le patient lui-même.

¹⁹ Le questionnaire LEFS (Lower Extremity Function Scale) évalue la fonction initiale d'un patient et ses progrès. Les scores du LEFS vont de 0 à 80, les scores les plus élevés indiquant une amélioration du fonctionnement des membres inférieurs, y compris les mouvements de transition (par exemple, sortir du lit ou du bain, se rouler dans le lit), la locomotion, monter les escaliers et s'accroupir. Un changement d'au moins neuf points par rapport aux valeurs de référence est considéré comme un changement cliniquement significatif.

²⁰ Le BPI-SF est un questionnaire validé comprenant 4 items pour évaluer la douleur (0 = aucune douleur ; 10 = la pire douleur imaginable. Le score maximum est de 40.

années. Les patients ont été traités à des doses hebdomadaires comprises entre 0 mg/kg et 30 mg/kg par semaine.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) ont été les réactions au site d'injection, les céphalées, les érythèmes, les extrémités douloureuses, la fièvre, l'irritabilité et les contusions.

Les événements indésirables suivants sont à noter :

- Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 74,1 % des patients. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes sont l'érythème au site d'injection (5,6 %), érythème au site d'injection (5,6 %), décoloration au site d'injection (24,1 %) et douleur au site d'injection (18,8 %). Dans la majorité des cas il s'agissait de réactions d'intensité faible. La fréquence de réactions au site d'injection chez les enfants/adolescents était plus importante que chez les adultes.
- Des réactions associées à l'injection, dont l'hypersensibilité, ont été rapportées chez 22/112 (19,6%) patients.
- Des craniosynostoses (associées à une augmentation de la pression intracrânienne) ont été rapportées chez 40/112 (35,7%) nourrissons/enfants ayant une forme infantile de l'HPP. La craniosynostose est une complication connue de l'HPP, qui apparaît chez 61,3% des patients entre leur naissance et leur 5 ans dans l'histoire naturelle de la maladie dans les formes à début infantile de l'HPP. Il n'y a pas assez de données pour établir une relation causale entre l'exposition à l'asfotase alfa et la progression de la craniosynostose.
- Des calcifications ectopiques ont été rapportées chez 44/112 (39,3 %) patients. Les événements de calcifications ectopiques les plus fréquemment rapportées étaient des néphrocalcinoses (8,9% des patients), des dépôts au niveau des conjonctives (8,0% des patients), des calculs rénaux (7,1% des patients) ainsi que des dépôts oculaires (6,3 %). Ces EI sont également des manifestations documentées de l'hypophosphatasie.
- Immunogénicité : 97/109 (89,0 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament après le début du traitement. Sur ces 97 patients, 55 patients (56,7 %) présentaient des anticorps neutralisants. Dans les essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence que la présence de ces anticorps modifierait l'efficacité clinique ou la sécurité de l'asfotase alfa. Cependant des données de cas de pharmacovigilance suggèrent que le développement d'anticorps peut affecter l'efficacité clinique. Ces cas de manque d'efficacité associé avec l'identification d'anticorps neutralisant se manifeste par une réponse clinique sous-optimale. Il n'y a pas de réaction allergique sévère qui a été rapportée avec l'injection d'asfotase alfa en relation avec des anticorps neutralisants.

Dans l'étude ENB-002-08/ENB-003-08, dix patients (90,9 %) ont présenté 79 événements indésirables graves, dont 75 ont été jugés non associés au traitement par asfotase alfa. Les 4 événements indésirables qui ont été associés au traitement étaient : des événements indésirables graves d'intensité sévère de craniosynostose et de surdité de transmission chez un patient, une hépatite chronique chez un patient, et une réaction post-injection immédiate chez un autre patient. Un patient a été retiré de l'étude à cause d'un événement indésirable qui s'est déroulé pendant l'injection IV d'asfotase alfa et un patient est décédé de complications d'une pneumonie menant à un sepsis après environ 7,5 mois de participation (évalué comme non associé au traitement).

Dans l'étude ENB-006-09/ENB-008-10 il n'y a pas eu d'événement indésirable grave ni de décès ou d'arrêt de traitement dû à des événements indésirables.

Dans l'étude ENB-009-10, neuf patients exposés à asfotase alfa durant l'une des deux phases de l'étude ont expérimenté un total de 29 événements indésirables graves. La plupart de ceux-ci (21/29, 72,4%) étaient jugés peu probablement associés au traitement ou non associés au traitement et 27/29

(93,1%) événements ont été traités et ont guéri sans laisser de séquelle. Six événements indésirables graves (hypoesthésie orale, 3 événements de frisson, douleur aux extrémités et céphalées) ayant été expérimentés par un patient ont été évalués comme probablement associés au traitement ainsi que deux événements indésirables graves chez un autre patient (hypersensibilité et réaction anaphylactoïde) qui a dû être retiré de l'étude. De plus, deux patients ont expérimenté quatre événements indésirables graves avant l'exposition à asfotase alfa. Il n'y a pas eu de décès.

Dans l'étude ENB-010-10 : cinquante (50/69, 72,5 %) patients ont présenté 297 événements indésirables graves, la plupart (286/297, 96,3 %) ont été jugés non associés ou peu probablement associés au traitement. Des 11 événements indésirables graves évalués comme associés au traitement, 63,6% (7/11) étaient des réactions au site d'injection ou des réactions associées à l'injection. Neuf (9/69, 13,0%) patients sont décédés après l'initiation d'asfotase alfa. De plus, un patient est décédé sans avoir reçu d'asfotase alfa. Tous ces décès ont été attribués à l'HPP, cependant un patient a eu un événement indésirable grave de type pneumonie d'intensité sévère qui était en cours au moment du décès de ce patient et a été possiblement associé au traitement par asfotase alfa.

Le résumé des risques du PGR de [STRENSIQ] (asfotase alfa) (version 2.1 daté du 9 mai 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection - Immunogénicité (développement d'anticorps anti-asfotase alfa) - Réactions associées à l'injection, y compris l'hypersensibilité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Craniosténose - Calcification ectopique - Erreurs médicamenteuses
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes - Utilisation chez les personnes âgées - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale - Utilisation chez les patients non caucasiens

Le laboratoire a fourni les trois derniers PSUR : le PSUR n°9 (couvrant la période du 4 juillet 2019 au 3 juillet 2020), le PSUR n°10 (couvrant la période du 4 juillet 2020 au 3 juillet 2021) et le PSUR n°11 (couvrant la période du 4 juillet 2021 au 3 juillet 2022).

Deux signaux de tolérance : calcification vasculaire et troubles auto-immuns ont été clos et réfutés au cours de la période couverte par le PSUR n°9 (4 juillet 2019 au 3 juillet 2020)

Un signal de convulsions a été identifié, clos et réfuté au cours de la période couverte par le PSUR n°10 (du 4 juillet 2020 au 3 juillet 2021).

Aucun signal de tolérance n'a été identifié ou clos sur la période couverte par le PSUR n°11 (du 4 juillet 2021 au 3 juillet 2022).

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance au cours de cette période (4 juillet 2019 au 3 juillet 2022).

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Une étude observationnelle longitudinale EmPATHY (population allemande)^{9,9}

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, prospective et rétro-prospective, monocentrique, en Allemagne ayant inclus des adultes atteints avec un début pédiatrique de l'HPP qui ont reçu l'AA en pratique clinique.

Les principaux critères de sélection étaient :

- Adulte (> 18 ans) ;
- Début de la maladie dans l'enfance (PAL bas et/ou mutation du gène de la PAL (ALPL) et signes cliniques et/ou symptômes allant dans le sens d'une HPP) ;
- Traitement par AA pendant au moins 12 mois (pour les résultats concernant la qualité de vie) ou au moins 24 mois (pour les résultats concernant le métabolisme minéral) ;
- Dose : selon RCP 6 mg/kg/semaine, à la discrétion du praticien (1 mg/kg six fois par semaine ou 2 mg/kg trois fois par semaine).

Les caractéristiques démographiques des patients comme l'âge de début de la maladie, les symptômes de la maladie étaient collectés rétrospectivement. Les données cliniques et biologiques liées à l'HPP étaient collectées à l'inclusion dans les six mois avant le début du traitement, des visites de suivi étaient programmées à 3, 6 et 12, 18 et 24 mois.

Le critère de jugement principal était la fonction physique évaluée à l'aide du test de marche 6 min, le test timed up-and-go (TUG), le test short Physical Performance Battery (SPPB) (mesure de performance consistant en un test d'équilibre, un test de vitesse de marche habituelle de 4 m et un test répété de lever de chaise), et un test de dynamométrie manuelle (force de préhension) et l'échelle LEFS. Les autres critères étaient :

- La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF-36.
- La fréquence de la douleur évaluée en : jamais, rarement, quelquefois, fréquemment, de façon permanente. Si la douleur était présente, son intensité était évaluée sur une échelle de Likert à 10 niveaux. L'information concernant la consommation d'antalgiques était collectée.
- Tolérance : EI notamment réactions au niveau du site d'injection.

Résultats intermédiaires⁹

Quatorze patients étaient inclus dans l'analyse dont 11 femmes (79%). L'âge moyen était de 51 ans, allant de 19 à 78 ans. Tous les patients présentaient des mutations hétérozygotes du gène ALPL et des manifestations osseuses documentées (dont au moins un antécédent de fractures) en plus d'autres manifestations liées à l'HPP. Douze patients avaient initié un traitement par asfotase alfa à 6 mg/kg/semaine et deux patients ont demandé à initier le traitement à 3 mg/kg/semaine.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité en vraie vie de l'AA en termes d'amélioration des fonctions physiques et de la qualité de vie chez des patients adultes avec un début pédiatrique de l'HPP.

Les critères de jugement principaux étaient le test de marche de 6 minutes (TM6), le test Timed Up and Go (TUG), le Short Physical Performance Battery (SPPB) (constitué de tests d'équilibre, d'un test de vitesse de marche sur 4 m, d'un test chaise-levée répété) et le test de force de préhension. La qualité de vie rapportée grâce au questionnaire 36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2) était un critère de jugement secondaire.

Tableau 1 : Les résultats descriptifs ont été rapportés à 12 mois

	Valeur initiale	Valeur à 12 mois
TM6 (13/14), médiane (Intervalle interquartile)	267 m (0 – 368)	320 m (234 – 469)
TUG (9/14), médiane (IQR)	4,4 s (10,7 – 28,9)	11,3 s (9,4 – 16,9)
Grip strength (12/14), médiane (IQR)	22,7 kg (11,6 – 25,3)	22,5 kg (14,3 – 25,4)
Vitesse pour marcher 4 m (10/14), médiane (IQR)	0,8 m/s (0,7 – 1,1)	1,1 m/s (0,8 – 1,4)
Test de levée de chaise répétée (9/14), médiane (IQR)	22,2 s (16,2 – 30,8)	13,0 s (10,8 – 22,4)
Tandem stand 10 s (10/14), n	8/10	9/10
Semi-tandem stand 10 s (10/14), n	10/10	10/10

SF-36v2 :		
Physical Component Summary (PCS)	26 (21 – 31)	33 (26 – 45)
Mental Component Summary (MCS)	53 (33 – 60)	56 (39 – 60)

On observe :

- une amélioration du TM6 par rapport à l'inclusion de 20% (53 m). Sept patients sur les treize évaluable utilisait des aides à l'inclusion. A 12 mois, quatre de ces sept patients n'ont pas utilisé leur aide et aucun des patients qui n'utilisaient pas d'aide à l'inclusion n'en ont eu besoin pendant le suivi.
- une amélioration du temps du TUG de 22% par rapport à l'inclusion.
- une diminution de la force de préhension de 1% par rapport à l'inclusion à 12 mois.
- Au niveau du Short Physical Performance Battery (SPPB) :
 1. Pour le test de vitesse sur 4 m : une amélioration de 38% de la vitesse par rapport à l'inclusion. Quatre patients utilisaient des aides à l'inclusion, trois de ces patients ne nécessitaient pas d'aide à 12 mois.
 2. Pour le Semi-tandem stand 10 s : tous les patients ont réussi ce test à l'inclusion et à 12 mois. Un des patients qui avaient réussi ce test à l'inclusion et à 12 mois ne l'avait pas réussi à 3 et 6 mois.
 3. Pour le Tandem stand 10 s : 80% des patients étaient capables de se tenir debout pendant dix secondes à l'inclusion et 90% des patients à 12 mois. Les deux patients qui ne pouvaient tenir cette position à l'inclusion ont pu la tenir à 12 mois mais un des patients qui avait pu effectuer le test à l'inclusion n'a pas pu le faire à 12 mois.
 4. Pour le test de levée de chaise répétée : une amélioration de 41% par rapport à l'inclusion est observé à 12 mois.
- En ce qui concerne la qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36v2 :
 5. Pour le score physique : une amélioration de 27% par rapport à l'inclusion ;
 6. Pour le score mental : une amélioration de 5% par rapport à l'inclusion.
- le niveau de la douleur est resté le même entre l'inclusion et 12 mois.

Analyse complémentaire sur les données osseuses¹⁰

Vingt-et-un patients étaient inclus dans l'analyse dont 16 femmes (76%). L'âge médian était de 50 ans, allant de 19 à 78 ans. Tous les patients présentaient une HPP confirmée génétiquement avec une activité des PAL réduite et des manifestations osseuses de la maladie (dont au moins un antécédent de fractures chez 95% des patients). Les autres manifestations osseuses de l'HPP étaient la déformation des os longs chez 9 patients, la craniosynostose chez 7 patients, la scoliose chez 5 patients et la cyphose chez 3 patients. Malgré un début pédiatrique de la maladie chez tous les patients, 67% d'entre eux n'ont eu leur première fracture qu'à l'âge adulte. 95% des patients ont rapporté d'autres manifestations de l'HPP comme la douleur chez 95% des patients, la faiblesse musculaire chez 90% des patients, la douleur articulaire chez 86% des patients et la perte précoces des dents de lait chez 81% des patients et des dents définitives chez 43% des patients.

Les paramètres analysés étaient :

- Les substrats des PAL : les PLP à l'inclusion, le ratio PEA urinaire/créatinine ;
- Les marqueurs du métabolisme phosphocalcique : la PTH, le calcium et le phosphate ;
- Le FGF-23 ;
- Les marqueurs de renouvellement osseux (ostéocalcine, le P1NP, le TRAP5b et le NTx) ;
- La densité minérale osseuse.

Les résultats descriptifs ont été rapportés à 24 mois.

On observe :

- une baisse du ratio médian PEA urinaire/créatinine par rapport à l'inclusion sans atteindre les valeurs normales à 24 mois ;
- des taux médians de PTH, calcium, phosphate et FGF-23 dans la norme pendant toute la durée de l'étude ;
- des taux médians d'ostéocalcine, P1NP, TRAP5b et NTx dans la norme à l'inclusion et à 24 mois ;
- la densité minérale osseuse lombaire moyenne était comprise dans la limite haute de la norme à l'inclusion (T-score moyen de 2,1 à l'inclusion à un T-score moyen de 2,8 à 24 mois) ;
- durant la période de traitement, 4 fractures et 3 pseudofractures sont survenues chez quatre patients avec des antécédants de fractures. Un des patients a présenté 2 pseudofractures métatarsiennes et 2 fractures par avulsion traumatique suite à une blessure à la main. Un des patients a présenté une fracture de stress de la malléole après 3 mois de traitement par asfotase alfa. Un des patients a présenté une pseudofracture métatarsienne isolée. Le dernier patient a présenté une fracture fémorale suite à un regain de mobilité. Ce patient avait déjà une prothèse de hanche et un amincissement de l'os fémoral.

3.4.2 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

En 2016, la Commission a souhaité obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'HPP (traités et non traités) en France. L'objectif était 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.

Sur la base du Registre international (122 centres) sur les patients atteints d'hypophosphatasie initialement demandé par l'EMA et dont le premier patient a été inclus le 20 janvier 2015, le laboratoire a soumis les données des analyses intermédiaires au gel de base du 30 octobre 2020 et une mise à jour non prévue du 30 juin 2022 en France du registre ALX-HPP-501. Le rapport final de l'étude est prévu pour le 28 août 2025.

Les dernières données de 2022 transmises par le laboratoire sont présentées à titre informatif dans le présent avis, au regard des données de 2020.

→ Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive (sans test d'hypothèse statistique prévu), prospective, multicentrique dont les objectifs sont de :

- collecter les données sur l'histoire naturelle de la maladie chez des patients de tous âges nourrissons, enfants et des adultes avec de l'HPP ;
- caractériser l'épidémiologie de la population HPP ;
- évaluer le fardeau de la maladie notamment en termes de mortalité, morbidité et qualité de vie chez les patients HPP recevant de l'asfotase alfa ;
- évaluer la tolérance à long terme et l'efficacité de l'AA chez les patients HPP déjà traités ou pas par AA.

Pour être inclus, les patients devaient être :

- **atteints d'HPP quel que soit leur âge et quel que soit l'âge de survenue des premiers symptômes d'HPP,**
- traités ou pas par AA, et une durée de traitement connue au moment du gel de la base des données. Pour les patients traités par AA, l'exposition au traitement devait être ≥ 6 mois.

L'analyse des résultats a été réalisée à partir de la date d'initiation du traitement pour les patients traités par AA et la date de recrutement dans le registre pour les patients qui n'ont jamais été traités par AA.

Toutes les analyses ont été stratifiées selon le traitement (jamais traités et traités par AA), et le groupe d'âge au début de l'étude (pédiatrique et adulte). Pour l'analyse des données françaises, les patients avec une forme adulte de l'HPP n'ont pas été inclus dans la population.

Les variables recueillies à l'inclusion et à la dernière évaluation étaient :

- La survie globale ;
- La fonction respiratoire : assistance ventilatoire invasive ou non invasive ;
- La fonction motrice : composante physique du SF-36 et du Peds QL²¹ ;
- La gravité de la maladie : fractures ou pseudo-fractures, dispositifs d'aide à vie quotidienne tels que chaussures orthopédiques, fauteuil, etc. ;
- Handicap / état fonctionnel, activité de la vie quotidienne : HAD-DI²² pour les patients > 18 ans ;
- La qualité de vie : SF-36 pour les patients > 18 ans ; Peds QL pour les patients de 2 à 18 ans ;
- La douleur : BPI -SF²³ ;
- La croissance et le développement pour les patients <18 ans à l'inclusion : Z-score de taille et de poids ;
- Les manifestations squelettiques : anomalie du thorax, du crâne, des os long, rachitisme, ostéomalacie, scoliose, déformation du pied, douleurs osseuses limitant l'activité, démarche anormale, etc. ;
- Les reins : échographie à la recherche d'anomalies telles que néphrocalcinose, greffe de rein, calculs rénaux ;
- Les yeux : recherche d'un œdème papillaire, d'une diminution de l'acuité visuelle, de calcifications ectopiques ;
- La biologie : calcium, PTH, phosphate, vit D ;
- Tolérance : les EI après le début du traitement seront collectés ;
- Les EI d'intérêt particulier : manque d'efficacité, dépression respiratoire, pneumonie, surdité de conduction, craniosténose, calcifications ectopiques, réactions liées à l'injection ou au site d'injection, réaction d'hypersensibilité sévère, réactions liées au système immunitaire, hypocalcémie, anticorps anti AA.

L'étude prévoyait d'inclure en France au minimum 40 à 50 patients dont 10 à 15 patients traités par AA à la date d'analyse intermédiaire en 2019.

La description des caractéristiques patients comprenait les valeurs manquantes, les taux d'incidence, les intervalles de confiance à 95%, la médiane, la moyenne et les écarts types pour les variables continues et les nombres et proportions pour les variables catégorielles.

²¹ Les scores des questionnaires SF-26 version 2 et PedsQL vont de 0 à 100, avec un score haut indiquant une meilleure qualité de vie.

²² « Health Assessment Questionnaire Disability Index » (HAQ-DI) a un score de 0 (pas de difficulté) à 3 (impossible à faire), il évalue la motricité et le degré de déficience du patient, avec un score haut indiquant une plus grande déficience. Le score moyen chez des personnes en bonne santé serait de 0,25.

²³ « Brief Pain Inventory Short Form » (BPI-SF) a un score compris entre 0 et 10 ; les valeurs les plus hautes sont associées à une plus grande douleur

→ Résultats

Au niveau international, le registre a été conduit dans 155 centres dans 20 pays. En juin 2022, 1 155 patients ont été enregistrés au niveau mondial dont 1 077 patients inclus dans la population d'analyse (410 patients ayant déjà été traités par AA et 667 patients n'ayant jamais été traités par AA).

En France, 90 patients français (10 centres) ont été inclus, dont 4 patients ont été exclus de la population d'analyse (deux patients par manque de données disponibles pour confirmer leur diagnostic d'HPP et 2 patients car leur statut d'exposition à l'asfotase alfa ou leur date de début de traitement étaient inconnus).

Parmi les 86 patients, 64 patients (74,4 %) n'avaient jamais été traités et 22 patients (25,6 %) avaient reçu un traitement par l'AA, à un moment donné. Au moment du gel de la base des données, 2 patients français ont arrêté la participation au registre dont 1 patient pour cause de décision du clinicien.

Tableau 2 : Population française de l'étude

Population du registre au début de l'étude	Total (N =90*)	< 18ans (N =22)	≥ 18 ans (N =66)
Effectifs	86	22 (25,6 %)	64 (74,4 %)
Patients exclus	4*	0	2
Patients jamais traités	64	11	53
Patients traités	22	11	11
dont patients traités avant l'inclusion	12	6	6

* Pour deux patients, l'âge au début de l'étude était manquant.

La durée moyenne de suivi dans le registre était 1,8 ans. La durée moyenne de traitement chez les patients traités par AA était 3,7 années.

Chez les patients d'âge < 18 ans à l'inclusion, la durée moyenne de traitement par AA chez ces patients était 4,4 ans.

Au total, en France, 3 patients ont arrêté le traitement par asfotase alfa dont le motif d'arrêt par le médecin était « autre ».

À l'inclusion dans le registre, l'âge médian des patients de l'étude était 38,7 ans. L'âge médian des patients d'âge < 18 ans était 6,08 ans chez les patients non traités et 10,6 ans pour les patients traités. L'âge médian des patients adultes était 46,7 ans chez les patients non traités et 53,2 ans pour les patients traités.

Tableau 3 : Caractéristiques et de la maladie à l'inclusion des patients français dans l'étude ALX-HPP-501

	Population totale (N=86)		Patients d'âge < 18 ans (N=22)		Patients d'âge ≥ 18 ans (N=64)	
	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)
Traités par AA						
Âge à l'inclusion (années)						
Moyenne (ET)	40,6 (20,5)	29,9 (23,7)	7,4 (4,6)	9,1 (4,6)	47,5 (14,9)	50,6 (14,6)
Type d'HPP, n (%)						
Périnatal, infantile	2 (3,1%)	6 (27,3%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)
Juvenile	15 (23,4%)	11 (50,0%)	8 (72,7%)	6 (54,5%)	7 (13,2%)	5 (45,5%)
Début pédiatrique (période inconnue)	6 (9,4%)	3 (13,6%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	5 (9,4%)	2 (18,2%)
Adulte	31 (48,4%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	31 (58,5%)	2 (18,2%)

Début inconnu	10 (15,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (18,9%)	0 (0,0%)
Sexe, n (%)						
Homme	19 (29,7%)	9 (40,9%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)	13 (24,5%)	5 (45,5%)
Femme	45 (70,3%)	13 (59,1%)	5 (45,5%)	7 (63,6%)	40 (75,5%)	6 (54,5%)
Âge au diagnostic d'HPP (années)						
Moyenne (ET)	35,7 (22,3)	17,5 (24,2)	5,4 (5,0)	1,5 (1,9)	43,3 (18,0)	39,5 (23,4)
Âge à l'instauration du traitement (années)						
Moyenne (ET)	-	28,7 (24,4)	-	7,4 (6,1)	-	50,0 (15,0)
Phosphatase alcaline, valeur initiale (U/L)						
n	57	20	11	10	46	10
Moyenne (ET)	37,1 (31,0)	31,9 (28,4)	85,2 (34,0)	50,2 (29,4)	25,6 (15,7)	13,5 (9,3)
PAL < LIN, n (%)	53 (93,0%)	20 (100,0%)	10 (91,0%)	10 (100,0%)	43 (93,5%)	10 (100,0%)

Tableau 4 : Manifestions cliniques à l'inclusion

Traités par AA	Population totale (N=86)		Patients d'âge < 18 ans (N=22)		Patients d'âge ≥ 18 ans (N=64)	
	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)

Symptômes à l'inclusion, n (%)

	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)
n	64	22	11	11	53	11
Symptômes osseux	22 (34,4%)	21 (95,5%)	5 (45,5%)	10 (90,9%)	17 (32,1%)	11 (100,0%)
Rachitisme	6 (9,4%)	5 (22,7%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	3 (5,7%)	2 (18,2%)
Ostéomalacie	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Fractures/Pseudo-fractures	14 (21,9%)	11 (50,0%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	13 (24,5%)	10 (90,9%)
Inflammation chronique / œdème de moelle osseuse	3 (4,7%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	3 (5,7%)	0 (0,0%)
Déformation osseuse	7 (10,9%)	13 (59,1%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	4 (7,5%)	5 (45,5%)
Symptômes neurologiques	5 (7,8%)	7 (31,8%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	3 (5,7%)	2 (18,2%)
Epilepsie	2 (3,1%)	1 (4,5%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Craniosynostose	3 (4,7%)	7 (31,8%)	1 (9,1%)	5 (45,5%)	2 (3,8%)	2 (18,2%)
Hypertension intracrânienne aiguë	1 (1,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Retard cognitif / du développement	1 (1,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Symptômes métaboliques	13 (20,3%)	13 (59,1%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	10 (18,9%)	5 (45,5%)
Défaut de croissance	3 (4,7%)	4 (18,2%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (1,9%)	3 (27,3%)
Fatigue	11 (17,2%)	11 (50,0%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)	9 (17,0%)	3 (27,3%)
Symptômes musculaires	8 (12,5%)	10 (45,5%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)	5 (9,4%)	3 (27,3%)
Retard moteur	2 (3,1%)	5 (22,7%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Faiblesse	8 (12,5%)	7 (31,8%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	5 (9,4%)	1 (9,1%)
Démarche anormale	3 (4,7%)	4 (19,0%)	3 (27,3%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)
Symptômes dentaires	22 (34,4%)	16 (72,7%)	5 (45,5%)	7 (63,6%)	17 (32,1%)	9 (81,8%)

Traités par AA	Population totale (N=86)		Patients d'âge < 18 ans (N=22)		Patients d'âge ≥ 18 ans (N=64)	
	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)
Perte précoce des premières dents	11 (17,2%)	10 (45,5%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	6 (11,3%)	6 (54,5%)
Autre	17 (26,6%)	14 (63,6%)	1 (9,1%)	6 (54,5%)	16 (30,2%)	8 (72,7%)
Symptômes respiratoires	2 (3,1%)	3 (13,6%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Arrêt respiratoire	1 (1,6%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Pneumonie	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Symptômes rénaux	9 (14,1%)	8 (36,4%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	7 (13,2%)	3 (27,3%)
Hypercalcémie / hypercalciurie / hyperphosphatémie	7 (10,9%)	6 (27,3%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	5 (9,4%)	1 (9,1%)
Néphrocalcinose	1 (1,6%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	1 (1,9%)	2 (18,2%)
Calculs rénaux	1 (1,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (9,1%)
Symptômes rhumatologiques	16 (25,0%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	16 (30,2%)	3 (27,3%)
Périarthrite calcifiante	4 (6,3%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (7,5%)	2 (18,2%)
Pseudo-goutte	0 (0,0%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Chondrocalcinose	9 (14,1%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (17,0%)	2 (18,2%)
Calcification ectopique	5 (7,8%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (9,4%)	1 (9,1%)
Douleurs	33 (51,6%)	13 (59,1%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)	29 (54,7%)	7 (63,6%)
Douleur dorsale chronique	28 (43,8%)	12 (54,5%)	3 (27,3%)	5 (45,5%)	25 (47,2%)	7 (63,6%)
Douleur généralisée	10 (15,6%)	6 (27,3%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	8 (15,1%)	1 (9,1%)
Fibromyalgie	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Douleur musculaire chronique	13 (20,3%)	7 (31,8%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	9 (17,0%)	3 (27,3%)

Un patient (1,9 %) ≥ 18 ans, non traité était initialement atteint d'ostéomalacie.

Au total, 11 patients (12,8%) étaient atteints de rachitisme à l'inclusion dont 6 patients d'âge < 18 ans (3 patients non traités et 3 patients traités) et 5 patients de plus de 18 ans (3 patients non traités versus 2 patients traités).

Au niveau neurologique, au total 10 patients (11,6%) étaient atteints de craniosynostose à l'inclusion dont 6 patients de moins de 18 ans (1 patient (9,1%) non traités et 5 patients (45,5%) traités) et 4 patients de plus de 18 ans (2 patients (3,8%) non traités et 2 patients (18,2%) traités).

Aucun patient n'était transplanté ou n'a reçu une transplantation. De même, aucun patient n'a eu de ventilation non invasive.

Deux nouveaux cas de néphrocalcinose ont été observés chez les patients de moins de 18 ans pendant le suivi : un nouveau cas parmi les 7 patients ayant été traités par AA dont les données étaient disponibles et un autre parmi les 6 patients n'ayant pas été traités. Il n'y a pas eu de nouveau cas de néphrocalcinose chez les patients de plus de 18 ans.

Un seul patient de moins de 18 ans traité a été soigné avec la ventilation invasive initialement. Il n'y a pas eu de nouveaux patients concernés pendant la période de suivi.

Critères de jugement (population FAS) :

Tableau 5 : Résultats descriptifs de l'étude ALX-HPP-501 en France (analyse intermédiaire)

Traités par AA	Population totale		Groupe < 18 ans (N=22)		Groupe ≥ 18 ans (N=64)	
	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)
Sévérité de la douleur (BPISEV)						
n			NA	NA	14	4
Moyenne à l'inclusion (ET)			NA	NA	3,3 (1,7)	4,8 (1,7)
Variation moyenne (ET)			NA	NA	-0,1 (2,1)	-1,7 (1,3)
Retentissement de la douleur (BPI)						
n			NA	NA	12	4
Moyenne à l'inclusion (ET)			NA	NA	3,54 (2,9)	4,1 (1,6)
Variation moyenne (ET)			NA	NA	-0,0 (1,7)	-2,1 (1,4)
Déficience (HAQ-DI)						
n			NA	NA	18	4
Moyenne à l'inclusion (ET)			NA	NA	0,5 (0,6)	1,2 (0,8)
Variation moyenne (ET)			NA	NA	0,0 (0,2)	-0,4 (0,6)
Fractures/pseudo-fractures						
n	64	22	11	11	53	11
Fractures ou pseudofractures à l'inclusion	22 (34,4%)	10 (45,5%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	20 (37,7%)	9 (81,8%)
Fractures ou pseudofractures pendant le suivi	5 (7,8%)	4 (18,2%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	3 (5,7%)	1 (9,1%)
Symptômes osseux						
n	4	5	4	5	0	0
Nouvelles anomalies pendant le suivi, n (%)	2 (50,0%)	3 (60,0%)	2 (50,0%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Utilisation de ventilation/respirateur						
Ventilation non invasive						
n	63	22	11	11	52	11
À l'inclusion, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pendant le suivi, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ventilation invasive						
À l'inclusion, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pendant le suivi, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Croissance						
n			5	9	NA	NA
Variation moyenne de la taille (selon le Z-score)			-0,4 (0,9)	0,2 (1,2)	NA	NA
Variation moyenne de l'IMC (selon le Z-score)			0,1 (1,1)	0,5 (1,3)	NA	NA
n			5	10	NA	NA

Traités par AA	Population totale		Groupe < 18 ans (N=22)		Groupe ≥ 18 ans (N=64)	
	Non (N=64)	Oui (N=22)	Non (N=11)	Oui (N=11)	Non (N=53)	Oui (N=11)
Variation moyenne du poids (selon le Z-score)			-0,3 (0,8)	0,5 (2,7)	NA	NA

Rein

Transplantation rénale, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Néphrocalcinose, n (%)

n	7	11	6	7	1	4
A l'inclusion	0 (0,0%)	6 (54,5%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)
Nouvelle durant le suivi	1 (14,3%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Décès, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Neuf patients ont été testés pour la recherche d'anticorps anti-médicament : 6 patients (66,7%) ont été positifs et un seul de ces patients a été positif aux anticorps neutralisants. Il est à noter que ce patient a aussi eu des résultats négatifs aux anticorps neutralisants.

Qualité de vie²⁴

Parmi les patients pédiatriques ≥ 2 ans du registre en France, le score PedsQL moyen a été :

- chez les 4 patients non traités : 72,3 (15,4) à l'inclusion et 67,7 (22,1) au dernier suivi ;
- chez les 4 patients traités : 59,2 (13,2) à l'inclusion et 77,2 (20,1) au dernier suivi.

Parmi les patients ≥ 18 ans du registre en France, le score SF-36 v2 moyen a été :

- chez les 17 patients non traités : 46,9 (11,3) à l'inclusion et 47,3 (9,8) au dernier suivi pour le « Physical Component Score » et 49,1 (8,3) à l'inclusion et 46,6 (11,2) au dernier suivi pour le « Mental Component Score » ;
- chez les 4 patients traités : 31,8 (12,5) à l'inclusion et 36,7 (7,2) au dernier suivi pour le « Physical Component Score » et 39,8 (12,2) à l'inclusion et 47,8 (10,9) au dernier suivi pour le « Mental Component Score ».

Tolérance

Au total, avant l'enregistrement dans le registre, 8 événements indésirables ont été rapportés chez 6/24 (25,0%) patients et pendant le suivi 21 événements indésirables ont été rapportés chez 10/24 (41,7%). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans la période précédant l'enregistrement ont été les réactions au site d'injection chez 5 patients (20,8%) et des calcifications ectopiques chez 1 patient (4,2%). Pendant le suivi, les événements indésirables les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection chez 6 patients (25,0%), les calcifications ectopiques chez 2 patients (8,3%) et la craniosynostose chez 1 patient (4,2%).

Chez les patients traités par AA < 18 ans, des événements indésirables ont été rapportés chez 4 patients sur 11 (36,4%) avant l'enregistrement dans le registre : les 5 événements indésirables rapportés étaient des réactions au site d'injection. Pendant la période de suivi du registre, 15 événements

²⁴ La qualité de vie était évaluée par le questionnaire Short Form Survey 36 item (SF-36 version 2) chez les patients adultes (> 18 ans) et par le questionnaire Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) chez les patients pédiatriques de plus de 2 ans. Les deux questionnaires résultent en un score sur une échelle de valeur de 0 à 100, les scores les plus élevés représentent une qualité de vie meilleure.

indésirables ont été rapportés chez 7 patients (63,6%) : les événements indésirables qui ont été les plus fréquemment rapportés étaient les réactions au site d'injection chez 36,4% des patients et les calcifications ectopiques chez 18,2% des patients.

Dans le groupe de patients \geq 18 ans, une réaction au site d'injection a été rapportée chez 1 patient sur 12 (8,3%) avant l'enregistrement dans le registre. Pendant la période de suivi du registre, 6 événements indésirables ont été rapportés chez 3 patients (25,0%) : les événements indésirables qui ont été les plus fréquemment rapportés étaient trois craniosynostoses chez 1 patient (8,3%) et deux réactions au site d'injection chez 2 patients (16,7%).

Un événement indésirable grave de type dilatation des ventricules cérébraux a été rapporté chez 1 patient (4,2%) avant l'enregistrement dans le registre et treize événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients (12,5%) durant le suivi.

Chez les patients de moins de 18 ans, neuf événements indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients (18,2%) et aucun n'a été lié au traitement. Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été 6 cas d'infections et infestations (4 cas de gastroentérite, 1 cas d'herpès et 1 cas de salmonellose), qui ont été observés chez les 2 patients (18,2%). Les autres événements indésirables graves rapportés ont été une lymphadénite, une fracture et un événement indésirable grave inconnu.

Chez les patients âgés de 18 ans et plus, quatre événements indésirables graves ont été rapportés chez 1 patient (8,3%) et tous ont été jugés possiblement liés au traitement. Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été 3 cas de troubles du système nerveux (1 cas de syndrome pyramidal, 1 cas de paresthésie et 1 cas de compression de la moelle cervicale). L'autre événement indésirable grave rapporté a été une douleur du dos.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude en France (10 décès au niveau international ; 5 patients de moins de 18 ans déjà traité, 2 de plus de 18 ans déjà traité et 3 patients de plus de 18 ans jamais traités).

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, il n'existe pas d'autres études prévues. Les résultats finaux de l'étude ALX-HPP-501 sont prévus pour le 28/08/2025.

4. Discussion

L'examen initial de STRENSIQ (asfotase alfa) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie avait principalement reposé sur quatre études pivotales dont deux avaient été suivies d'une étude d'extension :

- ➔ **Dans la forme périnatale/infantile de l'HPP (deux études de phase II, non comparatives, en ouvert) :**
 - **l'étude ENB-002-08** dont les résultats finaux avaient suggéré l'amélioration, de +1,67 en moyenne et +2 en médiane, du score médian RGI-C à 24 semaines par rapport à la valeur

d'inclusion chez 11 nourrissons ou enfants \leq 36 mois atteints de la forme périnatale ou infantile d'HPP.

Tous les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement de l'étude ENB-002-08 ont été inclus dans les études de suivi ENB-003-08 ;

- **l'étude ENB-010-10** dont les résultats intermédiaires à S24 avaient suggéré l'amélioration, de +1,51 en moyenne et +1,67 en médiane, du score médian RGI-C à 24 semaines par rapport à la valeur d'inclusion chez 59 nourrissons ou enfants âgés de \leq 5 ans atteints de la forme infantile d'HPP.

→ **Dans les formes infantile et juvénile de l'HPP (une étude de phase II, comparative, versus témoin historique, en ouvert) : l'étude ENB-006-09** dont les résultats finaux étaient en faveur d'une amélioration du score médian RGI-C à 24 semaines chez 13 enfants âgés de 5 à 12 ans atteints de la forme infantile ou juvénile.

Tous les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement de l'étude ENB-006-09 ont été inclus dans l'étude de suivi ENB-008-10 ;

→ **Quelle que soit la forme clinique de l'HPP (une étude comparative, versus un groupe témoin non traité, en ouvert) : l'étude ENB-009-10** (sans étude de suivi) dont les résultats intermédiaires en termes de variation des taux biologiques des substrats de la PAL, dont la pertinence clinique n'a pas été démontrée, ont été concluants uniquement pour la PLP.

A l'appui de la réévaluation, le laboratoire a fourni des données actualisées des études déjà soumises et en cours en 2016 :

→ **Dans la forme périnatale/infantile de l'HPP :**

- l'analyse finale de l'étude ENB-010-10 (n=69) a confirmé une amélioration radiologique ;
- l'étude de suivi ENB-003-08 (n=10) de l'étude ENB-002-08 a suggéré un maintien des scores RGI à S384 (+2,3 en moyenne par rapport à l'inclusion), un maintien de la diminution de la gravité du rachitisme pendant au moins 72 mois lors du suivi (dont au moins 84 mois chez quatre patients) avec une variation médiane du score RSS de -6,3 à la dernière évaluation par rapport à la valeur d'inclusion, une amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score (respectivement +1,15 et +2,12 en moyenne par rapport à l'inclusion) et une amélioration de la fonction respiratoire à long terme.

→ **Dans les formes infantile et juvénile de l'HPP :** l'étude de suivi ENB-008-10 de l'étude ENB-006-09 a suggéré une amélioration du score RGI-C médian maintenue pendant toute la durée du traitement (une médiane de +2,8 par rapport à l'inclusion) avec 100% des patients répondeurs à l'AA) et le maintien suggéré de l'amélioration de la croissance (taille et poids) mesurée par la variation du Z-score (respectivement 0,8 et 1,4 en moyenne par rapport à l'inclusion) ;

→ **Quelle que soit la forme clinique de l'HPP :** l'analyse finale de l'étude ENB-009-10 (n=19) à plus de 5 ans n'a pas été concluante comme l'analyse intermédiaire puisque le résultat final du co-critère de jugement principal (taux plasmatique de PPI et de PLP) n'a pas été significatif, en termes de diminution moyenne du taux plasmatique de PPI. Ces résultats finaux ont été cohérents avec les analyses examinées par la Commission en 2016 considérant la rareté de la maladie.

Le laboratoire a également soumis :

- les publications d'une étude observationnelle longitudinale EmPATHY dont l'objectif était d'évaluer chez des patients adultes (\geq 18 ans) atteints d'une forme juvénile d'HPP, l'efficacité de l'AA sur la fonction physique et la qualité de vie (population allemande). Les résultats intermédiaires de cette étude descriptive ont suggéré une amélioration des paramètres physiques et de la

qualité de vie chez les adultes traités pour des formes d'hypophosphatasie débutant dans l'enfance ; avec un niveau de la douleur similaire entre l'inclusion et 12 mois ;

- les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription, demandée par la Commission, issue du registre ALX-HPP-501, international, observationnel, longitudinal, prospectif à long terme des patients atteints d'HPP. À ce jour, 86 patients français ont été inclus dont 22 étaient traités par AA. Parmi les patients âgés de moins de 18 ans traités par AA (n= 11), un seul patient recevait une ventilation invasive à l'inclusion. Le registre met en évidence que les patients traités avaient une forme sévère de la maladie. Aucun décès n'a été rapporté en France.

En ce qui concerne la tolérance, dans les essais cliniques les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents observés chez environ 74 % des patients. La plupart des réactions au site d'injection ont été légères et spontanément résolutive et, dans la majorité des cas (> 99%), elles ont été rapportées comme étant non graves. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) ont été les réactions au site d'injection, les céphalées, les érythèmes, les extrémités douloureuses, la fièvre, l'irritabilité et les contusions. Les événements indésirables graves ont principalement concerné les patients inclus dans les études ENB-002-08/ENB-003-08 (90,9% des patients) et ENB-010-10 (72,5% des patients) qui, respectivement, étaient des nourrissons ou enfants ≤ 36 mois atteints de la forme périnatale ou infantile d'HPP et des nourrissons ou enfants ≤ 5 ans atteints de la forme infantile d'HPP.

Cependant, malgré l'évolution de ces patients, avec une progression qui apparaît plus favorable qu'en l'absence de traitement, et sans guérison de la maladie, des incertitudes persistent et la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de données robustes sur des critères de jugement cliniquement pertinents en matière de morbidité notamment d'assistance respiratoire et de mortalité notamment dans les formes graves ;
- des incertitudes sur le profil de tolérance du fait de la présence d'anticorps qui modifierait l'efficacité clinique de l'asfotase alfa (cas de pharmacovigilance de développement d'anticorps neutralisants) ;
- une transposabilité des résultats incertaine à la pratique clinique, notamment, quant à l'évolutivité de l'HPP qui peut être fluctuante, particulièrement dans les formes juvéniles,
- des incertitudes qui persistent sur l'effet du traitement sur le long terme dans les formes périnatales, infantiles, juvéniles ainsi que sur l'effet de la poursuite ou de l'arrêt du traitement en fin de croissance (aucune autre étude prévue dans le plan de développement selon le laboratoire) ;

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de STRENSIQ (asfotase alfa) sur la morbi-mortalité dans les formes sévères précoces. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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).

Avant la mise à disposition de la spécialité STRENSIQ (asfotase alfa) la prise en charge des patients atteints d'HPP reposait uniquement 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,
- une 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, ...).

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence en date du 16/03/2016, la place de STRENSIQ (asfotase alfa) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Pour rappel, **l'utilisation de STRENSIQ (asfotase alfa) doit être réservée uniquement aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filière 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 doit être discutée sur la base de données à recueillir, ce d'autant que des **incertitudes persistent sur l'arrêt du traitement en fin de croissance.** Les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évalué faisant l'objet de la réévaluation.

5.3 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).

- La spécialité STRENSIQ (asfotase alfa) entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- Les données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission en termes de rapport efficacité/effets indésirables, le rapport efficacité/effets indésirables reste **important**.
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à STRENSIQ (asfotase alfa).
- STRENSIQ (asfotase alfa) reste un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission. STRENSIQ (asfotase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRENSIQ 40 et 100 mg/mL (asfotase alfa), solution injectable, reste important dans l'indication de l'AMM.

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

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 16 mars 2016.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Pour rappel, la Commission a demandé, lors de son avis initial du 16/03/2016, la mise en place d'une étude post inscription afin d'obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'HPP (traités et non traités) en France.

L'objectif était 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.

Les résultats finaux de cette étude sont prévus en août 2025.

De plus, prenant en compte le risque chez les patients de développer des anticorps anti AA voire des anticorps neutralisants, et des incertitudes sur l'effet du traitement à long terme en

particulier chez les patients atteints des formes périnatales/infantiles en fin de croissance, des données sur l'efficacité au plus long terme seraient souhaitables.

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude post-inscription et de toutes autres études répondant à cette demande.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

En raison de la rareté et de l'hétérogénéité de la pathologie, la Commission maintient la recommandation de mise en place d'une prescription initiale annuelle de STRENSIQ (asfotase alfa) par les seuls centres de référence traitant des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filiale OSCAR), comme formulée lors de l'avis d'inscription du 16 mars 2016. Les renouvellements de prescription, au cours d'une année, pourront être réalisés par les centres de référence et de compétence.

De plus, compte tenu notamment du risque de réaction anaphylactoïde, la Commission rappelle l'importance que la première injection de STRENSIQ (asfotase alfa) soit réalisée en milieu hospitalier.