

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STRENSIQ (asfotase alfa), enzymothérapie substitutive

Progrès thérapeutique important dans le traitement de l'hypophosphatasie

L'essentiel

- ▶ STRENSIQ a l'AMM 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.
- ▶ Dans les formes périnatales/infantiles de la maladie, son efficacité a été observée dans deux études non comparatives et une étude comparative versus témoins historiques en termes d'amélioration radiologique des articulations des poignets et genoux (n=75 enfants). Des données exploratoires suggèrent une évolution favorable de la fonction respiratoire des patients traités par STRENSIQ.
- ▶ Dans les formes juvéniles de la maladie, son efficacité a été observée sur un effectif plus faible (20 enfants et adultes) dans une étude comparative versus témoins historiques et une étude avec un groupe témoin non traité en termes d'amélioration radiologique des articulations des poignets et genoux, de la croissance, du handicap et de réduction des taux plasmatiques de PLP.
- ▶ Sa prescription doit être réservée aux centres de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filiale OSCAR) et uniquement pour les formes périnatales/infantiles (premières manifestations cliniques ≤ 6 mois) et les formes juvéniles symptomatiques (6 mois ≤ premières manifestations cliniques ≤ 18 ans) présentant des critères d'évolutivité.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients repose sur le traitement symptomatique des signes cliniques sévères et des troubles fonctionnels associés à l'HPP, tels que : les crises convulsives, les complications respiratoires (qui peuvent nécessiter une assistance respiratoire mécanique invasive ou non invasive), l'assistance ambulatoire, l'hypercalcémie et l'hypercalciurie, les complications rénales et gastro-intestinales, les douleurs musculaires et/ou osseuses chroniques,... La prise en charge des complications de l'HPP peut également être chirurgicale (craniectomie, opération chirurgicales, ...).

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

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

l'utilisation de STRENSIQ doit être réservée aux HPP diagnostiquées par un centre de référence.

Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance. La poursuite de ce traitement au-delà de l'âge osseux adulte devra être discutée sur la base de données à recueillir. A noter que les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de STRENSIQ ont été évaluées dans 4 études ayant inclus 102 patients : 79 avaient une forme infantile (premiers signes cliniques ≤ 6 mois), 20 une forme juvénile (6 mois ≤ premiers signes cliniques ≤ 18 ans) et 2 une forme adulte (> 18 ans).

- L'étude ENB-002-08/ENB-003-08 (en cours) non comparative a été réalisée chez 11 enfants âgés de ≤ 36 mois (forme périnatale/infantile d'HPP). Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, la variation du score radiologique RGI-C a été de +1,67 en moyenne et +2 en médiane ($p=0,0039$).
- L'étude ENB-010-10 non comparative a été réalisée chez 59 enfants âgés de ≤ 5 ans (forme périnatale/infantile d'HPP). 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 ($p < 0,0001$).
- L'étude ENB-006-09/ENB-008-10 (en cours), ouverte, de comparaison de dose avec témoins historiques a été réalisée chez 13 enfants âgés de 6 à 12 ans et ayant une forme infantile ($n=5$) ou juvénile ($n=8$). 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 ($p=0,0007$).
- L'étude ENB-009-10, ouverte, de comparaison de doses, avec un groupe témoin non traité a été réalisée chez 19 patients adolescents et adultes (toute forme d'HPP) et la majorité des patients (12/19) présentait une forme juvénile. Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux plasmatique de PLP a été observée dans le groupe traité ; aucune différence n'a été observée sur la réduction du taux plasmatique de PPI.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) ont été : érythème au site d'injection (53,5%, $n=37$), coloration anormale au site d'injection (23,9%, $n=17$), douleur au site d'injection (22,5%, $n=16$), prurit au site d'injection (19,7%, $n=14$) et troubles oculaires (19,7%, $n=14$).
On note notamment 2 événements d'intérêt particulier : des réactions au site d'injection (73% des patients) et l'apparition d'anticorps anti-médicament (56/69 patients). Il n'a pas été mis en évidence que la présence de ces anticorps modifierait l'efficacité clinique de l'asfotase alfa.

Conditions de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STRENSIQ est important.
- STRENSIQ apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016 (CT-14864) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »