

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Asfotase alfa

Nom commercial :

STRENSIQ®

MEDICAMENT ORPHELIN

[RCP Strensiq®](#)

OMEDIT IDF 2022

Version : 9

Création : Mars 2019
Révision : Mai 2022

Indications AMM

- **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.**

AMM nationale	■ 28/08/2015
Avis HAS / CT	■ <u>13/03/2016</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>24/11/2017</u>
Liste en sus	■ <u>29/01/2019</u>

SMR important, ASMR II (importante).

Strensiq® est le 1^{er} médicament indiqué dans cette maladie. Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

Place 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, des incertitudes sur le développement d'Ac à long terme et leur conséquence sur l'efficacité du traitement, ainsi que du risque potentiel de calcifications extra-squelettiques

→ **réserver l'utilisation de Strensiq® 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 devra être discutée sur la base de données à recueillir.

→ **les conditions d'arrêt** (notamment en cas d'inefficacité) ne sont **pas connues**.

Pertinence clinique :

► **HAS / Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) relatif à l'hypophosphatasie** (CRMR de la filière OSCAR ; CRMR du métabolisme du Calcium et du Phosphate ; CRMR Maladies Osseuses Constitutionnelles) – Juillet 2021

► **Etude ENB-002-08/ENB-003-08: Etude en ouvert, non randomisée, non contrôlée** évaluant l'efficacité de l'asfotase alfa (n=11 phase initiale, n=10 phase d'extension seuls n=9 sont allés au terme de la phase d'extension). 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-C (*Radiographic Global Impression of Change*) par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. La variation du score RGI-C a été en moyenne de + 1,67 et +2 en médiane (p=0,0039). Sept patients ont obtenu des scores RGI-C de +2 à la semaine 24.

► **Etude ENB-010-10 : Etude en ouvert, contrôlée** évaluant l'efficacité de l'asfotase alfa menée chez 69 patients âgés de 1 jour à 72 mois et atteints de la forme périnatale/infantile de l'hypophosphatasie.

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-C par 3 lecteurs expérimentés et indépendants.

Les patients ont reçu Strensiq à la dose de 6 mg/kg par semaine pendant les 4 premières semaines. Tous les patients ont commencé l'étude à la dose de 6 mg/kg d'asfotase alfa par semaine. 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 précis 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).

À la semaine 48, 50 patients sur 69 (72,5 %) de la population de l'échantillon complet d'analyse avaient obtenu des scores RGI-C ≥ 2 et étaient considérés comme répondeurs.

► **Etude ENB-006-09/ENB-008-10** : Etude en ouvert randomisée de comparaison de dose avec témoins historiques évaluant l'efficacité de 2 schémas posologiques de l'asfotase alfa (6mg/kg/semaine ou 9mg/kg/semaine pdt 24 semaines par voie SC) en termes d'évolution du rachitisme après 24 semaines de traitement chez 13 enfants âgés de 6 à 12 ans et présentant une HPP de forme infantile ou juvénile les radiographies ont été comparées à des radiographies similaires de 16 enfants témoins historiques). 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-C par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. A la semaine 24 et par rapport à l'inclusion, les scores médians RGI-C ont augmenté à +2 ou +3 chez 69% des patients du groupe combiné asfotase alfa alors que les témoins historiques n'ont pas présenté de modifications du score (p= 0,0007).

► **Etude ENB-009-10** : Etude en ouvert, randomisée de recherche de dose, comparative versus un groupe témoin non traité a étudié l'efficacité d'asfotase alfa chez 19 patients quelle que soit la forme clinique de l'HPP en termes de variation des taux sanguins des substrats de la phosphatase alcaline. Le critère de jugement principal était la variation des taux plasmatiques de pyrophosphate inorganique (PPi) et pyridoxal-5'-phosphate (PLP) entre l'inclusion et la semaine 24 (groupe témoin) à 48 (groupe asfotase). Après environ 48 semaines, la posologie a été ajustée chez tous les patients à la dose recommandée de 1 mg/kg par jour.

Références

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