



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Avril 2017

Médicament	asfotase alfa (Strensiq)
Indication	Le traitement enzymatique substitutif de l'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance sur la foi d'un diagnostic établi
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Solution à 40 mg/ml et à 100 mg/ml destinée à l'injection sous-cutanée, en flacons jetables
Date de l'avis de conformité	Avis de conformité avec conditions délivré en aout 2015
Fabricant(s)	Alexion Pharma Canada

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

SOMMAIRE

Introduction

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie héréditaire déclenchée par des mutations génétiques causant une perte de fonction de l'enzyme phosphatase alcaline non spécifique d'un organe, nécessaire à la minéralisation osseuse. Les manifestations de la maladie sont variables, et sa gravité est fonction surtout de l'âge à l'apparition des symptômes : plus ils surviennent tôt dans la vie, plus la maladie est grave¹⁻³. Dans sa forme la plus grave (périnatale létale), le bébé meurt avant de naître ou peu après la naissance, alors que dans sa forme infantile (dans les six mois de la naissance), les complications sont graves, notamment des déformations osseuses irréversibles et un rachitisme thoracique entraînant des problèmes respiratoires, et le taux de survie en un an est d'environ 50 %¹⁻⁵. Dans sa forme clinique bénigne, les symptômes peuvent se limiter à la chute prématurée des dents sans atteinte osseuse ou presque^{1-3,5}. L'incidence des formes prénatale et infantile est estimée à une naissance vivante sur 100 000 au Canada⁶. Dans la population canadienne mennonite, l'incidence est beaucoup plus élevée; l'on rapporte un taux d'une naissance sur 2 500 au Manitoba^{7,8}.

À l'heure actuelle, l'asfotase alfa (Strensiq) est le seul médicament d'usage autorisé dans le traitement de l'HPP. Les soins de soutien, dont l'assistance respiratoire, la chirurgie orthopédique, la physiothérapie, le régime alimentaire pauvre en calcium, l'analgésie et les soins dentaires, constituent le principal volet du traitement. L'asfotase alfa est une protéine d'usage thérapeutique qui vient remplacer l'enzyme endogène défectueuse phosphatase alcaline non spécifique d'un organe⁹.

Résultats et interprétation

Études retenues

Trois études de phase 2 parrainées par le fabricant font l'objet de la présente revue systématique : ENB-010-10, ENB-006-09 et sa phase de prolongation ENB-008-10. Ce sont des études à un seul groupe d'intervention, sauf l'étude ENB-006-09 qui comprend un groupe témoin historique. Elles se déroulent toutes en mode ouvert. L'étude ENB-010-10 (N = 59) ne compte que des patients dont les symptômes d'HPP se sont manifestés avant l'âge de six mois; ils sont donc atteints de la forme infantile d'HPP. Les participants de l'étude ENB-006-09 (N = 13)/ENB-008-10 (N = 12) sont âgés de 5 à 12 ans et leur cartilage de conjugaison n'est pas encore ossifié. Les études examinées ici ont pour principal paramètre d'intérêt la notation du Radiographic Global Impression of Change (RGI-C), échelle de sept points conçue par le fabricant pour mesurer l'évolution du rachitisme par l'évaluation radiographique de la structure osseuse. Une diminution de trois points (-3) représente une profonde aggravation alors qu'une augmentation de trois points (+3) illustre la guérison complète de la maladie osseuse. Outre ces études, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a résumé et passé en revue trois autres études et un groupe d'une étude retenue, où les doses de l'asfotase alfa diffèrent de la posologie autorisée, à titre de preuves cliniques supplémentaires.

Plusieurs aspects des études retenues en limitent la portée. L'essai clinique à un seul groupe n'est pas en mesure de comparer l'effet thérapeutique du médicament à l'étude à celui des modalités de la prise en charge en vigueur. Plus important encore, l'essai clinique à un seul groupe ne permet ni d'évaluer ni de contrôler les modificateurs potentiels de l'effet du traitement, et l'ampleur précise de l'effet observé le cas échéant est éminemment incertaine. Bien que la comparaison avec des témoins historiques puisse pallier ces limites dans une certaine mesure, l'essai clinique avec groupe témoin historique risque néanmoins d'être entaché de biais relevant des différences sur les plans de l'époque, de la pratique et de la population, et, de ce fait, ne peut éliminer les limites relevant de l'absence de randomisation. Du

nombre des autres limites, mentionnons le risque de biais prévisible en raison du mode ouvert et l'impossibilité de tenir compte de l'effet placebo. Enfin, la validité clinique des paramètres ou résultats d'intérêt n'est pas démontrée, et l'écart minimal d'importance clinique pour ce qui est de ces paramètres chez les personnes atteintes d'HPP est inconnu.

Effacité

La notation RGI-C effectuée la semaine 24 est le principal paramètre d'intérêt des études ENB-010-10 et ENB-006-09. Dans l'étude à un seul groupe ENB-010-10, la note médiane RGI-C est comparée à la valeur 0 (indiquant « pas de changement » à l'échelle RGI-C).

L'étude avec groupe témoin historique, ENB-006-09, constate une amélioration statistiquement significative de la note RGI-C () chez les patients traités par l'asfotase alfa (groupe où la dose correspond à la dose autorisée, soit 2 mg/kg trois fois par semaine). L'amélioration notée dans l'étude ENB-006-09 se maintient durant la phase de prolongation ENB-008-10. La dernière évaluation connue de l'étude ENB-008-10, effectuée au terme de 240 semaines, se solde par un résultat modique statistiquement significatif. Les preuves issues des études retenues, ainsi que d'autres preuves cliniques, indiquent que le taux de mortalité des patients atteints d'HPP infantile traités par l'asfotase alfa est plus bas que le taux observé au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Même si la valeur *P* rattachée aux paramètres d'intérêt secondaire demeure essentiellement théorique en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons, les données laissent entrevoir une amélioration selon l'échelle de gravité du rachitisme (RSS pour rickets severity scale) dans les études retenues et les autres études cliniques, et quant aux résultats de l'absorptiométrie biénergétique à rayons X dans l'étude ENB-008-10 et pour ce qui est de certains paramètres de la croissance dans diverses études, quoique la véritable portée statistique de ces résultats soit éminemment incertaine.

L'assistance respiratoire est un paramètre d'intérêt secondaire dans l'étude ENB-010-10,

Dans l'étude ENB-008-10, le questionnaire Childhood Health Assessment illustre une variation médiane de l'indice d'invalidité la semaine 24

Le test de marche de six minutes est un paramètre d'intérêt secondaire dans l'étude ENB-008-10; les patients présents au moment de référence (début de l'étude ENB-006-09) franchissent, la semaine 24, une distance médiane correspondant à 60,98 % de la distance théorique prévue

Effets néfastes

Les incidents indésirables chez les patients traités par l'asfotase alfa sont reliés principalement à la voie d'administration sous-cutanée. Toutes les études confondues, les incidents indésirables liés à l'injection ou à la perfusion (rougeur, douleur à la pression et douleur au point d'injection) représentent la majorité des incidents indésirables. Des incidents indésirables graves sont rapportés dans l'étude ENB-010-10, . Le clinicien expert consulté par le PCEM de l'ACMTS estime que ces incidents peuvent relever de complications de l'HPP, qu'ils ne sont pas forcément reliés au médicament. Aucun incident indésirable

SOMMAIRE DU PCEM SUR STRENSIQ

grave associé à l'asfotase alfa n'est observé dans l'étude ENB-006-09/ENB-008-10. Enfin, six patients meurent de complications de l'HPP dans l'étude ENB-010-10.

Conclusion

Les preuves cliniques provenant de trois études en mode ouvert indiquent que l'asfotase alfa à la dose de 2 mg/kg trois fois par semaine se traduit par une amélioration de la croissance osseuse, comme en témoignent les scores à l'échelle RGI-C. Vu que les études examinées ici ne sont pas comparatives, l'ampleur de l'amélioration attribuée à l'asfotase alfa est très incertaine. Les principaux effets néfastes associés à l'asfotase alfa relèvent selon toute apparence de réactions à l'injection ou à la perfusion, quoique les données sur l'innocuité soient limitées.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10	
	Asfotase alfa 2 mg/kg	Témoins historiques	Asfotase alfa 2 mg/kg
Note RGI-C la semaine 24			
N (%)		16 (100 %)	
Moyenne (ÉT)			
Médiane (min, max)			
Valeur P			
Effets néfastes, n (%)			
Décès			
Patients subissant ≥ 1 IIG liés au médicament			
Patients subissant ≥ 1 II liés au médicament			
ACEI			

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ÉT = écart type; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; RGI-C = Radiographic Global Impression of Change.