



# Mise sur le marché d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ultra-rare : retour d'expérience sur la commercialisation de Strensiq (asfotase alfa)

Harold Le Monnier

## ► To cite this version:

Harold Le Monnier. Mise sur le marché d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ultra-rare : retour d'expérience sur la commercialisation de Strensiq (asfotase alfa). Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03481340

**HAL Id: dumas-03481340**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03481340>**

Submitted on 15 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

# THESE

**Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

Mise sur le marché d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ultra-rare  
Retour d'expérience sur la commercialisation de Strensiq (asfotase alfa)

**Présentée par  
Harold Le Monnier**

**Soutenue publiquement le 14 décembre 2020  
devant le jury composé de**

|                      |                              |                   |
|----------------------|------------------------------|-------------------|
| Pr. Michel Boulouard | Docteur en pharmacie / Doyen | Président du jury |
| Laurence Vidal       | Docteur en pharmacie         | Examineur         |
| Christophe Ledard    | Docteur en pharmacie         | Examineur         |

**Thèse dirigée par Michel Boulouard**

## **LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**  
Madame Emmanuelle BOURDON

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                                  |       |                                       |
|----------------------------------|-------|---------------------------------------|
| <b>BOULOUARD Michel</b>          | ..... | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>BUREAU Ronan</b>              | ..... | Biophysique, Chémoinformatique        |
| <b>COLLOT Valérie</b>            | ..... | Pharmacognosie                        |
| <b>DALLEMAGNE Patrick</b>        | ..... | Chimie médicinale                     |
| <b>DAUPHIN François</b>          | ..... | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>DELEPEE Raphaël</b>           | ..... | Chimie analytique                     |
| <b>FABIS Frédéric</b>            | ..... | Chimie organique                      |
| <b>FRERET Thomas</b>             | ..... | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>GARON David</b>               | ..... | Botanique, Mycologie, Biotechnologies |
| <b>GIARD Jean-Christophe</b>     | ..... | Bactériologie, Virologie              |
| <b>MALZERT-FREON Aurélie</b>     | ..... | Pharmacie galénique                   |
| <b>ROCHAIS Christophe</b>        | ..... | Chimie organique                      |
| <b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>     | ..... | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>SICHEL François</b>           | ..... | Toxicologie                           |
| <b>SOPKOVA Jana</b>              | ..... | Biophysique, Drug design              |
| <b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> | ..... | Chimie médicinale                     |

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

|                                         |       |                                                                |
|-----------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|
| <b>ANDRE Véronique – HDR</b>            | ..... | Biochimie, Toxicologie                                         |
| <b>BOUET Valentine – HDR</b>            | ..... | Physiologie, Pharmacologie                                     |
| <b>CAILLY Thomas – HDR</b>              | ..... | Chimie bio-inorganique, Chimie organique                       |
| <b>DENOYELLE Christophe – HDR</b>       | ..... | Biologie cellulaire et moléculaire,<br>Biochimie, Cancérologie |
| <b>DHALLUIN Anne</b>                    | ..... | Bactériologie, Virologie, Immunologie                          |
| <b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> | ..... | Parasitologie, Mycologie médicale                              |
| <b>GROO Anne-Claire</b>                 | ..... | Pharmacie galénique                                            |
| <b>KIEFFER Charline</b>                 | ..... | Chimie médicinale                                              |

|                                                           |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – HDR ..... | Biologie clinique                                                   |
| <b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....                     | Chimie bio-inorganique                                              |
| <b>LEBAILLY Pierre</b> – HDR .....                        | Santé publique                                                      |
| <b>LECHEVREL Mathilde</b> – HDR .....                     | Toxicologie                                                         |
| <b>LEGER Marianne</b> .....                               | Physiologie, Pharmacologie                                          |
| <b>LEPAILLEUR Alban</b> – HDR .....                       | Modélisation moléculaire                                            |
| <b>N'DIAYE Monique</b> .....                              | Parasitologie, Mycologie médicale,<br>Biochimie clinique            |
| <b>PAIZANIS Eleni</b> .....                               | Physiologie, Pharmacologie                                          |
| <b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b> .....            | Chimie organique et thérapeutique                                   |
| <b>POTTIER Ivannah</b> .....                              | Chimie et toxicologie analytiques                                   |
| <b>PREVOST Virginie</b> – HDR .....                       | Chimie analytique, Nutrition, Education<br>thérapeutique du patient |
| <b>QUINTIN Jérôme</b> .....                               | Pharmacognosie                                                      |
| <b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....                         | Botanique, Mycologie, Biotechnologies                               |
| <b>SINCE Marc</b> .....                                   | Chimie analytique                                                   |
| <b>VILLEDIEU Marie</b> – HDR .....                        | Biologie et thérapies innovantes des<br>cancers                     |

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| <b>PRICOT Sophie</b> ..... | Anglais |
|----------------------------|---------|

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

|                                     |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| <b>SAINT-LORANT Guillaume</b> ..... | Pharmacie clinique   |
| <b>SEDILLO Patrick</b> .....        | Pharmacie officinale |
| <b>RICHARD Estelle</b> .....        | Pharmacie officinale |

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>JOURDAN Jean-Pierre</b> |  |
|----------------------------|--|

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**



## REMERCIEMENTS

Monsieur Michel Boulouard, président du jury, pour avoir accepté de diriger mon travail. Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements pour votre disponibilité remarquable malgré la pandémie de COVID ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée.

Madame Laurence Vidal pour avoir accepté le rôle de membre du jury. Tes conseils avisés, ta relecture minutieuse et ton soutien sans faille ont énormément apporté à ce travail. Merci Laurence pour ces années passées à travailler ensemble depuis mon stage de fin d'étude jusqu'au lancement de Strensiq (et Kanuma...) ! Ta rigueur, ton intégrité et ta persévérance au quotidien ont été admirables et ont largement contribué à ma formation ainsi qu'à ma vie professionnelle.

Monsieur Christophe Ledard, pour avoir accepté le rôle de membre du jury. Merci Christophe pour ton soutien et ton amitié sans égal depuis la sixième.

Cathy, merci pour ton amour, ta patience, ton humour et pour m'avoir encouragé tout au long de la rédaction de cette thèse. Solveig, merci pour la joie que tu as amenée dans notre vie.

Mes parents, mon frère et toute ma famille et belle famille pour leur soutien sans faille durant toutes ces années.

Mélanie, pour ta relecture avisée, et ton aide indispensable dans la rédaction du plan de ce travail.

Mes amis pour toutes ces années de complicité.

## SOMMAIRE

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>                                                                                           | <b>5</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES</b>                                                                                                | <b>6</b>  |
| <b>LISTE DES TABLES</b>                                                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                                                     | <b>8</b>  |
| <b>Chapitre 1 Développement de Strensiq (asfotase alfa) pour le traitement des patients atteints d'hypophosphatasie</b> | <b>10</b> |
| <b>1.1 Hypophosphatasie</b>                                                                                             | <b>11</b> |
| 1.1.1 Historique                                                                                                        | 11        |
| 1.1.2 Physiopathologie                                                                                                  | 11        |
| 1.1.2.1 Génétique                                                                                                       | 13        |
| 1.1.2.2 Rôle de la phosphatase alcaline                                                                                 | 14        |
| 1.1.2.3 Forme périnatale                                                                                                | 15        |
| 1.1.2.4 Forme infantile                                                                                                 | 16        |
| 1.1.2.5 Forme juvénile                                                                                                  | 16        |
| 1.1.2.6 Forme adulte                                                                                                    | 17        |
| 1.1.2.7 Odontohypophosphatasie                                                                                          | 18        |
| 1.1.3 Épidémiologie                                                                                                     | 18        |
| 1.1.4 Diagnostic                                                                                                        | 18        |
| 1.1.5 Impact sur la vie des patients                                                                                    | 19        |
| 1.1.5.1 Mortalité induite par l'HPP                                                                                     | 19        |
| 1.1.5.2 Qualité de vie                                                                                                  | 21        |
| 1.1.6 Prise en charge historique                                                                                        | 21        |
| <b>1.2 Strensiq (asfotase alfa)</b>                                                                                     | <b>22</b> |
| 1.2.1 Historique                                                                                                        | 22        |
| 1.2.2 Structure et mécanisme d'action                                                                                   | 22        |
| 1.2.3 Développement clinique                                                                                            | 23        |
| 1.2.3.1 Étude ENB-06-09/08-10                                                                                           | 25        |
| 1.2.3.2 Étude ENB-02-08/03-08                                                                                           | 30        |
| 1.2.3.3 Étude ENB-10-10                                                                                                 | 32        |
| 1.2.3.4 Étude ENB-09-10                                                                                                 | 34        |
| 1.2.4 Impact de l'asfotase alfa sur la fonction respiratoire                                                            | 36        |

|                   |                                                                                       |           |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.2.5             | Impact de l'asfotase alfa sur la survie des patients                                  | 37        |
| 1.2.6             | Tolérance de l'asfotase alfa                                                          | 39        |
| 1.2.6.1           | Réactions au site d'injection                                                         | 40        |
| 1.2.6.2           | Hypersensibilité                                                                      | 40        |
| 1.2.6.3           | Immunogénicité                                                                        | 40        |
| 1.2.6.4           | Calcifications ectopiques                                                             | 41        |
| <b>1.3</b>        | <b>Conclusion concernant le développement de Strensiq dans le traitement de l'HPP</b> | <b>42</b> |
| <b>Chapitre 2</b> | <b>L'évaluation de Strensiq</b>                                                       | <b>43</b> |
| <b>2.1</b>        | <b>Désignation orpheline</b>                                                          | <b>44</b> |
| 2.1.1             | Avantages associés à la désignation orpheline                                         | 45        |
| 2.1.1.1           | Assistance à l'élaboration de protocoles                                              | 45        |
| 2.1.1.2           | Exclusivité commerciale                                                               | 45        |
| 2.1.1.3           | Réduction des frais dus à l'EMA                                                       | 46        |
| 2.1.1.4           | Subventions                                                                           | 46        |
| 2.1.2             | Désignation orpheline de Strensiq (asfotase alfa)                                     | 46        |
| <b>2.2</b>        | <b>Plan d'investigation pédiatrique</b>                                               | <b>47</b> |
| 2.2.1             | Avantages liés au PIP                                                                 | 48        |
| 2.2.2             | PIP de Strensiq                                                                       | 48        |
| <b>2.3</b>        | <b>Autorisation de Mise sur le Marché</b>                                             | <b>49</b> |
| 2.3.1             | Procédure d'autorisation                                                              | 49        |
| 2.3.1.1           | AMM centralisée                                                                       | 49        |
| 2.3.1.2           | AMM sous circonstances exceptionnelles                                                | 50        |
| 2.3.1.3           | Plan de Gestion des Risques                                                           | 51        |
| 2.3.2             | Évaluation                                                                            | 52        |
| 2.3.2.1           | Évaluation de l'efficacité                                                            | 52        |
| 2.3.2.2           | Évaluation de la sécurité                                                             | 53        |
| 2.3.2.3           | Conclusions concernant le rapport bénéfice / risque                                   | 54        |
| 2.3.2.4           | Impact de la procédure d'AMM                                                          | 54        |
| <b>2.4</b>        | <b>Conditions de prescription et délivrance</b>                                       | <b>57</b> |
| 2.4.1             | Conditions de Prescription                                                            | 57        |
| 2.4.2             | Conditions de délivrance                                                              | 58        |
| <b>2.5</b>        | <b>Avis de la commission de la transparence</b>                                       | <b>60</b> |
| 2.5.1             | Objectif                                                                              | 60        |
| 2.5.2             | Place de Strensiq dans la stratégie thérapeutique                                     | 60        |
| 2.5.3             | SMR                                                                                   | 62        |
| 2.5.4             | ASMR                                                                                  | 64        |
| 2.5.5             | Population cible                                                                      | 65        |

|                                                                                          |                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.6</b>                                                                               | <b>Avis de la CEESP</b>                                                    | <b>66</b> |
| 2.6.1                                                                                    | Objectif                                                                   | 66        |
| 2.6.2                                                                                    | Évaluation                                                                 | 67        |
| <b>2.7</b>                                                                               | <b>Négociation du prix</b>                                                 | <b>69</b> |
| 2.7.1                                                                                    | Procédure                                                                  | 69        |
| 2.7.2                                                                                    | Résultat de la négociation                                                 | 69        |
| <b>2.8</b>                                                                               | <b>Inscription sur la liste en sus</b>                                     | <b>72</b> |
| <b>Chapitre 3</b>                                                                        | <b>Analyse de l'accès au marché et de la commercialisation de Strensiq</b> | <b>74</b> |
| <b>3.1</b>                                                                               | <b>Analyse des délais</b>                                                  | <b>75</b> |
| 3.1.1                                                                                    | Avis de la CT et de la CEESP                                               | 76        |
| 3.1.2                                                                                    | Négociation prix                                                           | 76        |
| 3.1.3                                                                                    | Impact pour les patients                                                   | 77        |
| <b>3.2</b>                                                                               | <b>Analyse de l'avis de la CT</b>                                          | <b>81</b> |
| 3.2.1                                                                                    | Mise en perspective du niveau d'ASMR                                       | 81        |
| 3.2.2                                                                                    | Importance du choix de l'expert auditionné par la commission               | 82        |
| 3.2.3                                                                                    | Impact pour les patients                                                   | 85        |
| <b>3.3</b>                                                                               | <b>Analyse de la commercialisation</b>                                     | <b>86</b> |
| 3.3.1                                                                                    | Conditions de remboursement                                                | 86        |
| 3.3.2                                                                                    | Délivrance en officine                                                     | 88        |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                        |                                                                            | <b>91</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>                                                                     |                                                                            | <b>93</b> |
| <b>Annexe 1 : désignation orpheline de Strensiq</b>                                      |                                                                            | <b>1</b>  |
| <b>Annexe 2 : décision d'exécution de la Commission portant autorisation de Strensiq</b> |                                                                            | <b>4</b>  |
| <b>Annexe 3 : synthèse de l'avis de la CT sur Strensiq</b>                               |                                                                            | <b>8</b>  |
| <b>Annexe 4 : schéma posologique de Strensiq</b>                                         |                                                                            | <b>10</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|          |                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------|
| AA :     | Asfotase alfa                                                       |
| ADN :    | Acide désoxyribonucléique                                           |
| ALD :    | Affection Longue Durée                                              |
| AMM :    | Autorotation de mise sur le marché                                  |
| ANSM :   | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ASMR :   | Amélioration du Service Médical Rendu                               |
| ATU :    | Autorisation Temporaire d'Utilisation                               |
| CDC :    | Center for Disease Control                                          |
| CDP:     | Conditions de Prescription et Délivrance                            |
| CEESP :  | Commission Évaluation Économique et de Santé Publique               |
| CEPS:    | Comité Économique des Produits de Santé                             |
| CHAQ :   | Parent-reported child health assessment questionnaire               |
| CHMP :   | Committee for Medicinal Products for Human Use                      |
| COMP:    | Committee for Orphan Medicinal Products                             |
| CPAP :   | Ventilation en pression positive continue                           |
| CT:      | Commission de Transparence                                          |
| EMA :    | European medicine agency                                            |
| ENB :    | Enobia                                                              |
| ET :     | Écart type                                                          |
| HA :     | Hydroxyapatite                                                      |
| HAS :    | Haute Autorité de Santé                                             |
| HPP :    | Hypophosphatasie                                                    |
| Ig:      | Immunoglobuline                                                     |
| ISP :    | Intérêt en santé publique                                           |
| PAL :    | Phosphatase alcaline                                                |
| PEA :    | Phosphoethanolamine                                                 |
| PGR :    | Plan de Gestion des Risques                                         |
| Pi :     | Phosphate inorganique                                               |
| PIP :    | Plan d'investigation pédiatrique                                    |
| PPi :    | Pyrophosphate inorganique                                           |
| PLP :    | Pyridoxal-5'-phosphate                                              |
| TNSALP : | Tissu non specific alkaline phosphatase                             |
| PODCI:   | Pediatric outcomes data collection instrument                       |
| RGI-C :  | Radiographic global impression of change                            |
| RSS:     | R Ricket severity score                                             |
| SC:      | Sous-cutané                                                         |
| SMR :    | Service Médical Rendu                                               |
| T2A :    | Tarification à l'activité                                           |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figure 1 - Illustration du processus de minéralisation impliquant la TNSALP (10)</i>                                                                                              | 14 |
| <i>Figure 2 - Radiographies réalisées chez des nourrissons atteints d'HPP périnatale (6)</i>                                                                                         | 16 |
| <i>Figure 3 - Courbe de survie pour 48 patients atteints d'HPP périnatale et infantile. Adapté à partir de (16)</i>                                                                  | 20 |
| <i>Figure 4 - Paramètres cliniques étudiés dans le programme de développement</i>                                                                                                    | 24 |
| <i>Figure 6 – Radiographies réalisées chez un patient âgé de 6 ans à l'inclusion (23)</i>                                                                                            | 28 |
| <i>Figure 6 - Minéralisation de la cage thoracique d'un patient de l'étude ENB-06-09/08-10 au cours du traitement par AA (16)</i>                                                    | 37 |
| <i>Figure 7 - comparaison de la survie de patients atteints d'HPP atteints de formes infantiles et périnatale selon qu'ils reçoivent ou non un traitement par asfotase alfa (16)</i> | 38 |
| <i>Figure 8 - Schéma récapitulatif des délais des procédures requises pour l'accès au marché de Strensiq en France</i>                                                               | 75 |
| <i>Figure 9 - Comparaison des délais médians d'accès au marché en Europe (30)</i>                                                                                                    | 78 |
| <i>Figure 10 - Évolution de la répartition des ASMR attribuées par la HAS (demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication) (32)</i>                  | 81 |
| <i>Figure 11 - Extrait des minutes de la commission de la transparence lors de l'évaluation de Strensiq</i>                                                                          | 83 |
| <i>Figure 12 - Extrait des minutes de la commission de la transparence lors de l'évaluation de Strensiq</i>                                                                          | 84 |

## LISTE DES TABLES

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tableau 1 - Signes et symptômes présentés par les patients atteints d'HPP (9)</i>                            | <i>12</i> |
| <i>Tableau 2 - Caractéristiques principales des études cliniques sur l'asfotase alfa (21)</i>                   | <i>23</i> |
| <i>Tableau 3 - Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ENB-06-09 (15)</i>                      | <i>26</i> |
| <i>Tableau 4 - Caractéristique des patients à l'inclusion dans l'étude 09-10 (15)</i>                           | <i>34</i> |
| <i>Tableau 5 - Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints d'HPP (8)</i> | <i>39</i> |
| <i>Tableau 6 - Risques et données manquantes identifiés par le PGR de Strensiq</i>                              | <i>51</i> |
| <i>Tableau 7 - Prix négociés de Strensiq en ville au 24 novembre 2017</i>                                       | <i>70</i> |

## INTRODUCTION

Par définition, les maladies rares touchent un nombre limité de malades : elles atteignent ainsi moins d'1 personne sur 2 000 au sein de la population générale (1). Une maladie ultra-rare touche quant à elle moins d'1 personne sur 50 000 (2) ... Ces pathologies représentent cependant un véritable enjeu en terme de santé publique : d'après le ministère de la santé (3) : 7 000 pathologies rares ont été identifiées à ce jour. Leur grand nombre explique que 3 millions de français soient directement touchés autrement dit 4,5 % de la population (3). Enfin, dans la moitié des cas, elles atteignent des enfants de moins de 5 ans et entraînent 10% des décès constatés entre l'âge de un an et de 5 ans (3). Ces maladies représentent ainsi un fardeau pour de nombreuses personnes, aux premiers lieux desquelles les patients eux-mêmes et leur entourage.

Le faible nombre de personnes touchées par chacune de ces maladies, bien souvent, ne permet pas aux entreprises pharmaceutiques de rentabiliser les coûts de recherche et développement pour la mise à disposition d'un traitement efficace. Ainsi, de nombreuses maladies rares sont dites « orphelines », en l'absence de thérapeutique.

Fort de ce constat, les autorités ont mis en place des mesures visant au développement de médicaments orphelins. Le parlement et le conseil Européens ont ainsi adopté en 1999 le Règlement N°141/2000 concernant les médicaments orphelins (1) qui introduit des mesures incitatives fortes comprenant notamment : *« une réduction de 50 % des taxes dues à l'EMA, une aide méthodologique gratuite (protocol assistance) au sein de l'EMA jusqu'à la constitution du dossier d'AMM, et (incitation in fine la plus importante) une exclusivité commerciale de 10 ans à compter de l'AMM »* (4). Cette première initiative européenne a par la suite été complétée par d'autres mesures communautaires visant à faciliter la mise sur le marché de ces thérapeutiques.

Au niveau national, la France apparaît pionnière : *« dès 1995, la ministre Simone Veil a créé la mission des médicaments orphelins. En 2003, le ministre Jean-François Mattei a annoncé dans le cadre de la loi de santé publique 2004-07 la mise en œuvre d'un plan stratégique pour améliorer la prise en charge des*



*personnes atteintes de maladies rares : le 1ER plan national maladies rares était lancé. » (3)*

L'objectif de ce travail est de décrire le parcours d'un médicament orphelin, Strensiq (asfotase alfa), de son développement clinique à sa commercialisation en France pour identifier les forces et faiblesses du modèle Français. Ce traitement présente un intérêt particulier pour cette analyse du fait de *l'ultra-rareté* de la pathologie traitée (l'hypophosphatasie), et de son coût.

## **Chapitre 1**

**Développement de Strensiq (asfotase alfa) pour le traitement des patients atteints d'hypophosphatasie**

## 1.1 Hypophosphatasie

### 1.1.1 Historique

La première apparition du terme hypophosphatasie (HPP) date de 1948. Elle a été utilisée par le pédiatre Canadien John Campbell Rathbun pour décrire le cas d'un nourrisson né en 1946 et décédé à l'âge de 2 mois seulement après avoir souffert de rachitisme et de convulsions. Le rachitisme correspond à un désordre de la croissance osseuse entraînant une incurvation des os longs et des bourrelets métaphysaires. Ce nourrisson présentait également une faible activité de l'enzyme Phosphatase Alcaline (PAL). Cinquante ans plus tard, l'ADN de ses parents a été analysé et a montré des anomalies génétiques au niveau d'un gène dénommé Tissu non specific alkaline phosphatase (TNSALP) (5). A ce jour plus de 700 cas d'HPP ont fait l'objet de descriptions dans la littérature scientifique. (6) (7)

La connaissance de la maladie a par la suite régulièrement progressé avec notamment la découverte en 1955 de taux anormalement élevés de Phosphoethanolamine (PEA) et de Pyrophosphate inorganique (PPi) dans l'urine des patients ce qui expliquera alors le défaut de minéralisation osseuse rencontré chez les patients.

L'HPP est présente à travers le monde mais sa prévalence est considérablement plus importante au sein de la communauté Mennonite canadienne localisée à Manitoba : 1 nourrisson sur 2 500 y est atteint d'une forme sévère de la maladie contre 1 pour 100 000 en dehors de cette communauté. (6)

### 1.1.2 Physiopathologie

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie génétique ultra-rare, sévère et potentiellement fatale « *causée par une ou plusieurs mutations (avec perte de fonction) du gène codant pour la phosphatase alcaline non spécifique de tissu.* » (8) Il résulte de ces mutations une activité de la phosphatase alcaline non spécifique de tissu (TNSALP) et une accumulation de ses substrats

(pyrophosphate inorganique (PPI), pyridoxal-5'-phosphate (PLP) et phosphoéthanolamine (PEA)) ainsi qu'un faible taux de phosphate inorganique (Pi). Sur le plan clinique, l'HPP est caractérisée par une minéralisation osseuse déficiente et une altération du métabolisme phosphocalcique entraînant des complications systémiques. (1)

L'HPP, caractérisée par une très grande variabilité dans son expression clinique, est d'autant plus sévère qu'elle apparaît précocement. La bonne minéralisation osseuse (impactée négativement par l'HPP) étant plus critique dans les premières années de développement et plus généralement chez l'enfant. Ainsi, 5 formes sont habituellement décrites (périnatale, infantile, juvénile, adulte et Odontohyphosphatasie) qui recouvrent un très grand panel de signes cliniques comme décrits dans le Tableau 1 ci-dessous (6).

| Système d'organes   | Symptôme/signe clinique                                                                                                                                                                                |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Squelettique</b> | Minéralisation osseuse déficiente, densité osseuse faible                                                                                                                                              |
|                     | Ostéomalacie                                                                                                                                                                                           |
|                     | Rachitisme (déformation rachitique du thorax, évasement des métaphyses, diverses déformations en valgus et courbures des os longs)                                                                     |
|                     | Arthrite et destruction des articulations                                                                                                                                                              |
|                     | Absence de consolidation des fractures                                                                                                                                                                 |
|                     | Petite taille                                                                                                                                                                                          |
|                     | Fractures récurrentes                                                                                                                                                                                  |
|                     | Pseudo-fracture                                                                                                                                                                                        |
|                     | Douleurs osseuses chroniques                                                                                                                                                                           |
|                     | Cranios ténotose (bombement de la fontanelle, forme du crâne anormale et exophtalmie)                                                                                                                  |
|                     | Chondrocalcinose                                                                                                                                                                                       |
| <b>Respiratoire</b> | Altération de la fonction respiratoire qui peut conduire à une insuffisance respiratoire (incluant trachéobronchomalacie et infections récurrentes des voies respiratoires comme la pneumonie)         |
| <b>Métabolique</b>  | Hypercalcémie (souvent associée à des reflux GI et à des vomissements)                                                                                                                                 |
|                     | Hypercalciurie                                                                                                                                                                                         |
|                     | Hyperphosphatémie                                                                                                                                                                                      |
|                     | Taux faible de PTH                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rénal</b>        | Néphrocalcinose avec ou sans hydronéphrose et néphrolithiase                                                                                                                                           |
| <b>Nutrition</b>    | Mauvaise alimentation/faible prise de poids, retard de croissance staturo-pondérale, difficultés à manger et à avaler                                                                                  |
|                     | Reflux GI                                                                                                                                                                                              |
|                     | Myopathie non évolutive (sévère)                                                                                                                                                                       |
|                     | Douleurs musculaires chroniques                                                                                                                                                                        |
|                     | Marche difficile et démarche anormale (utilisation de dispositifs d'aide à l'ambulation)                                                                                                               |
|                     | Développement de la motricité globale retardé ou étapes manquées                                                                                                                                       |
|                     | Hyperlaxité ligamentaire                                                                                                                                                                               |
|                     | Crises convulsives répondant à la vitamine B <sub>6</sub>                                                                                                                                              |
| <b>Neurologique</b> | Augmentation de la pression intracrânienne avec perte consécutive de la vision (atrophie du nerf optique) et possibilité d'hydrocéphalie avec hydrosyringomyélie (engourdissement dans les extrémités) |
|                     | Encéphalopathie pouvant se manifester par des crises convulsives, un retard mental, une surdité                                                                                                        |
|                     |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dentaire</b>     | Perte des dents prématurée ou à l'âge adulte (perte de dent pathognomonique avec racine intacte)                                                                                                       |
|                     | Aplasie ou hypoplasie du cément, grosses cavités pulpaires, forme anormale des dents, hypoplasie de l'émail, éruption retardée, dents de lait persistantes et perte d'os alvéolaire                    |
|                     | Dentition anormale                                                                                                                                                                                     |
|                     |                                                                                                                                                                                                        |

Tableau 1 - Signes et symptômes présentés par les patients atteints d'HPP (9)

### 1.1.2.1 Génétique

À ce jour, au moins 280 mutations distinctes du gène de la TNSALP ont été liées à l'HPP. Une mutation génétique est retrouvée dans environ 95 % des cas sévères. 75 de ces mutations sont des mutations faux sens. Il est à noter que des mutations sur d'autres gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du PPI extracellulaire pourraient également modifier le phénotype de l'HPP. De toute façon, le grand nombre de mutations du gène ALPL conduit à nombre élevé de génotypes hétérozygotes et donc in fine une très grande variabilité clinique. (10) (11)

*« Les formes sévères de l'HPP (néonatale et infantile) sont transmises de façon autosomique récessive. Le risque pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'avoir à nouveau un enfant atteint est donc de 25 %. Le plus souvent la forme clinique sera similaire ou très proche, mais il existe une certaine hétérogénéité familiale dans la gravité de l'atteinte. » (11) En effet, la pénétrance de la maladie (proportion de personnes atteintes parmi les porteurs du génotype considéré) chez les patients atteints d'HPP récessive est complète. (10) « Dans les formes plus modérées cohabitent les modes de transmission autosomique récessive et autosomique dominante. Près de la moitié des cas d'HPP modérée sont des formes exprimées à l'état hétérozygote. » (11) Chez ces patients, la pénétrance peut varier selon les mutations. De plus, pour une même mutation, le phénotype pourra être différent d'un patient à l'autre. Il est ainsi parfois difficile d'identifier un schéma familial pour les formes dominantes. (10)*

Enfin, il a été démontré que les mutations entraînant une plus grande carence en activité enzymatique de l'ALP étaient les plus susceptibles d'entraîner les formes sévères de la maladie. Ainsi, l'activité de la TNSALP n'était pas détectable chez les patients atteints par des crises de convulsions qui représente un facteur de mauvais pronostic. (10)

### 1.1.2.2 Rôle de la phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est une enzyme commune dans le vivant présente à la fois chez les animaux et les végétaux. Chez l'homme, 4 iso-enzymes sont codées par 4 gènes différents. 3 de ces iso-enzymes sont spécifiques à un tissu (intestinal, placentaire ou encore germinale). La quatrième est la PAL non spécifique de tissu (TNSALP) codée par le gène ALPL (pour ALP-liver) qui joue un rôle déterminant dans l'HPP. Distribuée dans tous l'organisme, elle est présente particulièrement dans le foie, les os et le rein. Cette protéine est essentielle au processus de minéralisation osseuse car elle prend part à la déphosphorylation du PPI entrainant ainsi la précipitation du calcium et du phosphate inorganique (Pi) qui sont indispensables à la formation des cristaux d'hydroxyapatite (cf. Figure 1). La formation des cristaux d'hydroxyapatite et donc la minéralisation osseuse sont ainsi inhibées compromettant l'intégrité osseuse ce qui entraîne un rachitisme chez les nourrissons et les enfants et une ostéomalacie chez les patients de tout âge. (6) (12)

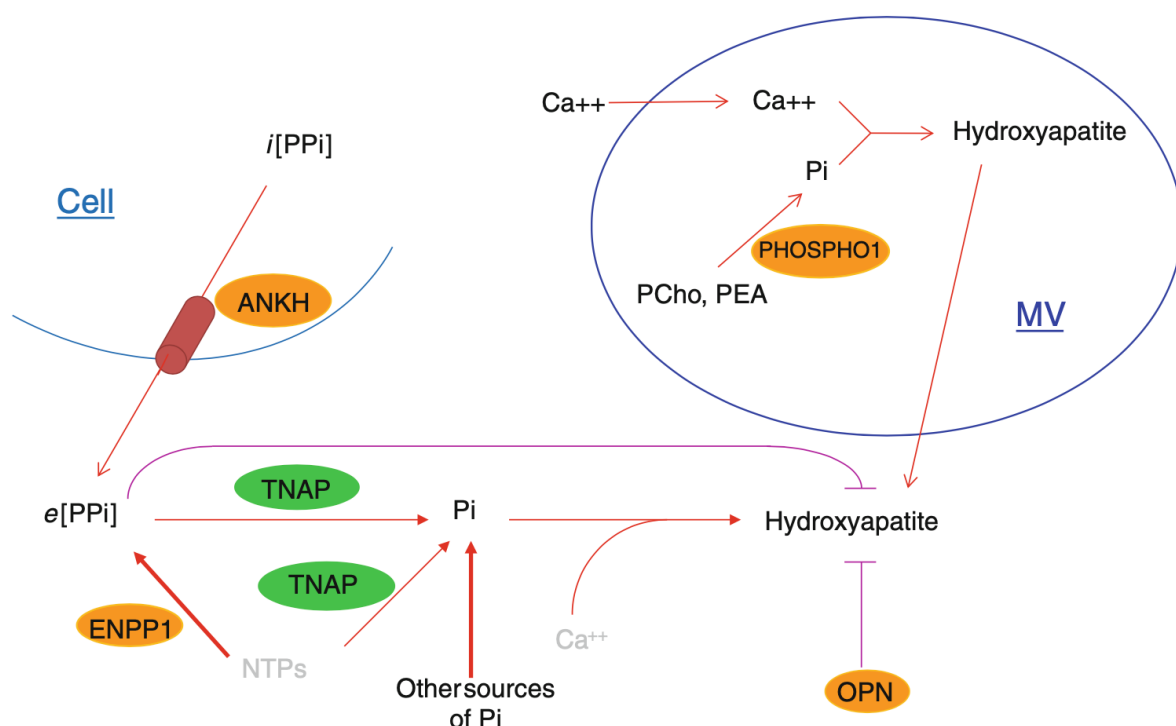


Figure 1 - Illustration du processus de minéralisation impliquant la TNSALP (10)

Aussi, pour traverser la barrière hémato-encéphalique, le PLP doit être hydrolysé par la TNSALP ; Le déficit en PLP dans le cerveau induit par la

déficience en TNSALP a été associé à des crises convulsives répondant à la vitamine B6 chez les patients atteints des formes les plus sévères d'HPP. (5)

L'incapacité des patients atteints d'HPP à stocker les minéraux dans le squelette sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite (HA) perturbe l'homéostasie phosphocalcique et conduit au développement d'une hyperphosphatémie, d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie dans certains cas.

L'hypercalcémie peut engendrer des calcifications ectopiques dans les tissus mous (vaisseaux sanguins, rétine, reins et ligaments) entraînant par exemple une néphrocalcinose conduisant à des calculs rénaux, une insuffisance rénale voire une défaillance rénale pour les cas les plus sévères. Elle explique aussi la diminution des valeurs de Parathormone rencontrée chez les patients et peut être la cause de déshydratations, vomissements et reflux gastro-intestinaux qui contribuent au retard de croissance staturo-pondérale des enfants. (5)

Hypercalcémie et l'hyperphosphatémie peuvent s'améliorer avec l'âge mais resurgir à l'âge adulte à l'occasion, par exemple d'une fracture.

### **1.1.2.3      *Forme périnatale***

Il s'agit de la forme la plus sévère d'HPP qui se manifeste in utero ou dès la naissance. On constate une absence importante ou quasi complète de minéralisation osseuse. Elle conduit souvent à une mort in utero ou peu de temps après la naissance. Les patients présentent généralement une insuffisance respiratoire due à la déformation rachitique thoracique. Enfin, les complications respiratoires augmentent au fur et à mesure des jours / semaines de vie pour les nourrissons « survivants ». Des convulsions dites vitamine B6 dépendantes sont aussi constatées. (6) Dans une cohorte de quinze patients canadiens atteints d'HPP périnatale, la totalité est décédée avant l'âge de 9 mois. (13)

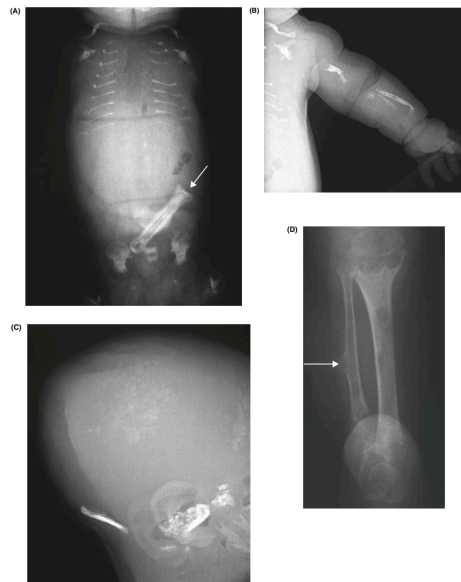


Figure 2 - Radiographies réalisées chez des nourrissons atteints d'HPP périnatale (6)

#### 1.1.2.4 *Forme infantile*

Dans cette forme d'HPP, les premiers signes se manifestent entre la naissance et l'âge de 6 mois. Le développement peut apparaître normal jusqu'à l'apparition d'un retard de croissance staturo-pondéral. On identifie alors un rachitisme ce qui conduit au diagnostic. Les radiographies de patients atteints montrent de nombreuses anomalies du développement osseux dont des manifestations d'hypominéralisation, des fractures ou encore une craniosténose. Le développement insuffisant et la déformation de la cage thoracique peuvent également favoriser l'apparition d'infections pulmonaires. Des convulsions vitamine B6 dépendantes peuvent également affecter les jeunes patients ce qui est révélateur d'un pronostic défavorable. Ces patients sont sujets à de multiples complications. La survie ainsi que le développement moteur de ces patients sont très négativement impactés : il a été rapporté que la mortalité, en général due aux complications pulmonaires et à l'insuffisance respiratoire, s'élevait jusqu'à 50 %.

(6) (5)

#### 1.1.2.5 *Forme juvénile*

Dans cette forme d'HPP, les premiers signes se manifestent entre l'âge de 6 mois et l'âge de 18 ans. Elle est ainsi beaucoup plus variable dans son expression



clinique. Le diagnostic est le plus souvent posé après la découverte d'un retard de croissance staturo-pondéral et/ou d'anomalies squelettiques : jambes arquées, petite taille, déformations rachitiques, marche retardée / anormale ainsi que craniosténose. 98 % de ces patients présentent également une perte prématurée et indolore de dents de lait (avant l'âge de 5 ans). La craniosténose (fermeture prématurée d'une ou de plusieurs des sutures du crâne avant la formation complète du cerveau) et ses complications (augmentation de la pression intracrânienne, œdème papillaire) nécessite le recours à des interventions chirurgicales multiples. De même, les patients nécessiteront d'être hospitalisés pour réduction de fractures récurrentes non traumatiques ou encore la mise en place d'un support ventilatoire. On constate également une calcification des tissus mous causée par l'hypercalcémie (néphrocalcinose, etc.). (6)

Les patients atteints de formes pédiatriques d'HPP qui atteignent l'âge adulte souffrent de fractures, de faiblesse, de douleurs, d'arthrite et de fatigue qui toutes contribuent à leur incapacité fonctionnelle et à la perte potentielle d'autonomie. (6)

#### **1.1.2.6      *Forme adulte***

Dans cette forme d'HPP, les premiers signes se manifestent après l'âge de 18 ans. Cependant il arrive que l'on retrouve rétrospectivement des signes d'HPP pendant l'enfance (passés inaperçus) comme la perte prématurée de dents de lait. Ces patients présentent néanmoins une bonne santé relative durant l'enfance et l'adolescence. Bien que moins sévères que les formes infantile et juvéniles, cette forme est associée elle aussi à des manifestations squelettiques comme l'ostéomalacie qui entraîne un risque très élevé de fractures récurrentes mal consolidées souvent au niveau du métatarse ou du fémur. Un dépôt de pyrophosphate de calcium dans les tissus mous peut également entraîner une arthropathie appelée chondrocalcinose. Même chez l'adulte les manifestations de l'HPP peuvent être graves et invalidantes nécessitant interventions chirurgicales antalgiques, appareillage, adaptation du domicile, etc. (6)

### 1.1.2.7 Odontohypophosphatasie

Cette forme d'HPP, la moins sévère, est diagnostiquée sur la base de manifestations dentaires uniquement (6). Les dents tombent spontanément sans saigner (racines intactes) ce qui oblige les patients à recourir à des soins dentaires lourds et coûteux (implants).

### 1.1.3 Épidémiologie

L'HPP est une maladie qui touche les individus de tous âges et des deux sexes à travers le monde. Cependant, elle semble encore plus rare chez les afro-américains comparée aux autres populations. Compte tenu de l'ultra-rareté de la maladie, il n'existe pas à ce jour de données robustes sur l'incidence et la prévalence de la maladie pour la population française. L'incidence des formes sévères a été estimée à 1 / 100 000 au Canada et plus récemment à 1 / 300 000 en Europe. La plus grande incidence constatée au Canada s'explique par la présence de populations Mennonites dans la région de Toronto. (10) (14).

*Mornet et al* (2011) ont identifié 26 patients atteints de formes sévères en France (10 formes infantiles et 16 périnatales) et estiment sur cette base une incidence de 3 nouveaux patients atteints d'HPP périnatale ou infantile diagnostiqués chaque année. Ce qui confirme le caractère ultra-rare de la pathologie. (14) De plus, « *d'après avis d'expert, il y aurait actuellement entre 50 et 80 cas d'HPP de formes périnatales/infantiles et de formes juvéniles symptomatiques présentant des critères d'évolutivité* ». (15)

Il est à noter que les formes plus modérées de l'HPP sont certainement plus répandues dans la population. Elles pourraient être 50 fois plus fréquente que les formes sévères. (14)

### 1.1.4 Diagnostic

Le diagnostic de l'HPP repose en premier lieu sur la découverte des manifestations musculo-squelettiques ou respiratoires décrites ci-dessus. Le cas

échéant, une analyse rétrospective du dossier médical permettra de retrouver d'autres signes et symptômes tels que des problèmes dentaires (perte de dents de laits prématurée, etc.) ou encore des fractures non traumatiques. La présence de ces éléments est de nature à faire suspecter une HPP. Le diagnostic peut alors être confirmé par un dosage de la PAL sérique et de ses substrats. (5)

Les examens radiologiques et biologiques suffisent généralement à diagnostiquer l'HPP. La recherche de mutations génétiques n'est pas ainsi ni obligatoire ni systématique dans les faits. Elle peut néanmoins s'avérer nécessaire pour confirmer les cas les plus tendancieux. (5)(14)

Aussi, du fait de l'ultra-rareté de la pathologie, les patients peuvent subir une errance diagnostique plus ou moins longue. Notamment, les cliniciens sont amenés à considérer en premier lieu des pathologies osseuses plus communes comme l'ostéogénèse imparfaite, la maladie de Paget, le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X ou encore le rachitisme nutritionnel. Toutes ces pathologies ont en commun d'entraîner des valeurs de PAL augmentées ou normales contrairement à l'HPP. La détection de valeur de PAL basses n'est cependant pas toujours perçue comme un signe d'alerte alors qu'elle pourrait conduire au diagnostic d'HPP. De plus, les valeurs normales de PAL basses doivent être ajustées à l'âge et au sexe pour permettre une identification correcte de valeurs abaissées ce qui n'est pas toujours le cas dans les laboratoires. (5)

### **1.1.5 Impact sur la vie des patients**

#### ***1.1.5.1 Mortalité induite par l'HPP***

Les patients atteints d'HPP périnatale décèdent quasiment systématiquement. La mise sous respiration artificielle permet de prolonger la durée de vie mais la survie est à plus long terme est rapidement compromise avec une majorité de décès au cours de la première année de vie.

Concernant la forme infantile, on observe une dégradation radiographique et clinique chez 50 % des bébés qui décèdent de complications respiratoires (pneumonie) ou à la suite de crises convulsives. Les patients qui survivent peuvent

parfois montrer des améliorations spontanées mais de façon plus générale ils vont présenter au long de leur vie les symptômes osseux de la maladie et les complications associées.

La mortalité élevée associée aux formes périnatales et infantiles a été précisée par une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie. Pour les 48 patients étudiés le taux de mortalité à 5 ans était de 73 % avec un âge médian de 8,9 mois pour le décès. Enfin, 70 % des patients n'ont pas atteint l'âge de 3 ans. (16)

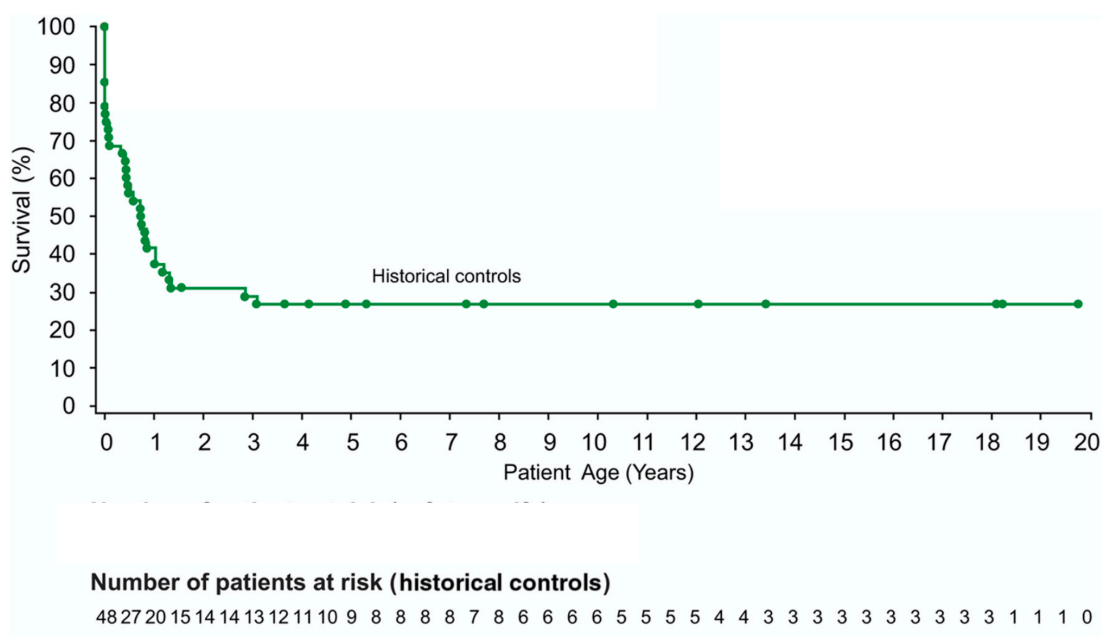


Figure 3 - Courbe de survie pour 48 patients atteints d'HPP périnatale et infantile. Adapté à partir de (16)

Il existe moins de données concernant la mortalité des formes adultes. Même si la sévérité de ces formes est bien moins sévère, la survenue de décès liés à la maladie ne peut être exclue compte tenu des complications possible notamment suite à la survenue de fractures. Une étude avait ainsi montré que les patients atteints d'ostéoporose présentaient un risque de surmortalité du fait de la survenue de fracture. Il est ainsi raisonnable de penser que ce risque de surmortalité est aussi applicable aux patients atteints de la forme adulte. (17)

### **1.1.5.2      *Qualité de vie***

Des enquêtes de qualité de vie ont été menées auprès de patients adultes avec l'objectif de documenter le fardeau induit par cette pathologie sur le long terme chez les survivants. Parmi ces 184 patients adultes, 43 % présentaient une forme pédiatrique apparue donc avant l'âge de 18 ans.

Les patients ont rapporté de multiples fractures au cours de leur vie. Parmi ceux ayant connu plusieurs fractures, la moyenne s'élevait à 13. Un patient atteint d'une forme pédiatrique a comptabilisé plus de 100 fractures tandis qu'un autre atteint d'une forme adulte a rapporté 30 fractures le concernant.

De plus, la quasi-totalité des patients faisait part de douleurs liées à la maladie (95 %) qui pour la plupart nécessitaient le plus souvent la prise de médicaments antalgiques. La majorité des patients ont indiqué limiter leur activité à cause de la maladie, de même qu'ils éprouvent des difficultés à effectuer les activités de la vie courante. 23 % des patients atteints de formes pédiatriques avaient besoin d'un fauteuil roulant contre 13 % pour les patients atteints de la forme adulte.

Enfin, la majorité des patients interrogés faisaient part d'une diminution régulière de leur mobilité au cours de la vie, de même qu'ils éprouvaient des difficultés à marcher, monter les marches, passer de la position assise à la position debout. (18)

### **1.1.6 *Prise en charge historique***

Avant la mise sur le marché de Strensiq, il n'existait aucun traitement spécifique de la maladie. La prise en charge se limitait au traitement des symptômes et complications de la pathologie : chirurgie orthopédique, régime faible en calcium, soulagement de la douleur, kinésithérapie, soins dentaires, support des fonctions vitales comme la respiration, l'alimentation et la miction. Aucune de ces prises en charge ne vise le mécanisme sous-jacent responsable de la pathologie et ne peut réellement prétendre influencer le pronostic à long terme.

## 1.2 Strensiq (asfotase alfa)

### 1.2.1 Historique

L'asfotase alfa, commercialisée sous le nom de marque Strensiq, a été mise au point par des chercheurs en biochimie de l'université de Montréal. Le laboratoire pharmaceutique Montréalais *Enobia* a ainsi été créé pour développer la molécule grâce à des financements institutionnels canadiens. « *Cependant, à partir de 2007, Enobia a eu besoin de beaucoup d'investissements pour poursuivre ses tests cliniques, mais elle n'a pas pu trouver tout cet argent au Canada. Elle a d'abord réalisé un financement de 40 millions de dollars (M\$) canadiens en 2007, avec les deux fonds québécois Desjardins et CTI Sciences de la vie. Pour les financements subséquents, elle a dû se tourner vers les États-Unis : elle a trouvé 100 M\$ chez Orbimed. Elle a réussi à recueillir 50 M\$ US en 2009 et 105 M\$ US en 2011.* » (19)

Enobia, a été racheté par le laboratoire pharmaceutique Alexion en 2011 pour un montant initial de 610 millions de dollars auquel il faut ajouter jusqu'à 470 millions de primes versées en fonction de l'atteinte d'objectifs (réglementaires ou commerciaux). Ce rachat fait suite à la présentation de résultats de phase II prometteurs. De plus, la start-up était confrontée à des difficultés pour se financer alors même qu'elle devait faire face à de conséquents investissements pour espérer aboutir à la commercialisation du médicament.(20)

### 1.2.2 Structure et mécanisme d'action

L'asfotase alfa (AA) est un traitement enzymatique substitutif. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante humaine constituée de 2 chaînes polypeptidiques de 726 acides aminés chacune. Chaque chaîne contient notamment le domaine catalytique de la phosphatase alcaline non spécifique de tissu (TNSALP), le domaine FC de l'immunoglobuline G1 humaine (Ig) et un domaine peptidique du déca-aspartate ayant pour rôle de favoriser la fixation au niveau des os. (8) (21)

En effet, le caractère innovant de l'AA provient du fait qu'elle a été conçue pour cibler la TNSALP afin de minéraliser les tissus, en particulier les os. In vitro, l'AA se lie à l'hydroxyapatite avec 32 fois plus d'affinité que la phosphatase alcaline soluble native (PAL). Dans un modèle murin d'HPP sévère, un traitement sous-cutané (SC) par l'AA a amélioré de façon significative la survie et a préservé le développement normal des os. (8) (21)

### **1.2.3 Développement clinique**

L'asfotase alfa a principalement été évaluée dans 4 études cliniques de phase II incluant en majeure partie des patients atteints de formes pédiatriques de l'HPP (cf. Tableau 2).

| Nom de l'étude                 | ENB-02-08/03-08                                           | ENB-06-09/08-10                                           | ENB-009-10                                   | ENB 10-10                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Schéma de comparaison          | Non comparative                                           | Comparative versus témoin historique                      | Comparative versus groupe témoin non traité  | Non comparative                                           |
| Forme d'HPP                    | périnatale<br>infantile                                   | infantile<br>juvénile                                     | toutes                                       | périnatale<br>infantile                                   |
| Nombre de patients inclus      | 11                                                        | 13                                                        | 19                                           | 59                                                        |
| Age des patients à l'inclusion | 0,5 à 35 mois                                             | 5 à 12 ans                                                | 13 à 72 ans                                  | 0 à 7 mois                                                |
| Critère de jugement principal  | Variation médiane du score RGI-C entre l'inclusion et S24 | Variation médiane du score RGI-C entre l'inclusion et S24 | Variation moyenne du taux plasmatique de PPi | Variation médiane du score RGI-C entre l'inclusion et S24 |

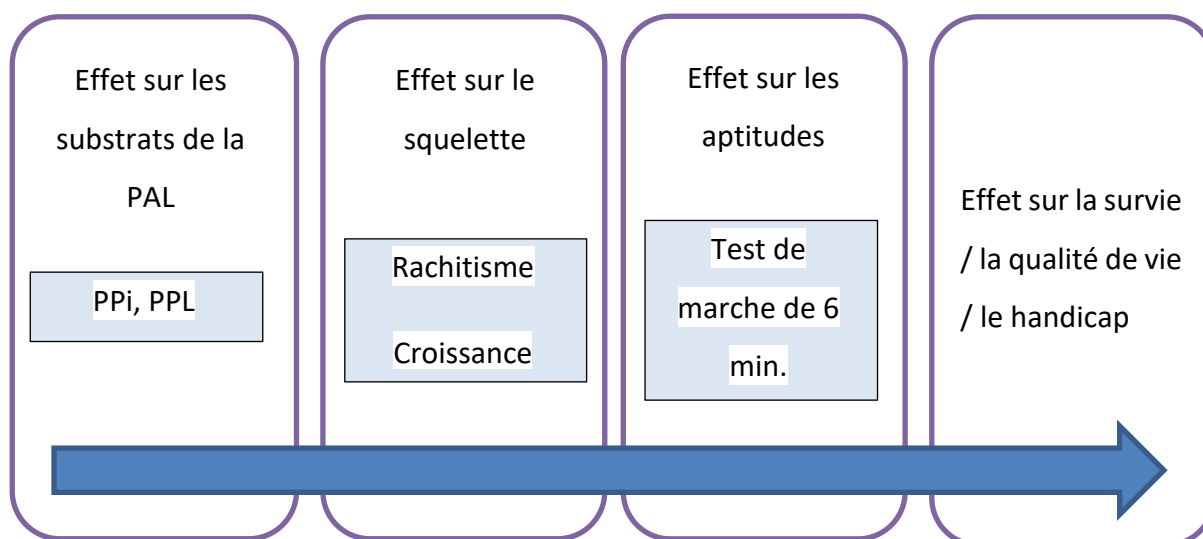
*Tableau 2 - Caractéristiques principales des études cliniques sur l'asfotase alfa (21)*

Aucune de ces études ne comprenait un groupe contrôle contre placebo. Ceci, du fait du risque important couru par les patients en termes de mortalité et de morbidité dont des risques d'atteintes sévères et permanentes. De plus, en l'absence de traitement existant, il n'a pas été possible de comparer les données à celles que l'on aurait obtenue avec un traitement de référence. Toutefois, afin de fournir des données de contrôle à utiliser pour analyser les critères d'évaluation, un groupe contrôle de témoins historiques a été constitué et les données ont pu

être utilisées dans les études ENB-02-08/03-08, ENB-010-10 et ENB- 06-09/08-10.

Les patients du groupe de témoins historiques étaient comparables aux patients des études cliniques en termes de caractéristiques démographiques (sexe et âge) et cliniques. Cette comparaison à un groupe témoin est un élément primordial dans le développement clinique de traitement à destination de maladies orphelines lorsque le nombre de patients est limité.

L'efficacité de l'asfotase alfa a été évaluée sur la base de nombreux critères qui reflètent la physiopathologie de l'HPP et qui sont significatifs sur le plan clinique. Les taux plasmatiques des substrats de la TNSALP, le PPI et le PLP, ont été analysés afin de confirmer que le traitement agissait directement sur le mécanisme en cause dans cette pathologie. Les effets sur le squelette ont été évalués en mesurant la minéralisation osseuse, la sévérité du rachitisme et la croissance. Aussi, des évaluations de la fonction physique, de la marche et de la force musculaire ont également été réalisées afin de confirmer que l'amélioration de la minéralisation du squelette ou de la croissance s'accompagnait bien de progrès tangibles et mesurables dans la vie des patients (cf. Figure 4). Dans le même esprit, des évaluations du handicap et de la qualité de vie ont aussi été menées. Enfin, l'effet du traitement sur la survie a également été étudié.



*Figure 4 - Paramètres cliniques étudiés dans le programme de développement*



A noter, le critère principal des études était l'évaluation du niveau de gravité du rachitisme. Cette évaluation a été effectuée sur la base d'une échelle (appelée RGI-c) développée pour l'occasion. Les radiographies des patients au cours de l'étude étaient comparées aux radiographies réalisées chez ces mêmes patients à l'inclusion : les radiographies du thorax, des deux poignets et des deux genoux (en fonction de l'étude) ont été comparées indépendamment par trois radiologues spécialisés en pédiatrie. L'échelle utilise un système de notation par rapport à l'état initial des caractéristiques osseuses les plus fréquentes de l'HPP, incluant : évasement métaphysaire, irrégularités de la zone de calcification provisoire, élargissement du cartilage de conjugaison, radioclarités et zones d'ostéosclérose, altération du rapport de la corticale du tiers moyen de la diaphyse sur l'épaisseur osseuse, os minces, absence de certains ou de tous les os et fractures. (8,21)

Les scores RGI-C sont étalés de -3 à +3 :

- -3 = aggravation sévère du rachitisme associé à l'HPP ;
- -2 = aggravation modérée du rachitisme associé à l'HPP;
- -1 = aggravation minime du rachitisme associé à l'HPP;
- 0 = pas de modification :
- +1 = amélioration minimale du rachitisme associé à l'HPP;
- +2 = amélioration importante du rachitisme associé à l'HPP;
- +3 = guérison complète ou quasi-complète du rachitisme associé à l'HPP.

Pour confirmer la validité de l'échelle RGI-C, des analyses de corrélation ont été effectuées avec d'autres indices clés de la maladie, dont la croissance, la marche, la vitesse et l'agilité. La fiabilité de l'évaluation via l'échelle RGI-C a été établie par le haut niveau d'accord entre les évaluateurs.

### 1.2.3.1 Étude ENB-06-09/08-10

L'étude ENB-06-09/ENB-08-10 est une étude multicentrique, internationale, en ouvert, non randomisée avec un groupe contrôle constitué de témoins historiques (patients âgés de 4 à 11 ans traités dans les mêmes centres et présentant les mêmes caractéristiques démographiques). « *Treize patients ont été inclus, 12 patients ont terminé l'étude et 1 patient est sorti de l'étude (sortie prématurée en*

raison d'une chirurgie de la scoliose programmée antérieurement). 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 ». (8)

A l'inclusion, la totalité des patients avaient des antécédents de marche anormale, de perte de dent prématurée. La majeure partie présentait un retard d'acquisition de la marche et une faiblesse musculaire. De plus, la moitié des patients montraient une forme anormale du thorax, des douleurs osseuses, des difficultés à manger/déglutir, à prendre du poids. (23)

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

Tableau 3 - Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ENB-06-09 (15)

L'asfotase alfa était administrée selon le schéma suivant dans l'étude initiale ENB-06-09 : une partie des patients recevait 2 mg/kg 3 fois par semaine et l'autre partie 3 mg / kg 3 fois par semaine. Durant l'étude d'extension (ENB-08-10) tous les patients recevaient 3 mg/kg 3 fois par semaine.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge  $5 \geq$  ans et  $\leq 12$  ans (cartilages de conjugaison non soudés à l'inclusion)
- diagnostic documenté d'HPP
- stade de tanner de 2 ou moins, indiquant la pré puberté
- taux sérique de vitamine D  $\geq 20$  ng / mL

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- une maladie majeure coexistante
- une forme traitable de rachitisme
- une exposition préalable aux biphosphonates
- patients ayant reçus un autre traitement expérimental de l'HPP (greffe de moelle osseuse)

### *Effet sur le rachitisme (critère primaire)*

Le critère d'évaluation principale de l'étude était l'amélioration du rachitisme évaluée par l'échelle RGI-C à 24 semaines. Chez la majorité des patients (69 %) les scores ont augmenté à +2 et +3 (patients répondeurs) au cours des six premiers mois de traitement ( $p=0,0007$ ). Les témoins historiques n'ont pas présenté de modification au cours du temps (score RGI-C médian = 0). Cette amélioration a été maintenue avec le traitement continu ce qui est illustré par l'augmentation du nombre de patients répondeurs : 75 % à 2 ans, 88 % à 3 ans et 92 % à 5 ans. (8,21,23) La Figure 5 ci-dessous illustre l'effet de l'AA sur la minéralisation chez un patient âgé de 6 ans à l'inclusion dans cette étude. On constate facilement une amélioration considérable entre l'inclusion et après 5 années de traitement.



Figure 5 – Radiographies réalisées chez un patient âgé de 6 ans à l'inclusion (23)

### Effet sur la croissance

« La taille, le poids et le périmètre crânien étaient enregistrés sur des courbes de croissance (séries de courbes de percentiles qui illustrent la distribution) des Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis. Ces données de référence étaient issues d'un échantillon représentatif d'enfants sains et ne sont pas spécifiques aux enfants ayant des besoins médicaux particuliers : elles ont été utilisées en l'absence de courbes de croissance pour les enfants atteints d'hypophosphatasie. Chez les patients qui recevaient l'asfotase alfa : 11 patients sur 13 ont présenté un rattrapage statural apparent persistant, comme le montre le déplacement au cours du temps vers un percentile plus élevé sur les courbes de croissance des CDC ; 1 patient sur 13 n'a pas présenté de rattrapage statural apparent et chez un patient, les données n'étaient pas suffisantes pour permettre un jugement. La progression des stades de Tanner a semblé appropriée. Pendant la période d'observation des témoins historiques : 1 patient sur 16 a présenté un rattrapage statural apparent, 12 patients sur 16 n'ont pas présenté de rattrapage statural apparent et les données n'étaient pas concluantes chez 3 patients sur 16. » (8)

### Effet sur la force musculaire

La plupart des patients ayant reçu le traitement ont vu leur force musculaire renforcée (selon l'âge et le sexe). Par exemple, à l'inclusion, les valeurs médianes obtenues pour l'abduction de la hanche droite correspondaient à 50 % des valeurs attendues chez les sujets en bonne santé. A 6 mois de traitement, ces valeurs étaient augmentées à 60 % des valeurs attendues ( $p=0,0018$ ), puis 91 % au bout de 6 ans de traitement ( $p=0,0079$ ). Des améliorations significatives ont aussi été relevée pour les extenseurs des hanches et des genoux et les fléchisseurs du genou. (23)

### Effet sur la motricité

Avant la mise en place du traitement, un retard de motricité globale et des limitations fonctionnelles étaient retrouvés chez la plupart des patients. A titre d'exemple, 9 patients sur 13 obtenaient un résultat anormalement faible sur une épreuve de marche sur 6 minutes. Cette épreuve standardisée consistant à marcher la plus longue distance possible en 6 min. Ces patients obtenaient un score inférieur à 80 % de la valeur attendue. Après 5 années de traitements, 7 patients sur les 9 ont présenté un score supérieur ou égale à 80 % ce qui est considéré comme un résultat normal. Le score médian est ainsi passé de 61 % à l'inclusion à 83 % après 5 ans de traitement ( $P = 0.0002$ ). (23)

### Effet sur la douleur / le handicap

Des outils de mesure ont également été utilisées pour évaluer les douleurs ressenties par les patients et évaluer les handicaps fonctionnels. Ces tests sont basés sur des questionnaires complétés par les parents ou les patients eux-mêmes selon leur âge : *parent-reported Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* et *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)*. Là aussi, l'asfotase alfa a permis de montrer des améliorations significatives qui de plus ont persisté au cours des 5 années de traitement.

Les niveaux de douleur et de handicap médians mesurés via les questionnaires CHAQ étaient respectivement de 20,0 et 1,0 à l'inclusion. Après 5 ans de traitement ces 2 évaluations montraient une valeur médiane de 0 ce qui était le signe de l'absence de douleur ressentie ou de handicap pour la plupart des

patients. De même, l'évaluation obtenue par l'utilisation de l'outil PODCI montrait un score médian global dégradé à l'inclusion de 27,0. Ce score a rejoint une valeur normale de 52 après 5 ans de traitement.

### 1.2.3.2 *Étude ENB-02-08/03-08*

L'étude ENB-002-08/ENB-003-08 est une étude multicentrique, internationale, en ouvert, non randomisée. Les patients inclus atteints d'HPP étaient âgés de moins de 3 ans (de 0,5 à 35 mois) et les premiers signes de la maladie étaient apparus avant l'âge de 6 mois. Ils étaient ainsi atteints de formes infantiles sévères de l'HPP. Onze malades ont été inclus dans l'étude initiale (ENB02-08) jusqu'à 24 semaines de traitement et 10 d'entre eux ont poursuivi le traitement dans l'étude d'extension (03-08). Au total, à la fin de l'étude, les patients avaient été traités pendant une durée médiane de plus de 79 mois (6,6 ans) (de 1 à plus de 84 mois). (8,21). *« Le score RSS moyen était de 8,25 indiquant un rachitisme sévère. A l'inclusion, 5 patients (45,5%) étaient sous assistance respiratoire dont 3 sous ventilation mécanique invasive, 1 sous CPAP et 1 avec une sonde nasale d'O2 »* (15)

L'asfotase alfa était administrée selon le schéma suivant :

- dose initiale (voie intraveineuse) de 2 mg / kg
- 1 semaine plus tard : injections sous-cutané d'1 mg/kg 3 fois par semaine
- Après 1 mois de traitement, augmentation de la dose possible jusqu'à 3 mg/kg par semaine

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge  $\leq$  3 ans
- Apparition des premiers signes d'HPP avant l'âge de 6 mois
- diagnostic documenté d'HPP
- hypophosphatasémie
- PLP plasmatique élevé ( $\geq$  4 fois la limite supérieure de la normale)
- manifestations squelettiques liées à l'hypophosphatasie évaluées par radiographies, retard staturo-pondéral, déformation rachitique thoracique ou convulsions vitamine B6-dépendantes, fractures traumatiques ou ne

guérissant pas, hypercalcémie, craniosténose, néphrocalcinose, troubles respiratoires liés à l'HPP

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- une maladie majeure coexistante
- une forme traitable de rachitisme
- une exposition préalable aux biphosphonates
- taux sérique de vitamine D faible
- patients ayant reçus un autre traitement expérimental de l'HPP (greffe de moelle osseuse)

### *Effets sur le rachitisme (critère primaire)*

Sept patients sur onze (63,6 %) ont obtenu des scores RGI-C de +2 à la semaine 24 par comparaison aux radiographies à l'inclusion. La variation du score RGI-C a été de +1,67 en moyenne et +2 en médiane ( $p=0,0039$ ). Les radiologues ont ainsi constaté une amélioration importante d'un point de vue radiologique chez la majorité des patients. De plus, ce résultat positif sur le critère principal d'évaluation a été maintenu pendant au moins 72 mois lors du suivi pendant la phase d'extension (dont au moins 84 mois chez quatre patients). Seul 1 patient a présenté une détérioration radiologique mais le consentement avait été retiré la première semaine de traitement (à la suite d'une réaction à l'injection). (8,21) (15)

### *Effets sur la croissance*

5 patients sur 11 ont montré un rattrapage de leur retard pondéral-statural à 24 semaines de traitement seulement Aussi, le traitement par asfotase alfa a nettement réduit les taux des substrats de la PAL, les effets les plus significatifs ayant été observés au cours des premières semaines de traitement. (8,21)

Enfin, à la suite des améliorations de la minéralisation osseuse, une amélioration de la fonction respiratoire et des diminutions des besoins d'assistance respiratoire ont été observées au cours du temps. Une amélioration dans l'atteinte des grandes étapes du développement chez ces patients a également été constatée. (8,21)

### 1.2.3.3 Étude ENB-10-10

L'étude ENB010-10 est une multicentrique, internationale, en ouvert, non randomisée. Les patients inclus atteints d'HPP étaient âgés de moins de 5 ans (de 1 jour à 72 mois) et les premiers signes de la maladie étaient apparus avant l'âge de 6 mois. Ils étaient ainsi atteints de formes périnatales / infantiles sévère de l'HPP. 69 malades ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen d'apparition des symptômes était de 1,59 mois. La majorité des patients présentaient un retard de croissance staturo-pondérale, des difficultés à manger/à avaler, un thorax de forme anormale et des antécédents de troubles respiratoires. Aussi, un tiers avait des antécédents de fractures et/ou de retard de consolidation des fractures.

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).

L'asfotase alfa était administrée par voie sous cutanée à hauteur de 6 mg/kg par semaine (soit 1 mg/kg d'AA 6 fois par semaine ou 2 mg/kg d'AA 3 fois par semaine). La dose pouvait être ajustée sur décision de l'investigateur à la baisse ou à la hausse.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge  $\leq$  5 ans
- apparition des premiers signes d'HPP avant l'âge de 6 mois
- diagnostic documenté d'HPP
- au moins 2 anomalies liées à l'HPP parmi les suivantes : fracture traumatique post-natale, retard de consolidation des fractures, néphrocalcinose ou antécédents de calcémie élevée, craniosténose fonctionnelle, altération de la fonction respiratoire et déformation rachitique du thorax, crises convulsives vitamine B6 dépendantes, retard de croissance staturo-pondérale.

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- une maladie majeure coexistante
- une forme traitable de rachitisme



- une exposition préalable aux biphosphonates
- taux sérique de vitamine D faible
- patients ayant reçus un autre traitement expérimental de l'HPP (greffe de moelle osseuse)

### Effet sur le rachitisme (critère primaire)

Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'amélioration du rachitisme évaluée par l'échelle RGI-c à 24 semaines. Une amélioration statistiquement significative a été constatée sur le groupe de patients pour ce critère ( $p < 0,0001$ ). Le score RGI-c médian à la semaine 24 était de 1,67.

*« 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  $\geq 2$  et étaient considérés comme répondeurs. Les améliorations du score RGI-C médian ont été maintenues pendant toute la durée du traitement, qui allait de 0,9 semaine à 302,3 semaines, même si moins de patients étaient suivis au-delà de la semaine 96 (au total, 29 patients étaient suivis après la semaine 96 et  $\leq 8$  patients après la semaine 192). (8)*

### Effet sur la croissance

La taille, le poids et le périmètre crânien étaient tracés sur des courbes de croissance (séries de courbes de percentiles qui illustrent la distribution) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Au total, 24 patients sur 69 (35 %) présentaient un rattrapage statural apparent et 32 patients sur 69 (46 %) présentaient un rattrapage pondéral apparent objectivé par le déplacement au cours du temps vers un percentile plus élevé sur les courbes de croissance des CDC. Quarante patients sur 69 et 32 patients sur 69 n'ont pas présenté de rattrapage apparent respectivement de la taille et du poids. Chez 4 patients, les données étaient insuffisantes pour permettre de statuer et chez 1 patient, elles ne permettaient pas de conclure avec certitude ». (8)

### 1.2.3.4 Étude ENB-09-10

L'étude ENB-09-10 est une étude multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, avec un groupe témoin. Les patients inclus étaient âgés de 13 à 65 ans (17 à 72 ans à la fin de l'étude) et présentaient des formes infantiles, juvéniles ou adultes de la pathologie (cf. Tableau 4). 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.

La majorité des patients avaient des antécédents de fractures et des douleurs osseuses. Les anomalies les plus fréquentes étaient : démarche, pseudo-fractures, genu valgum, forme anormale de la tête et jambes arquées. La majorité des patients avait besoin d'une ostéosynthèse par tiges d'acier ou de titane et/ou plaques et vis.

|                                               | Groupe non traité<br>(n=6) | Groupe asfotase alfa<br>combiné<br>(n =13) |
|-----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Âge (ans) à l'inclusion</b>                |                            |                                            |
| Moyenne (ET)                                  | 30,2 (20,58)               | 45,9 (18,63)                               |
| Médiane                                       | 21,0                       | 55,0                                       |
| Min-Max                                       | 13, 58                     | 14, 66                                     |
| <b>Groupe d'âge à l'inclusion, n (%)</b>      |                            |                                            |
| Adolescents (12-18 ans)                       | 3 (50,0)                   | 3 (23,1)                                   |
| Adultes (≥ 18 ans)                            | 3 (50,0)                   | 10 (76,9)                                  |
| <b>Sexe, n (%)</b>                            |                            |                                            |
| Masculin                                      | 4 (66,7)                   | 3 (23,1)                                   |
| <b>Phénotype de l'HPP, n (%)</b>              |                            |                                            |
| Infantile (< 6 m)                             | 1 (16,7)                   | 3 (23,1)                                   |
| Juvenile (≥ 6 m à 18 ans)                     | 5 (83,3)                   | 7 (53,8)                                   |
| Adulte (> 18 ans)                             | 0 (0,0)                    | 2 (15,4)                                   |
| Inconnu                                       | 0 (0,0)                    | 1 (7,7)                                    |
| <b>PAL à l'inclusion (U/l)<sup>16</sup></b>   |                            |                                            |
| Moyenne (ET)                                  | 28,0 (10,70)               | 20,1 (5,12)                                |
| Médiane                                       | 23,5                       | 18,0                                       |
| Min-Max                                       | 18-45                      | 18-35                                      |
| <b>PPI (μM) à l'inclusion<sup>17</sup></b>    |                            |                                            |
| Moyenne (ET)                                  | 6,895 (2,7868)             | 5,266 (1,6238)                             |
| Médiane                                       | 6,2                        | 5,100                                      |
| Min-Max                                       | 4,17-12,10                 | 2,15-8,20                                  |
| <b>PLP (ng/ml) à l'inclusion<sup>18</sup></b> |                            |                                            |
| Moyenne (ET)                                  | 359,33 (295,184)           | 452,35 (484,587)                           |
| Médiane                                       | 237,00                     | 267                                        |
| Min-Max                                       | 106-906                    | 28-1590                                    |

Tableau 4 - Caractéristique des patients à l'inclusion dans l'étude 09-10 (15)

L'asfotase alfa était administrée différemment selon les 2 groupes de traitement : dose quotidienne sous cutanée de 0,3 mg/kg ou dose quotidienne sous-cutanée de 0,5 mg/kg. La dose a par la suite été augmentée à 1 mg/kg 6 fois par semaine.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge  $13 \geq$  ans et  $\leq 65$  ans
- diagnostic documenté d'HPP
- les patients devaient présenter une ostéomalacie à la biopsie osseuse a avec un score z de délai de minéralisation osseuse de +2 ou plus

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- grossesse ou allaitement
- une maladie majeure coexistante
- une forme traitable de rachitisme
- une exposition préalable aux biphosphonates
- intervention chirurgicale orthopédique au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude susceptible d'interférer avec les évaluations de l'étude

### Effet sur la croissance et la minéralisation

*« Dans cette étude, les patients adolescents (et adultes) n'ont pas présenté de gain statural apparent. Une biopsie osseuse de la crête iliaque a été réalisée chez les patients, soit dans le cadre d'un groupe témoin, soit avant ou après le traitement par l'asfotase alfa :*

- *groupe témoin, traitement conventionnel (5 patients évaluable) : le délai de minéralisation moyen (ET) était de 226 (248) jours lors de l'inclusion et de 304 (211) jours à la semaine 24 ;*
- *groupe asfotase alfa 0,3 mg/kg/jour (4 patients évaluable) : le délai de minéralisation moyen (ET) était de 1 236 (1 468) jours lors de l'inclusion et de 328 (200) jours à la semaine 48 ;*

- *groupe asfotase alfa 0,5 mg/kg/jour (5 patients évaluable) : le délai de minéralisation moyen (ET) était de 257 (146) jours lors de l'inclusion et de 130 (142) jours à la semaine 48. » (8)*

### **1.2.4 Impact de l'asfotase alfa sur la fonction respiratoire**

69 patients ont terminé les études ENB-02-08/03-08 et ENB-010-10 et 11 en sont sortis prématurément. Parmi tous ces patients 29 avaient recours à une ventilation mécanique au moment de l'inclusion. (8)

16 patients notamment étaient placés sous ventilation mécanique invasive (intubation ou trachéotomie). Parmi ces patients (8) :

- 7 ont été sevrés de la ventilation mécanique invasive : 4 sans ventilation mécanique et 3 sans ventilation mécanique invasive. 5 de ces 7 patients avaient obtenu un score RGI-C  $\geq 2$ .
- 5 patients ont été maintenus sous ventilation mécanique invasive. 4 de ces 5 patients avaient obtenu un score RGI-C  $< 2$
- 3 patients sont décédés sous ventilation mécanique
- Le consentement a été retiré pour un patient

13 patients avaient besoin d'une ventilation mécanique non invasive à l'inclusion. Parmi ces patients (8):

- 10 ont été sevrés de la ventilation. 9 de ces 10 patients avaient obtenu un score RGI-C  $\geq 2$  et 1 patient seulement avait un score RGI-C  $< 2$
- 2 ont été placés sous ventilation mécanique invasive et 1 patient a été maintenu sous ventilation mécanique non invasive ; ces 3 patients sont décédés, et montraient un score RGI-C  $< 2$ .

Ces données démontrent la pertinence du score RGI-C puisque la plupart des patients ayant vu leur besoin en ventilation mécanique diminuer avaient un score  $\geq 2$ . A l'inverse, les patients avec un score inférieur à 2 étaient plus susceptibles

de décéder ou d'être maintenus sous ventilation. Ces données illustrent aussi l'effet positif de l'asfotase alfa sur la fonction respiratoire du fait évidemment de l'amélioration de la minéralisation de la cage thoracique et de l'accroissement de la force musculaire. A titre d'illustration, les radiographies réalisées au cours de l'étude ENB-06-09/08-10 chez un jeune patient atteint d'HPP montrent ainsi une amélioration particulièrement importante de la minéralisation osseuse corrélée à un sevrage de la ventilation mécanique (cf. Figure 6). (8)(16)

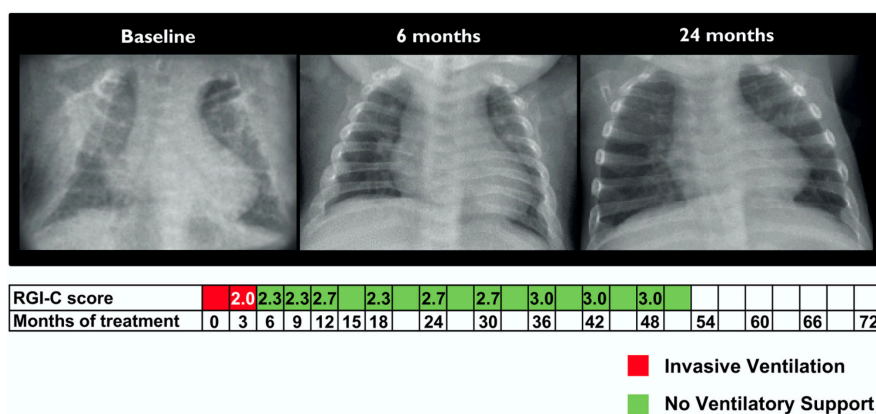


Figure 6 - Minéralisation de la cage thoracique d'un patient de l'étude ENB-06-09/08-10 au cours du traitement par AA (16)

Il faut noter également que le recours à fonction respiratoire est constitutif d'un mauvais pronostic chez les patients. Ainsi, ces résultats positifs laissent à penser que le traitement par asfotase alfa pourrait aussi améliorer les chances de survie des jeunes patients atteints. (8)(16)

### **1.2.5 Impact de l'asfotase alfa sur la survie des patients**

Les données des études ENB-02-08/03-08 et ENB-10-10 ont été utilisées pour démontrer l'effet du traitement par l'asfotase alfa sur la survie des patients atteints des formes les plus sévères. Les données ont été comparées à celles de témoins historiques. Au final, les données démographiques et cliniques étaient comparables entre les 2 groupes. 65 patients au total ont été considérés dans cette analyse. Ils étaient atteints de formes périnatale ou infantile d'HPP. Dans le groupe de patients non traités, la mortalité était très fortement liée au besoin de

support ventilatoire ou à la présence de convulsions vitamine B6 dépendantes. Aucun patient non traité présentant des crises convulsives n'a survécu. (16)

L'asfotase alfa a montré de manière statistiquement significative une amélioration de la survie chez les patients traités (d'après le test de log-rank de Kaplan Meier,  $p < 0,0001$ ). 83 % des patients traités étaient en vie à l'âge de 5 ans contre 27 % pour les patients non traités. (16)

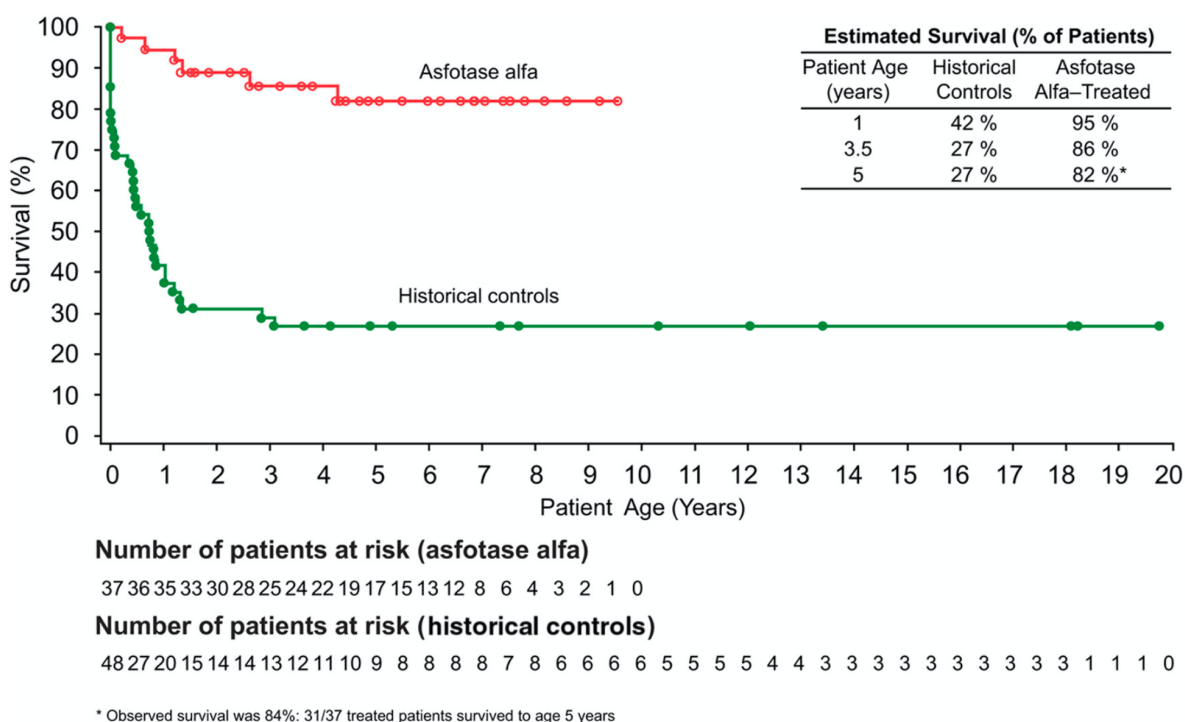


Figure 7 - comparaison de la survie de patients atteints d'HPP atteints de formes infantiles et périnatale selon qu'ils reçoivent ou non un traitement par asfotase alfa (16)

Parmi les témoins historiques sous assistance respiratoire, 1 seul a survécu ce qui représente parmi ces patients un taux de mortalité de 95 %. En comparaison, 21 patients traités nécessitaient un support ventilatoire et 16 de ces patients ont survécu. Soit un taux de mortalité très inférieur de 24 % seulement. D'ailleurs, on constate généralement chez les patients traités une importante amélioration de la minéralisation osseuse ce qui entraîne par la suite une amélioration sur le plan respiratoire. La plupart des patients traités ayant pu se passer d'assistance respiratoire au cours de leur traitement par Strensiq.

## 1.2.6 Tolérance de l'asfotase alfa

Les données connues à ce jour concernent 112 patients atteints de différentes formes d'HPP dont l'âge allait de 1 jour à 66 ans et qui pour certains étaient traités depuis plus de 7 ans. Les effets indésirables rapportés sont classés dans le Tableau 5 ci-dessous selon leur fréquence d'apparition. « *Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection (74 %). Quelques cas de réaction anaphylactoïde/d'hypersensibilité ont été rapportés.* » (8)

| Classe de systèmes d'organes                                 | Fréquence     | Effet indésirable                                                    |
|--------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                                   | Fréquent      | Cellulite au site d'injection                                        |
| Affections hématologiques et du système lymphatique          | Fréquent      | Tendance ecchymotique                                                |
| Affections du système immunitaire                            | Fréquent      | Réactions anaphylactoïdes<br>Hypersensibilité <sup>2</sup>           |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                   | Fréquent      | Hypocalcémie                                                         |
| Affections du système nerveux                                | Très fréquent | Céphalées                                                            |
| Affections vasculaires                                       | Fréquent      | Bouffées de chaleur                                                  |
| Affections gastro-intestinales                               | Fréquent      | Hypoesthésie buccale<br>Nausées                                      |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané                | Très fréquent | Érythème                                                             |
|                                                              | Fréquent      | Coloration anormale de la peau<br>Troubles cutanés (vergetures)      |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques              | Très fréquent | Extrémités douloureuses                                              |
|                                                              | Fréquent      | Myalgies                                                             |
| Affections du rein et des voies urinaires                    | Fréquent      | Néphrolithiase                                                       |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration      | Très fréquent | Réactions au site d'injection <sup>1</sup><br>Fièvre<br>Irritabilité |
|                                                              | Fréquent      | Frissons                                                             |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Très fréquent | Contusion                                                            |
|                                                              | Fréquent      | Cicatrice                                                            |

<sup>1-</sup> Les termes préférentiels considérés comme des réactions au site d'injection sont présentés dans la section ci-dessous.

<sup>2-</sup> Les termes préférentiels considérés comme une hypersensibilité sont présentés dans la section ci-dessous.

Tableau 5 - Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints d'HPP (8)

### 1.2.6.1 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ce qui s'explique aisément par le schéma d'administration du produit : 3 à 6 injections par semaine en sous cutané au long cours. Ces réactions incluaient des événements très divers tels que ceux mentionnés ci-après : « *atrophie, abcès, érythème, coloration anormale, douleur, prurit, macule, gonflement, contusion, ecchymose, lipodystrophie (lipoatrophie ou lipohypertrophie), induration, nodule, rash, papule, hématome, inflammation, urticaire, calcification, chaleur, hémorragie, cellulite, cicatrice, tuméfaction, extravasation, exfoliation et vésicules* ». (8) Ces réactions étaient considérées non graves à plus de 99 % et se sont résolues spontanément. La plupart des réactions au site d'injection ont été légères et spontanément résolutes. (8)

### 1.2.6.2 Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sont apparues chez des patients traités par AA et se manifestaient notamment via les événements suivants : « *érythème/rougeur, pyrexie/fièvre, rash, prurit, irritabilité, nausées, vomissements, douleur, rigidité/frissons, hypoesthésie buccale, céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie, toux* ». (8) Des cas de réaction anaphylactoïde ont également été rapportés suite à des difficultés respiratoires, des sensations d'étouffement, ou encore des vertiges. (8)

### 1.2.6.3 Immunogénicité

97 patients sur 109 (89,0 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti asfotase alfa au cours de leur traitement par Strensiq dans les études cliniques. Dans 57 % des cas, ces anticorps neutralisants ont été détectés. Les données récoltées dans le cadre des études cliniques ne mettent pas en évidence de lien entre le développement de tels anticorps avec l'efficacité ou la tolérance de l'AA. Cependant, des données plus récentes semblent indiquer que le développement d'anticorps peut avoir un effet sur l'efficacité clinique. (8)



#### 1.2.6.4 Calcifications ectopiques

*« Des cas de calcification oculaire (conjonctivale et cornéenne) et de néphrocalcinose ont été rapportés chez des patients atteints d'hypophosphatasie. {traités ou non traités par asfotase alfa} Il n'existe pas de données suffisantes pour établir une relation causale entre l'exposition à l'asfotase alfa et les calcifications ectopiques. Les calcifications oculaires (conjonctivales et cornéennes) et la néphrocalcinose sont des manifestations de l'hypophosphatasie documentées dans la littérature publiée. Dans une étude de l'histoire naturelle de la maladie chez des patients non traités atteints de la forme infantile de l'hypophosphatasie, une néphrocalcinose a été observée chez 51,6 % des patients entre la naissance et l'âge de 5 ans. Il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique et une échographie rénale avant le début du traitement puis à intervalles réguliers chez les patients atteints d'hypophosphatasie. » (8)*

## **1.3 Conclusion concernant le développement de Strensiq dans le traitement de l'HPP**

Les patients atteints d'HPP peuvent décéder notamment en raison de crises convulsives ou d'insuffisance respiratoire. Ils présentent également des fractures, des difficultés de consolidation des fractures, des douleurs chroniques invalidantes, une faiblesse musculaire, une insuffisance rénale, des retards du développement de la motricité globale et nécessitent pour certains une assistance ambulatoire. La qualité de vie et même les chances de survie de ces patients sont très dégradées en l'absence de prise en charge thérapeutique dédiée.

Le développement de l'AA, premier traitement destiné spécifiquement au traitement de l'HPP, s'est concentré sur les formes les plus sévères de la maladie (formes pédiatriques). Les différentes études ont montré l'intérêt de l'AA chez ces patients : amélioration de la minéralisation osseuse, de la croissance staturo-pondérale, amélioration de la mobilité, de la fonction respiratoire, et chances de survie augmentées. Enfin, le profil de sécurité du médicament apparaît sous un jour favorable : les réactions les plus fréquentes étant considérées non graves par les investigateurs. De plus, les réactions d'hypersensibilité qui peuvent représenter un risque conséquent n'ont pas posé de problème majeur chez les patients au cours des études.

Toutes ces données générées dans le cadre du développement de l'AA sont requises pour justifier le rapport bénéfice / risque favorable du médicament et ainsi obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché auprès de l'agence européenne du médicament. Elles appuieront également la demande de prise en charge de Strensiq par la solidarité nationale (remboursement).

## **Chapitre 2**

### **L'évaluation de Strensiq**

## 2.1 Désignation orpheline

La demande de désignation orpheline est une des premières démarches effectuées auprès de l'agence régulatrice lorsqu'on développe un médicament destiné au traitement d'une maladie rare. Elle est en effet associée à plusieurs incitations qui visent à favoriser l'émergence de tels médicaments. En effet, comme le reconnaît le législateur européen, *« certaines affections sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit ; l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer ce médicament dans les conditions normales du marché, et ces médicaments sont appelés médicaments orphelins »* (1).

C'est le COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) de l'EMA qui est responsable de recevoir et examiner les demandes de désignation orpheline. Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- *« qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la communauté, au moment où la demande est introduite, ou*
- *qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire*
- *et qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »* (1)

## **2.1.1 Avantages associés à la désignation orpheline**

### ***2.1.1.1 Assistance à l'élaboration de protocoles***

En premier lieu, le promoteur du médicament bénéficiera d'une assistance à la rédaction des protocoles d'études. Cet accès facilité aux experts de l'agence permettra de construire un plan de développement incluant les critères d'évaluation les plus à mêmes de fournir des données robustes et pertinentes pour démontrer le rapport bénéfice / risque du médicament auprès de cette même agence. Cet échange très en amont est un précieux atout pour les médicaments orphelins dont le développement fait face à des difficultés propres : faible nombre de patient dans les études, données insuffisantes sur l'évolution naturelle de la maladie, possibilité limitée de comparer le traitement à l'étude contre un placebo...

(1) Dans le cadre du développement de Strensiq, Alexion a bénéficié de cette assistance à 3 reprises. (21)

### ***2.1.1.2 Exclusivité commerciale***

Une incitation particulièrement importante est l'exclusivité commerciale accordée aux médicaments orphelins. En effet, cet avantage peut permettre de mieux rentabiliser sur la durée les coûts de développement d'un médicament orphelin en repoussant l'entrée de concurrents sur le marché considéré. Cette protection n'est pas liée aux éventuels brevets associés au médicament qui conservent une validité usuelle de 20 ans à compter de leur date de dépôt en Europe. L'exclusivité commerciale permet de bénéficier de 10 années de protection à compter de l'autorisation de mise sur le marché du médicament indépendamment du statut des éventuels brevets. Pendant cette période, aucun médicament similaire avec une indication similaire ne pourra être approuvé par l'EMA. Cette période peut être prolongée de 2 ans pour les médicaments ayant complété leur plan d'investigation pédiatrique. L'exclusivité commerciale peut ainsi permettre jusqu'à 12 années d'exploitation commerciale sans concurrence ce qui peut s'avérer utile notamment dans le cas où le développement du médicament a pris beaucoup de temps et ainsi empiété grandement sur la durée du brevet... (1)

### 2.1.1.3 *Réduction des frais dus à l'EMA*

Les entreprises qui développent un médicament orphelin bénéficient de frais réduits lorsqu'elles engagent des procédures auprès de l'EMA. Ces réductions substantielles s'appliquent à l'assistance dédiée aux protocoles, la demande d'autorisation de mise sur le marché, l'inspection préalable à l'AMM ainsi qu'aux demandes de variations d'AMM. (1)

### 2.1.1.4 *Subventions*

Le statut de médicament orphelin peut permettre de postuler à certains programmes de financement mis en place par l'union européenne (ex. horizon 2020 ou E-rare). (1)

## **2.1.2 Désignation orpheline de Strensiq (asfotase alfa)**

La demande de désignation orpheline pour Strensiq a été soumise à l'EMA en date du 24 juillet 2008 et a été accordée le 2 décembre 2008 (cf. annexe 1). Strensiq remplit en effet toutes les conditions requises pour se voir accorder ce statut :

- l'HPP peut en effet se montrer fatale et entraîne également de nombreux handicaps ;
- sa prévalence est très inférieure au seuil requis de 5 pour 10 000 en Europe ;
- il n'existe aucune alternative thérapeutique pour le traitement de cette pathologie.

A la date de demande de la désignation, les études cliniques n'avaient pas démarré. Il s'agit donc d'une prise en contact très en amont avec les régulateurs pour bénéficier de leur expertise dès la conception du plan de développement.

## 2.2 Plan d'investigation pédiatrique

Un plan de développement pédiatrique (PIP) a pour objectif de s'assurer que des données seront récoltées chez l'enfant via des études dédiées et qu'elles permettront de soutenir l'usage du médicament dans cette population. Grâce au règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique il est désormais obligatoire de développer un tel plan. En effet, il était constaté que de nombreux médicaments sur le marché ou en cours d'évaluation, destinés en partie à un usage pédiatrique, n'avaient pas été spécifiquement étudiés dans cette population. (24) Ainsi, d'après le règlement en question, « *L'action des seules forces du marché s'est révélée insuffisante pour stimuler des activités appropriées de recherche, de développement et d'autorisation de médicaments à usage pédiatrique.* » (24)

« *Le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique.* » (24)

Toutes les demandes d'autorisation doivent donc désormais inclure les données des études décrites dans le PIP (sauf dérogation ou report autorisé). Cette obligation est également applicable aux médicaments déjà autorisés et protégés du point de vue de la propriété intellectuelle (brevet ou certificat de protection supplémentaire) lors de nouvelles soumission à l'EMA pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration.(24)

Le PIP (ou la demande de dérogation) doit être soumis à l'EMA au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines effectuées sur les adultes. Cela permet d'assurer le temps nécessaire à la prise en compte des observations de l'agence et ainsi adapter le plan de développement

pour fournir les données requises dès la soumission du dossier d'AMM. (24) C'est le comité pédiatrique, au sein de l'EMA, qui revoit et approuve les PIP. Lorsque la demande d'AMM est reçue par l'EMA ce dernier vérifie également que le PIP a été correctement mis en œuvre.

En contrepartie de cette obligation parfois contraignante pour les laboratoires, la réglementation européenne prévoit des avantages divers.

### **2.2.1 Avantages liés au PIP**

Dès lors qu'une demande d'AMM est présentée en conformité avec le PIP préalablement approuvé par le comité pédiatrique, alors le brevet ou le certificat complémentaire de protection du médicament est prolongé de 6 mois. Cet avantage permet ainsi de s'assurer que les données pédiatriques demandées soient disponibles dès la demande d'AMM. Dans le cas spécifique des médicaments orphelins, le respect du PIP approuvé permet de porter à 12 ans au lieu de 10 l'exclusivité commerciale dont jouit le médicament (cf. 2.1.1.2 ci-dessus). De plus, il est essentiel de noter que ces avantages substantiels sont aussi accordés lorsque le médicament n'obtient pas d'indication pédiatrique mais que les données des études ont été suffisamment informatives pour alimenter le résumé des caractéristiques du produit ou la notice du médicament. L'essentiel est ainsi de générer des informations utiles sur l'efficacité mais aussi la tolérance des médicaments chez l'enfant. (21)

### **2.2.2 PIP de Strensiq**

Le développement d'un PIP pour Strensiq ne représente pas une contrainte particulière au vu de la pathologie considérée (les formes sévères se manifestent dès l'enfance) et du positionnement du médicament dans la stratégie thérapeutique. Le PIP a été approuvé en date du 1<sup>er</sup> mars 2013 par l'EMA.



## 2.3 Autorisation de Mise sur le Marché

L'autorisation de mise sur le marché est un aboutissement majeur du plan de développement puisqu'elle est le préalable indispensable à la commercialisation du médicament. Néanmoins, elle ne doit pas être considérée comme l'étape ultime car après son obtention il sera nécessaire de convaincre au niveau national du bien-fondé du remboursement de la thérapie par la solidarité nationale ainsi que défendre le prix proposé par le laboratoire...

### **2.3.1 Procédure d'autorisation**

#### **2.3.1.1 AMM centralisée**

En Europe, une procédure d'autorisation dite centralisée, conduite par l'EMA, permet d'accéder aux marchés des 27 pays membres de l'union ainsi qu'à ceux de la Norvège, de l'Islande et du Lichtenstein. Cette procédure a été mise en place par le règlement N° 726/2004 du parlement européen et du conseil afin d'harmoniser l'accès au marché au sein de la communauté et partager les expertises nécessaires à l'évaluation de thérapies de plus en plus complexes (médicaments biologiques, thérapies géniques, etc.). Le recours à cette procédure est ainsi obligatoire pour toute nouvelle substance active ainsi que pour les médicaments orphelins. (25)

L'objectif poursuivi par l'agence est d'évaluer le médicament et les données qui lui sont associées pour donner un avis sur sa qualité, sa sécurité et son efficacité en vue d'autoriser ou non sa mise sur le marché en fonction du rapport bénéfice/risque du médicament.

La demande d'autorisation de Strensiq a été soumise le 1er juin 2014 à l'EMA et a démarrée officiellement le 23 juillet 2014. L'indication sollicitée était la suivante : *traitement enzymatique substitutif au long cours dans le traitement de l'HPP à début pédiatrique*. (21) Du fait de sa désignation orpheline et de la nouveauté de sa substance active, Strensiq était éligible à une procédure

d'autorisation centralisée. Dans les conditions préalables à la soumission figure l'achèvement du PIP or celui-ci n'était pas entièrement complété. Cela ne posait pas de problème dans la mesure où Alexion avait obtenu du comité pédiatrique une autorisation de reporter la soumission de certaines données. Certaines études étaient toujours en cours cependant il semblait déjà acquis que la mise à disposition du médicament profiterait aux patients avec un rapport bénéfice / risque démontré par les études.

### 2.3.1.2 *AMM sous circonstances exceptionnelles*

La demande d'AMM soumise par le laboratoire demandait l'octroi d'une *AMM sous circonstance exceptionnelles* ce qui sera accepté. Ce type d'AMM permet l'autorisation de médicaments dans les cas où il n'est pas possible de fournir toutes les données habituellement requises sur l'efficacité et la sécurité dans les conditions normales d'utilisation. Cette exception doit se justifier par le caractère rare de la pathologie traitée ou bien par le fait que la collecte des données manquantes est impossible voire non conforme à l'éthique. (21)

Dans le cas de Strensiq, le caractère exceptionnel de la demande d'autorisation est justifié car l'HPP est une maladie ultra-rare, sévère et potentiellement fatale dont l'incidence estimée des formes les plus sévères est particulièrement faible. Aussi la collecte de données concernant l'efficacité et la sécurité est limitée de par l'ultra-rareté de la pathologie. Au moment de la soumission du dossier, seuls 71 patients avaient été traités par Strensiq et les données chez les patients adultes étaient particulièrement limitées. (21)

Au cours de la procédure d'évaluation, l'EMA demandera néanmoins à ce que des études complémentaires soient conduites chez les adultes pour récolter des données sur les taux plasmatiques en asfotase alfa, sur la réponse au niveau des biomarqueurs selon la dose reçue ainsi que des données pour démontrer la preuve d'un bénéfice cliniquement significatif. Cependant, l'agence reconnaitra qu'en raison de la rareté de la maladie, les données demeureront limitées chez l'adulte ce qui justifie le caractère exceptionnel de l'autorisation vu que le traitement sera tout de même indiqué chez les adultes atteints de formes pédiatriques. (21)

En conséquence de ce statut particulier, le médicament sera réévalué annuellement par l'agence pendant les 5 premières années contre une réévaluation à 5 ans pour les AMM classiques...

### 2.3.1.3 *Plan de Gestion des Risques*

Le demandeur a l'obligation de rédiger et soumettre un Plan de Gestion des Risques (PGR) lorsqu'il sollicite une AMM. Ce plan vise à identifier les risques importants avérés et potentiels ainsi que les informations manquantes en l'état actuel des connaissances. Sur la base de cette analyse de risque, il est demandé au laboratoire de proposer des mesures pour minimiser ces risques identifiés ainsi que des actions pour mieux les caractériser et aussi détecter leur survenue au-delà des requis classiques en matière de pharmacovigilance. Aussi, l'entreprise doit également préciser la manière dont elle entend combler les éventuelles données manquantes.

Les éléments identifiés via l'analyse de risque étaient repartis de la manière suivante (cf. Tableau 6) :

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions à l'injection</li> <li>• Réactions au site d'injection</li> <li>• Immunogénicité (réactions au site d'injection)</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreurs médicamenteuses</li> <li>• Craniosténose</li> <li>• Calcifications ectopiques</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Données manquantes</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante</li> <li>• Utilisation chez les personnes âgées</li> <li>• Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale</li> <li>• Utilisation chez des patients non caucasiens</li> <li>• Efficacité et sécurité sur le long terme</li> </ul> |

*Tableau 6 - Risques et données manquantes identifiés par le PGR de Strensiq*

Les actions mises en œuvre pour minimiser les risques incluent des actions menées directement auprès des patients comme la diffusion de brochures de formation à l'administration et au suivi du traitement par AA. Celles-ci sont destinées à favoriser une injection dans de bonnes conditions et ainsi réduire le risque d'erreurs médicamenteuse ou de réactions à l'injection. Elles rappellent également la survenue de risques possibles et incitent directement les patients à

déclarer les événements indésirables. Aussi, le plan prévoit la mise en place d'un registre observationnel pour mieux caractériser les risques et récolter les informations manquantes. Ce registre sera réclamé également par l'EMA au cours de la procédure lorsqu'elle évaluera le rapport bénéfice / risque du médicament (cf. 2.3.2.2).

## **2.3.2 Évaluation**

### ***2.3.2.1 Évaluation de l'efficacité***

En premier lieu, l'agence s'est penchée sur la pertinence du critère principal choisi par le laboratoire dans les études cliniques, à savoir l'échelle RGI-C. Cet outil et son appréciation par les régulateurs était un point crucial du développement puisqu'il a été créé spécifiquement pour évaluer Strensiq chez les patients atteints d'HPP. L'EMA a considéré que ce dernier était cliniquement pertinent pour évaluer la minéralisation chez les patients. Notamment, les données fournies concernant la validation de cet outil ont été considérées cruciales. En particulier, la démonstration de la cohérence de la notation inter-évaluateurs. De même concernant les résultats de sensibilité et donc la capacité de l'outil à détecter les variations à la hausse ou à la baisse de la minéralisation. (21)

L'EMA s'est ensuite principalement appuyée sur les données obtenues sur la minéralisation osseuse (RGI-C), les résultats de biopsie et l'évolution du gain statural des patients pour conclure sur l'efficacité. Selon le rapport d'évaluation de l'agence, le principal bénéfice clinique constaté, l'amélioration de la minéralisation osseuse, est responsable de gains conséquents en termes de croissance et améliore probablement le statut respiratoire des patients. De plus, ces effets bénéfiques ont été retrouvés chez la plupart des patients qui étaient inclus dans différentes études. Enfin, le rapport d'évaluation de l'EMA a considéré que les effets démontrés en termes de minéralisation et de croissance se sont maintenus ou améliorés avec la poursuite du traitement. (21)

Les évaluateurs ont également déploré le peu de données disponibles chez les patients âgés de plus de 13 ans et ont demandé de poursuivre la collecte de données dans cette population particulière (prolongation de certaines études interventionnelles toujours en cours). (21)

Enfin, du fait du faible nombre de données disponibles l'EMA a également demandé que soit créé un registre afin de continuer à collecter des données sur l'ensemble des patients traités ou non par Strensiq. Ce type de demande est tout à fait classique dans le cadre de la mise sur le marché d'un médicament orphelin car bien souvent les données disponibles sont peu nombreuses au moment de l'AMM. Retarder la mise à disposition du médicament pour récolter ces données n'est pas une option dans la mesure où le rapport bénéfice / risque est établi : ce serait préjudiciables aux patients. (21)

### 2.3.2.2 *Évaluation de la sécurité*

Les données de tolérance se limitaient également aux résultats obtenus sur 71 patients traités. Néanmoins, l'EMA a considéré que ces données ne représentaient pas d'inquiétudes particulières.

L'agence a cependant noté la survenue de cas de craniosténose et de calcifications ectopiques (comme identifié dans le PGR soumis) sans toutefois pouvoir les relier directement au traitement puisque ces événements sont aussi présents dans l'histoire naturelle de la maladie.

Le comité d'évaluation a une fois de plus pris en compte le caractère ultra-rare de la pathologie et admis que le laboratoire ne pourrait pas fournir de données plus détaillées concernant la tolérance du médicament à ce stade. Aussi, la constitution d'un registre observationnel (proposé dans le cadre du PGR) s'avère de son point de vue indispensable pour continuer à surveiller le médicament dans des conditions d'usage réelles avec pour objectif également mieux documenter l'histoire naturelle de la maladie. Enfin, le statut d'AMM octroyée sous circonstances exceptionnelles permettra à l'agence de réévaluer annuellement le médicament les 5 premières années sur la base des données des études toujours en cours, des rapports de pharmacovigilance ainsi que des données saisies dans le registre.

### 2.3.2.3 *Conclusions concernant le rapport bénéfice / risque*

Bien que le comité d'évaluation de l'agence émette des réserves sur le caractère ouvert et non randomisé des études, l'amélioration démontrée par les radiographies (accompagnée d'une amélioration de la croissance) sont de nature à convaincre de l'efficacité du médicament. De plus, ces améliorations sont corroborées par les autres critères d'évaluation qui démontrent une amélioration globale de l'activité physique des patients au cours des 6 premiers mois d'exposition. Compte tenu de l'extrême rareté de la pathologie, des données plus détaillées sur l'efficacité ou la sécurité ne pourront pas être fournies. Aussi, compte tenu du caractère sévère et handicapant de l'HPP et de l'absence d'alternative thérapeutique, l'agence reconnaît le besoin important des patients pour un traitement approuvé.

En conséquence, le rapport bénéfice / risque est jugé favorable par l'agence en date du 25 juin 2015. Sur la base de cet avis favorable du CHMP, la commission européenne autorisera le médicament en date du 28 août 2015.

### 2.3.2.4 *Impact de la procédure d'AMM*

Au-delà de l'autorisation administrative, l'AMM ou plutôt l'évaluation de l'agence influe directement le devenir du médicament. En effet, cette évaluation a un impact direct sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que la notice qui sont rédigées au cours de la procédure et qui sont placés en annexe de l'autorisation. Ces documents sont ainsi opposables aux prescripteurs mais aussi au laboratoire exploitant dont les activités de promotion et de communication doivent être strictement conformes aux référentiels précités. Ces documents alimentés au cours de la procédure et des échanges entre le demandeur et l'agence sont ainsi cruciaux. Ils sont de plus consultés par les agences nationales en vue d'évaluer les conditions de prix et de remboursement du médicament.

Le point crucial est l'indication pour laquelle est approuvé le traitement qui évidemment sera la seule éligible au remboursement national dans le cas de

médicament pris en charge. Dans le cas de Strensiq, l'indication retenue est la 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.* » (8)

Ce résultat est positif pour le laboratoire puisque l'indication correspond bien à l'ensemble de la population incluse dans les études cliniques. Le principal risque aurait été d'exclure les patients adultes avec une forme pédiatrique de la maladie compte tenu de la quasi absence de résultats chez ces patients au moment de la soumission... Suite aux échanges entre le laboratoire et l'EMA, il a été précisé également que l'objectif du traitement était le traitement des manifestations osseuses, ce qui ne représente pas un frein à la mise sous traitement tant ces manifestations sont récurrentes chez les patients. C'est aussi assez logique vu que l'agence retient surtout ce critère d'efficacité qui était par ailleurs le critère principal des études.

Un autre point à noter est la prudence de l'agence sur les données de survie et de fonction respiratoire soumises par le demandeur. Elles ne sont effectivement quasiment pas reprises dans ses conclusions ainsi que dans le RCP et la notice. Elle considère en effet que ces données ne sont pas suffisamment robustes eu égard à la taille très faible de l'échantillon mais aussi à la comparaison qui est faite avec des témoins historiques pour démontrer l'efficacité. En effet, ces derniers ont parfois été traités il y a plusieurs années et il est suggéré l'existence d'un potentiel biais : la prise en charge en réanimation ayant beaucoup évolué ces dernières années il n'est pas certains que le devenir de ces patients soit aussi défavorable aujourd'hui ce qui influe évidemment sur la comparaison effectuée. (21)

Au-delà de ces éléments il est important de souligner l'adaptation parfaite de l'agence européenne au cas particulier des médicaments orphelins. En effet, autoriser un médicament sur la base de données obtenues sur 71 patients seulement est particulièrement remarquable. D'autant plus lorsque les études ont été réalisées en ouvert, en l'absence de comparaison contre placebo. On constate ici que l'intérêt des patients est réellement pris en compte lors de l'évaluation. Il apparaît tout aussi logique que ce pragmatisme s'accompagne de mesures de surveillance plus fortes pour préserver la sécurité des patients avec la mise en

place d'un registre, l'engagement à poursuivre les études et l'obligation de faire réévaluer le médicament chaque année les 5 premières années.

A l'issue de cette procédure relativement courte (14 mois), le médicament peut ainsi être commercialisé au sein de l'union européenne. Néanmoins, en raison du prix revendiqué par le laboratoire pour son traitement, l'AMM ne sera pas suffisante pour commercialiser le produit. Il est ainsi nécessaire d'obtenir une prise en charge dans les différents pays européens via la solidarité nationale ou les assureurs privés selon les systèmes de santé. La procédure d'AMM n'est donc pas l'étape ultime dans la mise à disposition du médicament aux patients. D'autant plus qu'un médicament peut réussir à convaincre de son rapport bénéfice / risque favorable et donc se voir octroyer une AMM sans réussir à convaincre les autorités nationales du bien-fondé d'une prise en charge coûteuse pour la société...



## 2.4 Conditions de prescription et délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) définissent les modalités d'accès des patients à un médicament. Elles sont définies par le ministère de la santé pour les patients français après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

### **2.4.1 Conditions de Prescription**

Dans le cas de Strensiq, on aurait pu s'attendre à une prescription réservée à certains médecins spécialistes car l'EMA a pris soin de préciser (via le RCP) que le traitement « *doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant des maladies métaboliques ou osseuses* ». (8) Ces spécialistes auraient pu être les pédiatres, rhumatologues, endocrinologues, ou internistes. Cependant, *in fine*, la prescription a été restreinte uniquement aux médecins hospitaliers.

Cette décision n'a pas d'impact pour un médicament aussi peu prescrit car le nombre de prescripteurs est de toute manière extrêmement restreint et concentré dans des centres de référence / de compétence... Cette décision favorable permet cependant au laboratoire de promouvoir Strensiq auprès de l'ensemble des médecins hospitaliers en conformité avec la réglementation sur la publicité médicale car ils sont de fait prescripteurs autorisés du médicament. Si la promotion auprès de médecins qui n'auront pas l'occasion de prescrire le produit a peu d'intérêt d'un point de vue commercial, elle permet néanmoins de communiquer plus largement et mieux sensibiliser au diagnostic de l'HPP des spécialistes qui sont amenés à voir de potentiels patients atteints d'HPP (ex. chirurgien orthopédique, radiologues, biologiste médical, etc.).

Enfin, Strensiq a été classé dans les médicaments à surveillance particulière pendant le traitement ce qui n'est pas surprenant au regard de certaines mises en gardes et précautions d'emploi mentionnées dans le RCP :

- « Une surveillance régulière (incluant un examen du fond d'œil pour détecter des signes d'œdème papillaire) et une intervention rapide en cas d'hypertension intracrânienne sont recommandées chez les patients âgés de moins de 5 ans atteints d'hypophosphatasie. » (8)
- « Il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique et une échographie rénale avant le début du traitement puis à intervalles réguliers chez les patients atteints d'hypophosphatasie. » (8)
- « Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques en parathormone et la calcémie chez les patients traités par l'asfotase alfa. Une supplémentation en calcium et en vitamine D orale peut s'avérer nécessaire » (8)

Ce statut, assez courant, est particulièrement justifié dans le cas de Strensiq, dans la mesure où les données sont limitées au moment de la commercialisation. Cependant, il n'est associé à aucune mesure ou contrainte particulière si ce n'est l'obligation de mentionner ce statut particulier dans les documents promotionnels du laboratoire.

### **2.4.2 Conditions de délivrance**

Les conditions de délivrance ont un impact majeur sur le circuit de distribution du médicament. En effet, ce choix entre une délivrance en ville et / ou à l'hôpital impacte grandement le patient ainsi que le laboratoire exploitant.

Dans le cas de Strensiq, le choix était posé entre une distribution en ville et à l'hôpital et une distribution uniquement à l'hôpital via rétrocession. En effet, les patients étaient dans l'ensemble non hospitalisés et ils peuvent même s'administrer le traitement conformément à la notice après avoir reçu une formation adéquate. Le laboratoire mettra en place à cet effet un programme d'apprentissage autorisé par la CNIL et l'ANSM. Il est important de noter qu'à ce moment Strensiq est le seul traitement enzymatique substitutif par voie sous-cutanée. Les autres traitements de cette classe sont en effet administrés par voie intraveineuse et disponibles seulement à l'hôpital.

Compte tenu de l'ultra-rareté de la pathologie et du coût attendu du traitement une dispensation via rétrocession aurait pu être envisagée pour les patients non hospitalisés. Cette dernière est une délivrance d'exception réservée aux médicaments qui remplissent les critères d'inscription mentionnés à l'article R Article R5126-58 du Code de la Santé Publique (CSP) :

*« Peuvent être inscrits (...) dans l'intérêt des malades non hospitalisés, les médicaments dont la vente au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie pour des raisons tenant notamment à des contraintes de dispensation, d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance. »*

Strensiq est bien destiné à des patients majoritairement non hospitalisés (sauf cas sévères chez le nourrisson ou évènements intercurrents) et représente effectivement un certain nombre de contraintes comme une distribution restreinte sur le territoire avec des patients dont le suivi est concentré dans quelques centres de référence / compétence. Aussi la dispensation du médicament nécessite une attention particulière du pharmacien pour assurer la bonne administration du médicament : prélèvement dans le flacon de la dose correcte à administrer en fonction du poids puis injection en sous-cutanée 3 ou 6 fois par semaines. Aussi, le coût particulièrement élevé du médicament bien qu'il ne soit pas encore négocié au moment où sont élaborées les CPD représente une certaine contrainte en terme en dispensation.

Le ministère de la santé, après avis de l'ANSM, a pris la décision de ne pas inclure Strensiq sur la liste de rétrocession et donc par la même, placé Strensiq dans le circuit officinal. Cette décision était probablement motivée par la volonté de préserver l'intérêt des patients qui se voient donc dispensés de se rendre tous les mois à l'hôpital pour chercher leur traitement. De plus, il s'agit manifestement d'un choix qui illustre la confiance apportée aux pharmaciens d'officine.

## 2.5 Avis de la commission de la transparence

### 2.5.1 Objectif

*« La commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS), est chargée de rendre aux pouvoirs publics un avis scientifique sur le remboursement des médicaments.*

*Après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, les médicaments sont évalués par les experts de la commission de la transparence (CT), commission spécialisée de la HAS, en vue de leur remboursement par l'Assurance maladie et/ou leur prise en charge à l'hôpital. Pour chaque médicament, la commission rend un avis qui inclut deux éléments : d'une part le service médical rendu (SMR) qui répond à la question : « Ce médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? » et d'autre part l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui répond à la question : « Quel est le progrès apporté par ce médicament par rapport aux thérapies existantes ? ». Le SMR permet de décider du remboursement du médicament et de son taux de remboursement et l'ASMR contribue à la fixation de son prix. » (15)*

La demande d'évaluation a été adressée à la CT de la HAS le 5 novembre 2015. L'évaluation portait sur l'inscription de Strensiq sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. L'avis final est daté du 16 mars 2016 (cf. la synthèse de l'avis en annexe 3).

### 2.5.2 Place de Strensiq 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 (asfotase alfa) doit être réservée aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filère 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.» (15)*

La stratégie thérapeutique recommandée par la HAS revêt une importance particulière puisqu'elle conditionne grandement l'usage du médicament et la communication du laboratoire qui devra rappeler et respecter ce cadre. En l'espèce, il n'y a pas de restriction particulière sur l'indication puisque l'ensemble des patients inclus dans les études cliniques et dans le cadre de l'indication pourront être traités. Ceux atteints de formes juvéniles devront présenter des critères d'évolutivité pour justifier une mise sous traitement ce qui n'est pas limitant au vu des complications présentées par la majorité d'entre eux. De plus, il est peu probable que des prescripteurs placent des patients non évolutifs sous traitement enzymatique substitutif chronique impactant fortement le quotidien (3 à 6 injections par semaine). A noter également, la CT n'exclut pas la mise sous traitement des patients adultes présentant des formes pédiatriques ce qui est très positif pour ces malades qui peuvent souffrir de formes particulièrement évolutives et douloureuses. Enfin, la CT place la mise sous traitement sous responsabilité des centres de référence ce qui n'est pas étonnant pour une maladie ultra-rare pour laquelle aussi peu de données sont disponibles en particulier chez l'adulte.

### **2.5.3 SMR**

*« L'hypophosphatasie est une maladie génétique métabolique grave qui engage le pronostic vital, et tout particulièrement lorsque les lésions apparaissent précocement (formes périnatale et infantile). Il s'agit d'un traitement enzymatique substitutif à visée curative.*

*Le rapport efficacité / effet indésirables est important. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à Strensiq. Il s'agit d'un traitement de première intention.*

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

*L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).*

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

*La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique est acceptable bien que des incertitudes demeurent sur la tolérance de Strensiq notamment en termes d'immunogénicité et de calcification extra-squelettique. L'impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, réanimation, recours à la ventilation artificielle...) est difficilement quantifiable en l'absence de données.*

*Ainsi au vu de ces données limitées, la spécialité Strensiq pourrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, particulièrement dans la forme infantile de la maladie. En conséquence, en l'état actuel des connaissances et du fait de la rareté de la maladie, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité Strensiq dans cette indication.*

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

*La Commission donne un avis favorable à l'inscription de Strensiq sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. »*  
(15)

Le SMR est évalué indication par indication et repose sur cinq critères (selon la réglementation) qui sont d'ailleurs repris dans l'argumentation de la CT ci-dessus :

- efficacité et effets indésirables,
- gravité de la maladie,
- caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament,
- place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives,
- intérêt de santé publique (ISP).

La CT reconnaît un rapport efficacité / effet indésirable important en faveur de Strensiq dans le traitement d'une maladie particulièrement grave sans aucune alternative thérapeutique. L'évaluation est particulièrement positive puisque qu'elle avance aussi une efficacité sur la morbi-mortalité associée à l'HPP. Le médicament est présenté comme sans impact en termes de santé publique ce qui est classique pour les médicaments orphelins : le nombre considérablement limité de patients n'est pas de nature à impacter la santé ou le système de santé d'une

population. Pour autant, comme le rappelle la CT, la mise à disposition de médicaments orphelins a été identifiée comme un vrai besoin notamment via le plan maladies rares. Le principal risque aurait été de considérer des SMR différents pour chaque population avec par exemple un SMR plus faible pour le traitement des patients adultes compte tenu du plus faible niveau de preuves. Une évaluation fragmentée de ce type a déjà été rendue sur d'autres médicaments orphelins ce qui peut grandement compliquer la prise en charge des patients.

Au final, via ce SMR, Strensiq est bien éligible à une prise en charge en ville au taux de remboursement maximum de 65 % ainsi qu'à l'hôpital. Il s'agit de l'évaluation la plus favorable possible.

#### **2.5.4 ASMR**

*« La Commission considère que Strensiq (asfotase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. » (15)*

Pour apprécier l'ASMR, la commission prend en compte plusieurs critères comme la comparaison aux autres médicaments à disposition (aucun dans l'HPP), la quantité d'effet supplémentaire par rapport à la prise en charge actuelle en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance. Il s'agit alors de déterminer en quoi le médicament va améliorer la vie des patients. Est également pris en compte la qualité de la démonstration et le degré de confiance résultant de la méthodologie utilisée... Enfin est pris en compte le besoin médical forcément majeur dans le cas de l'HPP. (26)

L'ASMR de niveau II constitue une remarquable reconnaissance de l'efficacité de Strensiq et permet principalement une négociation du prix sous un jour favorable avec notamment une garantie de prix européen et la possibilité d'être inclus sur la liste en sus de la T2A. Le niveau d'ASMR est effectivement un des critères requis pour l'inscription sur cette dernière liste (cf. section 2.8 Inscription sur la liste en sus). De même, l'accord-cadre conclu entre le CEPS assure une harmonisation du prix avec



les principaux marchés européens à partir d'un certain niveau d'ASMR (cf. section 2.7 Négociation du prix).

### **2.5.5 Population cible**

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

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

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

#### ***Estimation***

*La population cible de Strensiq devrait donc être comprise entre 50 et 80 patients. » (15)*

## 2.6 Avis de la CEESP

### 2.6.1 Objectif

Face à l'émergence de médicaments innovants de plus en plus coûteux (tels que Strensiq) le législateur a souhaité créer un outil d'aide à la décision pour mieux rationaliser l'allocation de ressources financières toujours plus contraintes. Ainsi, la loi de financement de la sécurité sociale de 2012 et le décret d'application n°2012-1116 du 2 octobre 2012 ont précisé les modalités selon lesquelles les médicaments et dispositifs médicaux feront désormais l'objet d'un avis d'efficience médico-économique. En l'espèce sont concernés les médicaments innovants (ASMR I, II ou III) et susceptibles d'avoir un impact significatif sur dépenses de l'assurance maladie (Chiffre d'affaire prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après 2 années de commercialisation). Ces avis sont rédigés, au sein de la HAS, par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Il s'agit, in fine, de compléter l'avis de la CT purement médical par un avis sur l'efficience médico-économique afin de rationaliser la négociation de prix entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'industriel et ainsi fixer le juste prix.

*« Dans un premier temps, le collège de la HAS s'assure que le produit entre bien dans le champ du décret, et qu'il est éligible à une évaluation d'efficience. Après analyse, par le service évaluation économique et santé publique, du modèle fourni par l'industriel, il procède à une analyse critique de l'étude d'évaluation économique fournie par l'industriel, et de ses résultats. Pour être « recevable », cette étude doit permettre d'évaluer l'efficience du produit. Ce n'est pas le cas notamment si le nouveau produit de santé n'est pas comparé au traitement de référence, ou si la comparaison ne porte que sur les coûts et pas sur les résultats. Les méthodologies utilisées pour la produire doivent être conformes à celles recommandées par la HAS dans un guide publié en octobre 2011. De fait, les choix méthodologiques ont un impact sur la fiabilité des résultats. Au terme de son analyse, la CEESP peut assortir son avis de réserves (majeures, importantes ou mineures), qui reflètent le degré d'incertitude du ratio coût/résultat. » (26)*

## **2.6.2 Évaluation**

### **« Contexte général de l'évaluation et portée de la conclusion**

*La CEESP souligne que les résultats présentés sont fragiles, de par la difficulté de modéliser une maladie orpheline et de par l'absence de données de qualité de vie collectée au cours des essais cliniques de l'asfotase alfa.*

*La CEESP reconnaît l'incertitude qui peut être liée à cette modélisation mais regrette vivement que l'industriel ne l'ait pas plus explorée.*

### **Conclusion relative à l'évaluation**

*La commission note que l'efficacité ne peut être évaluée que pour la forme périnatale-infantile pour laquelle le RDCR est estimé à 2,7 millions d'euros par année de vie gagnée et 2,3 millions d'euros par QALY, en comparaison à la prise en charge habituelle (traitement symptomatique, meilleurs soins de recours). L'horizon vie entière, discutable, est néanmoins conservateur. En réduisant l'horizon temporel à 5 ans, le RDCR passe à 0,5 millions d'€/QALY. L'efficacité est fortement corrélée au coût du traitement qui dépend dans l'analyse du poids du patient.*

*Pour la forme juvénile, l'impact de l'asfotase alfa n'est revendiqué, par l'industriel, que sur la qualité de vie, laquelle n'a pas été quantifiée de manière robuste. L'efficacité ne peut donc pas être évaluée.*

*La CEESP attire l'attention du CEPS sur le montant exceptionnellement élevé des RDCR estimés.*

*(...)*

*Le niveau de RDCR est étroitement lié au niveau du prix revendiqué. Pour des modifications de prix de Strensiq® entre -50 % et +20 %, le RDCR varie proportionnellement au prix (à moins de 1% près).*

*Au prix revendiqué, le coût de traitement Strensiq varierait de X € (4,2 kg) à X € (76 kg) par an et par patient en fonction du poids. La CEESP attire l'attention sur le fait que le prix de Strensiq® pourrait être négocié par patient et par an, indépendamment du poids.*

*Par ailleurs, la commission conclut que l'efficacité dépendra des règles d'utilisation du médicament en vie réelle et que l'état actuel des connaissances ne permet pas d'établir des règles d'arrêt de traitement (ex : en cas de perte d'efficacité due aux développements d'anticorps anti-médicaments ; en cas de modification posologique suite à la fin de la croissance). » (27)*

Dans la synthèse de l'avis du 16 mai 2016 citée ci-dessus, la CEESP admet en premier lieu la difficulté à fournir des données pour analyse dans le cadre d'une maladie orpheline. Elle émettra néanmoins une réserve majeure (et 4 modérées) sur les données fournies. Elle reproche en particulier la non collecte de données robustes sur la qualité de vie dans la population juvénile. Elle estimera donc que l'efficacité ne peut être calculée sur cette sous population.

Le RDCR rapporte le différentiel de coût au différentiel de résultat de santé attendu. Il permet ainsi de mesurer le surcoût associé au gain de santé généré par le produit. Dans le cas de Strensiq il est estimé à 2,7 millions d'euros par année de vie gagnée, ce qui représente une valeur extrêmement importante par rapport aux avis d'efficacité publiés pour les autres produits. Le coût par année de vie en bonne santé est quant à lui estimé à 2,3 millions d'euros. Là aussi, c'est un coût extrêmement élevé. 2 variables influent principalement sur ces estimations : l'efficacité du produit et son coût. Comme le souligne la commission c'est le prix très élevé demandé par le laboratoire qui entraîne l'obtention de tels résultats.

## **2.7 Négociation du prix**

### **2.7.1 Procédure**

La procédure de négociation du prix vise à établir un consensus entre l'industriel et le CEPS concernant le prix des médicaments remboursés matérialisé par une convention. Conformément au code de la sécurité sociale, la négociation doit notamment prendre en compte l'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de ventes envisagés, la population cible ainsi que les prix pratiqués à l'étranger.

L'accord-cadre signé entre le LEEM (les entreprises du médicaments) et le CEPS apporte de nombreuses précisions sur cette procédure. Tout d'abord le délai théorique de 180 jours prévu par le code de la sécurité sociale pour la négociation du prix est rappelé dans l'accord cadre et il est de plus entendu que la procédure sera accélérée pour les médicaments apportant un progrès thérapeutique important. De plus, les médicaments avec une ASMR de I à III ayant fait l'objet d'un avis d'efficience conforme bénéficient pour une durée de 5 ans à compter de l'inscription au remboursement d'une garantie que le prix ne sera pas inférieur au prix pratiqué le plus bas sur les 5 principaux marchés européens : Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni. Strensiq est ainsi éligible à cette disposition. Enfin, des dispositions précises sont prises pour les médicaments orphelins dont le coût par patient n'excède pas 50 000 € sur l'année. L'entreprise s'engage en contrepartie d'un prix cohérent avec ceux pratiqués à l'international à fournir le traitement à l'ensemble des patients éligibles pour un montant total forfaitairement limité. Il s'agit alors d'offrir un accès le plus large possible aux patients tout en maîtrisant le coût total pour la collectivité de cette prise en charge. (28)

### **2.7.2 Résultat de la négociation**

La première proposition de prix a été adressée au CEPS en décembre 2015. La procédure de négociation a abouti en 2017 via la publication le 24 novembre

des prix au journal officiel concomitamment à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (en ville).

Le Tableau 7 ci-dessous reprend les prix applicables à la commercialisation :

| N° CIP            | Présentation                                                                                                          | PFHT        | PPTTC       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| 34009 300 311 6 2 | STRENSIQ 100 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,8 ml en flacon (B/12) (laboratoires ALEXION PHARMA FRANCE) | 51 907,20 € | 53 127,14 € |
| 34009 300 310 9 4 | STRENSIQ 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,45 ml en flacon (B/12) (laboratoires ALEXION PHARMA FRANCE) | 11 679,12 € | 12 054,27 € |
| 34009 300 311 2 4 | STRENSIQ 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,7 ml en flacon (B/12) (laboratoires ALEXION PHARMA FRANCE)  | 18 167,52 € | 18 678,93 € |
| 34009 300 311 4 8 | STRENSIQ 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 1 ml en flacon (B/12) (laboratoires ALEXION PHARMA FRANCE)    | 25 953,60 € | 26 628,51 € |

*Tableau 7 - Prix négociés de Strensiq en ville au 24 novembre 2017*

Ces prix publiés correspondent en réalité à un prix proportionnel à la composition en substance active soit un prix de 54 € HT par mg d'asfotase alfa. On notera que le CEESP avait déconseillé l'instauration d'un tel calcul cependant la marge de manœuvre du CEPS était limitée puisque cela correspond aux prix pratiqués à l'international.

A titre d'illustration, selon la posologie en vigueur basée sur le poids (cf. annexe 4) on obtient les coût annuels HT suivants :

- Pour un enfant de 3 à 9 kg : 140 149,44 € HT
- Pour un adulte de 50 à 80 Kg : 1 245 772,80 € HT
- Pour un adulte de 90 à 100 Kg : 2 491 545,60 € HT

On constate logiquement que plus le poids du patient augmente plus le coût de traitement est élevé. Ainsi, un adulte peut représenter un coût 17 fois plus important si on le compare à un nourrisson.... Cela peut apparaître paradoxal puisque le bénéfice attendu chez les adultes est plus faible et que les données sont plus limitées. En réalité, le CEPS ne négocie pas seulement le prix à la boîte ou par patient mais surtout le coût maximum du traitement pour la collectivité. En effet, une des craintes des négociateurs, particulièrement avec les maladies orphelines, est que l'arrivée d'un traitement efficace augmente le dépistage de la pathologie et donc induise un nombre de patients traité (et un coût) plus élevé

qu'initialement attendu... Aussi, en général, est négocié avec les entreprises une enveloppe de CA au-delà duquel celles-ci reversent tout ou partie des revenus générés par le médicament. Lorsque ce montant maximum (appelé cap) est atteint, le prix public ou facial du médicament reste le même mais, de fait, une partie est en réalité reversée aux autorités... Cette disposition permet aux autorités françaises de respecter les engagements pris en matière de cohérence des prix (publics) par rapport aux autres pays européens tout en agissant en réalité à la baisse (de manière confidentielle) sur le coût total représenté par le médicament pour la société française. L'avantage principal est ainsi d'offrir le traitement à l'ensemble des patients éligibles tout en garantissant une visibilité sur le coût maximum pris en charge pour l'ensemble de la population. L'industriel quant à lui peut communiquer sur un prix public français maximum auprès des autres autorités de prix & remboursement qui elles aussi regardent attentivement les prix européens... Comme le rappelle le CEPS dans son rapport annuel de 2018 : *« Le recours à des remises et donc à une décorrélation entre un prix « liste » publié et un prix net après remise peut s'avérer nécessaire à l'obtention d'un accord dans le cadre des ASMR I à III, dès lors que le prix facial est imposé au Comité par le benchmark des pays européens en dehors de tout raisonnement sur la valeur, et dans une moindre mesure pour les produits bénéficiant d'une ASMR IV. ».* (29)

## 2.8 Inscription sur la liste en sus

La liste en sus est un dispositif dérogatoire à la T2A mis en place en 2005. Cette dernière consistant à rémunérer les établissements de santé sur une base forfaitaire pour chaque patient soigné. En l'espèce, la rémunération du séjour hospitalier n'est donc pas corrélée aux prestations réelles reçues par chaque patient. La liste en sus permet alors aux hôpitaux de facturer à l'assurance maladie en sus du tarif du séjour hospitalier applicable les produits inclus sur la liste ladite liste. Dans ce cas, ils obtiennent un remboursement à 100 % via l'assurance maladie. L'objectif est de favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux via leur remboursement à 100 % aux hôpitaux et ainsi réduire les inégalités de prise en charge qui pourraient apparaître en fonction de la santé financières des différents hôpitaux.

Conformément au décret n° 2016-349 du 24 mars 2016, les spécialités éligibles sont celles qui présentent l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- Spécialité majoritairement administrée à l'hôpital
- SMR majeur ou important
- ASMR majeure (I), importante (II), modérée (III)
- Onéreux et donc non compatibles avec les tarifs de séjours (représente > 30% du montant du forfait T2A).

Strensiq remplit l'ensemble des critères excepté le premier puisqu'il est majoritairement utilisé en dehors de l'hôpital. Le raisonnement des autorités est de considérer que même si le médicament est coûteux, l'utilisation à l'hôpital étant marginale, le coût pourra tout de même être absorbé par les hôpitaux.... A l'évidence, si ce raisonnement reste valable pour nombre de médicaments, il n'est pas pertinent pour un médicament comme Strensiq dont le coût très élevé déstabiliserait forcément le budget d'un établissement peu importe le tarif de séjour applicable au patient. Sur la base du décret d'application fixant ces critères d'inscription sur la liste en sus : l'inclusion de



Strensiq sera refusée. Ainsi, au moment de la mise sur le marché en France, le médicament agréé aux collectivités peut effectivement être utilisé au sein des hôpitaux mais sa prise en charge impacte directement le budget de l'établissement de soin ce qui est évidemment de nature à poser problème en cas d'hospitalisation de patients atteints d'HPP... Ces dernières sont inévitables pour les jeunes patients (dont les nourrissons) mais aussi pour les patients plus âgés qui ont recours notamment à la chirurgie par exemple pour une réduction de fracture. Cette situation est d'autant plus surprenante que le remboursement en ville est total via la prise en charge à 100 % dans le cadre de l'affection longue durée... En gardant à l'esprit que les patients atteints des formes les plus sévères nécessitent une hospitalisation le plus souvent en réanimation.

## **Chapitre 3**

### **Analyse de l'accès au marché et de la commercialisation de Strensiq**

### 3.1 Analyse des délais

La Figure 8 ci-dessous récapitule les différents délais des procédures requises pour l'accès au marché de Strensiq en France.

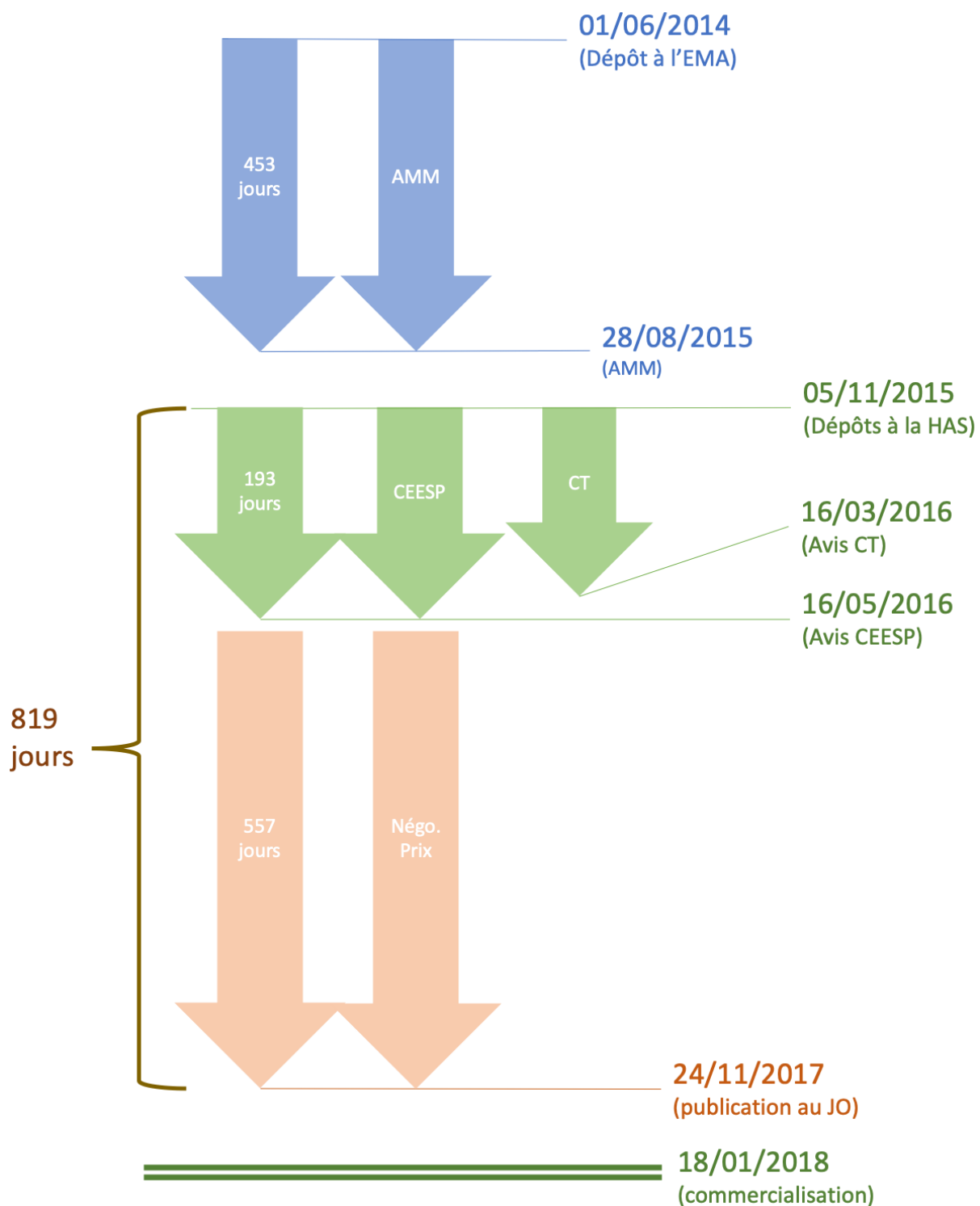


Figure 8 - Schéma récapitulatif des délais des procédures requises pour l'accès au marché de Strensiq en France

### **3.1.1 Avis de la CT et de la CEESP**

L'avis de la CT a été rendu en 132 jours. Selon l'article R. 163-9 du Code de la Sécurité Sociale, la demande doit être instruite en respectant un délai de 180 jours maximum. On constate ici le respect de ce délai. Il faut par ailleurs noter que l'évaluation favorable de la CT joue en faveur de ce résultat positif puisque l'entreprise n'a pas eu à solliciter d'audition qui aurait entraîné l'émission d'un avis révisé et rallongé la procédure.

Il est également intéressant de noter les efforts de la HAS pour accélérer l'évaluation. Cela passe par l'organisation de rencontres précoces avant les phases III des études cliniques afin d'identifier les points utiles à la future évaluation du médicament. Il est également possible sous conditions de déposer une demande d'évaluation simultanément au dépôt de l'AMM

L'avis de la CEESP a été rendu en 193 jours. D'après la réglementation, l'évaluation de la CEESP doit s'inscrire dans un délai de 180 jours ce qui apparaît logique dans la mesure où il s'agit d'une mesure complémentaire et parallèle à l'avis de la CT. Il s'agit alors de ne pas rallonger la durée de l'évaluation médico-économique du médicament et ainsi son entrée sur le marché. On constate ici un délai réel de l'évaluation très proche du délai requis.

Au final, les 2 évaluations de la HAS ont été réalisées dans les temps impartis et représente un délai de 6 mois environ. Ce délai apparaît raisonnable rapporté à la durée totale requise pour le développement et l'autorisation d'un médicament, surtout au vu de la complexité de l'évaluation et des enjeux pour les patients français et les finances publiques.

### **3.1.2 Négociation prix**

On ne peut que constater la durée particulièrement longue requise pour négocier le prix de Strensiq : 557 jours alors que le délai réglementaire est fixé à 180 jours (R. 163-9 du code de la sécurité sociale) ... Si les détails de la négociation ne sont pas publics, on rappelle néanmoins que l'évaluation du médicament était très favorable. On peut ainsi émettre l'hypothèse d'un désaccord

des parties prenantes sur le coût du médicament. Le CEPS, dans son rapport annuel de 2018, indique d'ailleurs : « *Des délais d'accès au marché particulièrement longs sont souvent révélateurs de prétentions tarifaires incompatibles avec les éléments de doctrine du CEPS, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la fixation du prix.* » (29) Aussi, le délai moyen de traitement des dossiers était de 142 jours en 2017, en recul par rapport à 2016 (-24 jours). Même s'il faut noter que ce délai moyen inclut la fixation de prix de nombreux médicaments génériques qui est par nature beaucoup plus aisée. Quoiqu'il en soit le délai de traitement pour la fixation du prix de Strensiq s'est révélé particulièrement long.

### **3.1.3 Impact pour les patients**

Au-delà des conséquences financières incontestables pour le laboratoire, un délai d'accès au marché allongé peut avoir des conséquences importantes pour la prise en charge des patients. Ce qui s'avère particulièrement vrai en l'espèce, en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans le cas présent, les patients ayant bénéficié de Strensiq au cours des études cliniques ont pu continuer à recevoir le traitement pendant la phase de négociation et jusqu'à la disponibilité commerciale du médicament. De plus, du fait de l'évaluation favorable du médicament tous les patients inclus se sont retrouvés éligibles à une prise en charge dans le cadre de la commercialisation. Il doit être noté que les patients diagnostiqués entre la fin des études cliniques et la commercialisation auraient pu subir une perte de chance due à ce délai particulièrement long. Au final ça ne sera pas le cas puisqu'une étude clinique a été mise en place par Alexion pour inclure ces patients jusqu'à la commercialisation effective du médicament... Un patient cependant a dû initier le traitement avant la mise en place effective de cette dernière étude et sans possibilité d'inclusion dans les autres études encore en cours. Une solution a été trouvée avec l'ANSM via autorisation d'importation d'un conditionnement étranger.

Concernant le délai de mise sur le marché, des valeurs très différentes sont constatées entre les pays. Évidemment, aux USA la mise à disposition intervient très rapidement. En effet, il n'y a pas de négociation au niveau de l'état pour le remboursement du médicament, il peut être ainsi être utilisé dès son autorisation de mise sur le marché pour qui peut se l'offrir. Le coût du médicament est ainsi à

la charge du patient lui-même ou de son assureur s'il accepte la prise en charge... A noter toutefois, que des négociations sont néanmoins entreprises entre le laboratoire et les différents assureurs privés afin de s'entendre sur les prix pratiqués. Même en Europe, on constate des délais très différents entre les différents pays. Comme illustré par la Figure 9 - Comparaison des délais médians d'accès au marché en Europe (30) ci-dessous qui présente le délai médian entre l'obtention de l'AMM et la mise sur le marché pour les nouvelles substances actives autorisées entre 2013 et 2015.

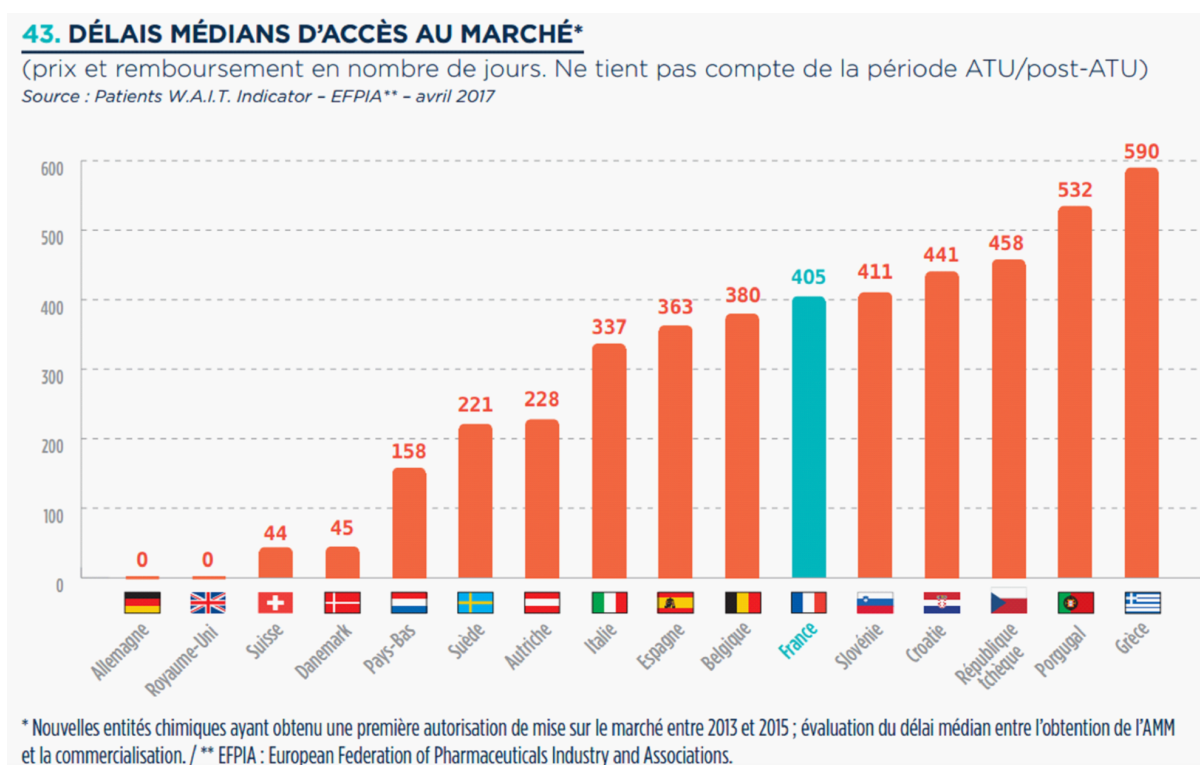


Figure 9 - Comparaison des délais médians d'accès au marché en Europe (30)

On constate un délai médian particulièrement élevé pour la France de 405 jours entre l'AMM et la commercialisation (contre un délai extrême de 819 jours pour Strensiq) ...

En Europe, c'est en Allemagne que la commercialisation intervient le plus rapidement : le médicament est commercialisé dès son AMM européenne sans évaluation / négociation préalable pour sa prise en charge. Le prix du médicament

remboursé est alors fixé librement par le laboratoire pour une durée d'un an et des négociations sont menées par la suite entre l'industriel et les autorités allemandes.

Ce principe de fixation préalable du prix par l'industriel est retrouvé en France dans les procédures visant à octroyer des Autorisations Temporaires d'Utilisation de cohorte (ATUc). Pour rappel, celles-ci visent à autoriser exceptionnellement l'utilisation de médicaments avant l'octroi de l'AMM dans le cas où :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Ce système d'ATU constitue une véritable force du modèle français bénéficiant à la fois aux patients et aux laboratoires. Le prix du médicament est en effet fixé librement par ce dernier et reste en vigueur jusqu'à l'aboutissement des négociations de prix avec le CEPS après l'obtention de l'AMM. Si le prix finalement négocié est inférieur au prix pratiqué pendant la négociation l'entreprise rembourse le trop-perçu. Ce système est à l'évidence très intéressant et permet de faire bénéficier à tous les patients qui ont besoin du traitement en amont de l'AMM et de la négociation du prix. Ceci, en dehors d'études cliniques contraignantes, coûteuses et aux critères d'inclusion parfois trop restrictifs. Il s'avère de plus neutre sur le plan financier puisque le laboratoire reverse les sommes trop perçues. ...

Si le délai de négociation de Strensiq s'est avéré extrêmement élevé on constate au final que l'impact pour les patients a été nul de par la mise en place d'une étude clinique à l'initiative du laboratoire. L'impact principal s'est ainsi révélé être au niveau du laboratoire. Celui-ci étant privé de revenus liés au produit pendant de nombreux mois alors même qu'une étude clinique (forcément coûteuse) devait être financée pour permettre aux patients de bénéficier du

traitement. Si une ATUc avait été octroyée, la durée de négociation du prix se serait révélée beaucoup moins impactante pour le laboratoire qui aurait pu générer des revenus dans cette période. Le seul avantage dans cette situation étant de pouvoir continuer à récolter des données exhaustives sur l'efficacité et la sécurité du médicament... En effet, le niveau de données recueillies est bien plus exhaustif dans le cadre d'une étude clinique que dans un protocole d'ATU et les résultats obtenus seront jugés plus robustes lors de leur éventuelle soumission aux autorités.

En conclusion, on constate que, de manière générale, le délai pour accéder au marché français est particulièrement élevé. Il s'est par ailleurs révélé extrêmement élevé pour Strensiq sans que cela impacte négativement les patients. La qualité du modèle français ne peut s'apprécier uniquement à l'aune du respect des délais. Il convient également de prendre en compte sa capacité à reconnaître l'innovation et à en faire profiter le plus grand nombre.



## 3.2 Analyse de l'avis de la CT

### 3.2.1 Mise en perspective du niveau d'ASMR

L'obtention d'une ASMR de niveau II est une issue extrêmement positive et particulièrement rare comme illustré dans la Figure 10 ci-dessous qui montre l'évolution de la répartition des ASMR attribués par la HAS au cours des années. Ainsi, « En 2016, la CT a évalué ou réévalué plus de 750 médicaments au moins une fois, dans tout ou partie de leurs indications. Parmi eux, 25 médicaments ont été reconnus comme apportant une avancée thérapeutique par rapport aux médicaments déjà existants, dont 2 présentaient un progrès important (ASMR II) et 4 un progrès modéré (ASMR III). » (31)

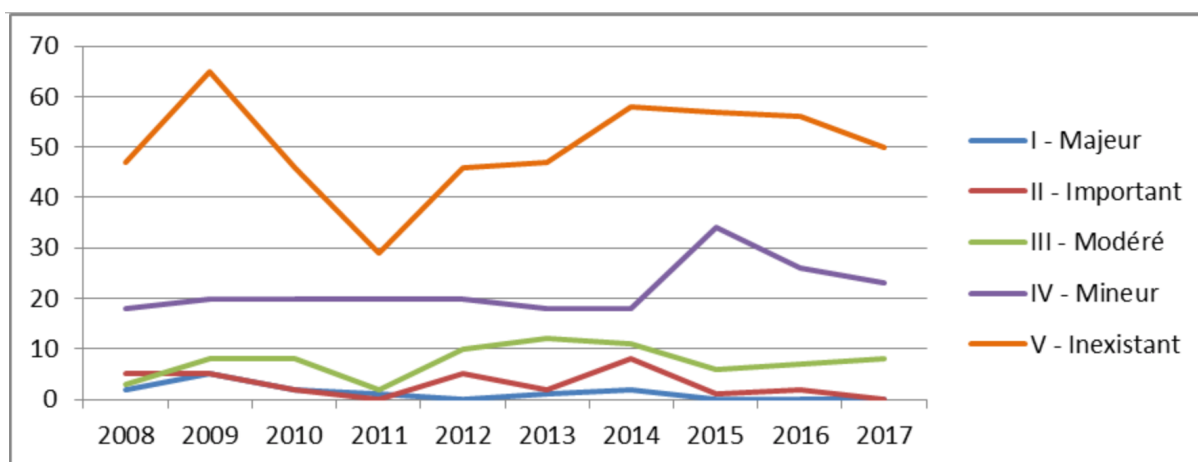


Figure 10 - Évolution de la répartition des ASMR attribuées par la HAS (demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication) (32)

On constate aussi que le niveau d'ASMR le plus favorable, le niveau I, est rarissime. Le dernier étant celui attribué à Orphacol, un autre médicament orphelin, en 2014. De la même manière, la reconnaissance d'une ASMR II est particulièrement rare également... Elle atteste ainsi de l'efficacité remarquable du médicament chez des patients atteints d'HPP en grand besoin.

### **3.2.2 Importance du choix de l'expert auditionné par la commission**

Ainsi, la CT s'est montrée particulièrement convaincue en dépit de données disponibles parfois incomplètes. Cette évaluation très favorable a notamment permis d'engager les négociations de prix dans de bonnes perspectives. Ce résultat tranche avec les inquiétudes régulièrement remontées par les industriels concernant l'adaptation de cette procédure d'évaluation aux besoins et à la réalité des thérapies innovantes comme le relève un rapport sénatorial de 2008 :

*« Vos rapporteurs ont ainsi pu constater les incompréhensions que cette procédure peut susciter en particulier chez certaines entreprises de biotechnologies parfois spécialisées sur un produit ou une pathologie :*

*- l'évaluation ne tiendrait pas suffisamment compte des spécificités des médicaments orphelins liés aux maladies rares : les données portent sur des populations forcément très restreintes et les maladies sont méconnues des experts de la commission de transparence qui peuvent remettre en cause certains critères ou analyses pourtant validés au stade de l'AMM. La prévention des conflits d'intérêt, quelle que soit la légitimité de ces règles et garanties, conduit à ce que cette évaluation ne soit pas réalisée par des spécialistes des pathologies qui seraient jugés plus capables de mesurer l'enjeu de certains nouveaux traitements, a fortiori dans le cas de maladies rares pour lesquelles il n'existe parfois qu'un seul spécialiste en France. En outre, au stade de l'évaluation médico-économique, la méthodologie « standard » de la CEESP ne serait pas jugée adaptée à des études portant sur des populations forcément restreintes ; » (32)*

Est soulignée dans ce rapport la difficulté à évaluer des médicaments traitant des maladies méconnues (avec des données incomplètes) tout en se privant des médecins experts de ladite pathologie / du médicament au motif qu'ils ont collaboré avec le laboratoire. Il faut réaliser que dans le cadre des maladies rares c'est la quasi-totalité des experts qui ont contracté des liens d'intérêts avec le promoteur... Se priver de leur expertise représente effectivement un préjudice majeur au détriment de la qualité de l'évaluation.

Cependant, dans le cadre de l'évaluation de Strensiq par la commission, celle-ci a fait appel à un expert qui avait des liens d'intérêt avec le laboratoire puisqu'il avait participé à une étude clinique en France. Celui-ci en a fait état comme l'y oblige la réglementation. Son expertise a cependant été reconnue et admise par la commission qui a maintenu son audition comme le révèle l'extrait des minutes de la commission ci-dessous publiées sur le site de la HAS (cf. Figure 11). On constate par ailleurs, qu'en raison de l'extrême rareté de la pathologie, la commission est tout à fait autorisée à recueillir l'avis de cet expert.

**Expert** - Je rappelle mes liens avec le laboratoire. Dans le contexte des maladies rares, nous sommes assez groupés, j'ai eu à coordonner la seule étude faite, et encore en cours, dans la forme infantile du traitement. Il y a eu des réunions d'experts auxquelles j'ai participé.

**Membre de la CT** - Merci d'être là. Il vaut mieux avoir des experts qui connaissent les médicaments.

**Chef de projet de la HAS** .- Merci d'avoir accepté de venir et de faire état de ces liens. En raison de l'extrême rareté de cette pathologie, nous sommes contents de vous avoir.

Figure 11 - Extrait des minutes de la commission de la transparence lors de l'évaluation de Strensiq

Aussi à la lecture des minutes, on comprend l'importance capitale que revêt le choix de l'expert par la commission. En l'espèce, on peut considérer que l'avis de l'expert a été intégralement repris dans l'avis final de la commission et que toutes ses propositions ont été retenues comme le démontre les extraits ci-dessous de son intervention :

- « Globalement, ce traitement a un **SMR qui paraît très positif**. Il n'y a pas de comparateur, il n'y a pas de traitement actuel curatif efficace. Nous n'avons que des traitements symptomatiques, invasifs en termes de ventilation ou symptomatiques sur la douleur. C'est actuellement le seul traitement disponible. »

Le SMR attribué par la commission est bien un SMR important, en ligne avec l'évaluation de l'expert...

- « L'indication doit être quand même contrôlée. Nous avons la chance en France d'avoir un réseau des centres de maladies rares organisé. Des centres de maladies rares impliquées dans ce type de pathologies sont

*regroupés dans la filière OSCAR (os cartilage). **Il serait bon qu'il y ait communication avec la filière pour l'indication.***

La commission reprendra dans son avis la proposition de l'expert avec une validation de l'indication et une mise sous traitement validée par les centres de référence. Le renouvellement des prescriptions est quant à lui limité aux centres de référence / compétence.

- *« On doit probablement **poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la croissance pour ne pas perdre le bénéfice. Ce sera à définir, mais il faut envisager d'avoir un traitement qui s'arrête à l'arrêt de la croissante** et peut être jusqu'à l'acquisition du pic de masse osseuse qui est un peu décalé par rapport à la croissance. »*

Cette suggestion de l'expert sera là aussi reprise par la commission dans son avis...

- *« Il faut des médecins qui connaissent la pathologie pour indiquer ce type de traitement »*

L'exposé de l'expert sera accueilli très positivement par la commission au regard là encore des minutes rendues disponibles par la CT (cf. Figure 12 ci-dessous).

Membre de la CT Je n'ai pas grand-chose à ajouter à l'excellent rapport de l'expert . Je ne suis pas spécialiste de la maladie. Mais ayant un long passé de réanimateur pédiatre, je témoigne du fait que dans sa forme infantile, cette maladie ressemble à d'autres maladies où le squelette n'est pas développé, notamment sur le plan thoracique, ce qui aboutit à une hypoplasie pulmonaire peut-être à début intra-utéro, car on sait que les mouvements respiratoires participent au développement pulmonaire. Ce genre d'enfants sont intubés, ventilés pendant de longs mois, voire années, avec des conséquences en termes d'aspiration trachéale, de mauvais développements neurologiques... Il faut mettre en balance ce traitement physiologique substitutif à cette enzyme défaillante qui devrait permettre à ces rares enfants de survivre dans de meilleures conditions. Il y a un enjeu de mortalité certainement chez les petits-enfants. Il y a aussi un enjeu de morbidité.

Je voudrais que vous reteniez deux mots. Chez les petits-enfants, ce médicament peut supprimer l'assistance ventilatoire. Chez les plus grands, cela peut éviter l'assistance ambulatoire. Ce sont deux enjeux très importants.

*Figure 12 - Extrait des minutes de la commission de la transparence lors de l'évaluation de Strensiq*

Un membre de la commission signalera par ailleurs que la mise sur le marché de ce médicament « *pourrait être une des rares occasions de modifier radicalement un pronostic anténatal, même si c'est une maladie rare.* ». On voit là, au-delà de l'aspect plus formel et plus contraint de l'avis, le caractère très positif des membres de la commission sur ce médicament. Au final, l'ASMR de Strensiq sera reconnue importante par 18 voix plus 1 abstention.

Si ce résultat est particulièrement remarquable et positif, on remarque que c'est la crédibilité de l'expert et sa connaissance de cette pathologie ultra-rare qui ont fait la majeure partie de l'avis de la commission... On peut alors émettre l'hypothèse que le choix d'un expert moins au fait de la pathologie ou du parcours des patients aurait pu conduire à une évaluation moins favorable pour le médicament avec une potentielle perte de chance pour les patients.

### **3.2.3 Impact pour les patients**

L'impact majeur de cet avis de la CT pour les patients est certainement la reconnaissance de l'indication de l'AMM. Une évaluation morcelée avec différents ASMR / SMR selon les sous populations considérées aurait pu conduire à une difficulté dans la prise en charge des patients pour lesquels Strensiq apporte moins de données. Cela comprend évidemment les patients adultes pour lesquelles la maladie s'est révélée durant l'enfance.

Ce risque n'est pas seulement un risque théorique lorsque l'on regarde l'évaluation de Strensiq par les autorités nationales en Europe. En Angleterre par exemple, le NICE a établi des recommandations très détaillées incluant des critères d'inclusion et d'exclusion pour définir quels patients sont à même de bénéficier du traitement. Elle impose en outre, une évaluation régulière de critères qu'elle liste pour déterminer si les patients traités sont toujours à même de bénéficier du traitement... On constate en comparaison que la France a fait le choix de se reposer sur son réseau de centres de référence et de compétence pour organiser la prise en charge des patients ce qui offre d'ailleurs plus de marge de manœuvre pour coller à la réalité et aux besoins des patients.

Enfin, il est utile de noter que depuis 2017, les patients (ou plutôt leurs représentants) ont la possibilité d'exprimer leur avis sur les médicaments à l'étude par la commission de la transparence. Comme l'autorité l'indique elle-même « *Les patients disposent d'un savoir spécifique sur leur maladie. L'expérience sur le vécu de la maladie, les traitements existants, les parcours de soins, les besoins, enrichit l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux.* ». L'apport des patients dans les futures évaluations des médicaments orphelins pourra se révéler particulièrement bienvenue dans la mesure où leur voix n'était pas représentée jusqu'à cette date.

### **3.3 Analyse de la commercialisation**

La commercialisation de Strensiq est intervenue le 18 janvier 2018. Les essais cliniques prenant fin au moment de la commercialisation, l'ensemble des patients inclus devaient se voir prescrire et délivrer Strensiq en officine pour poursuivre le traitement.

#### **3.3.1 Conditions de remboursement**

Strensiq bénéficiant d'un SMR important reconnu par la CT, il bénéficie du taux de remboursement maximal de 65 % en ville. Bien sûr, le reste à charge de 35 % n'est pas tenable au regard du coût du traitement : les patients sont ainsi pris en charge à 100 % dans le cadre de leur affection longue durée (ALD). Ces affections sont dites « exonérantes » car leur gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Le ticket modérateur à la charge du patient est ainsi supprimé.

La prise en charge à l'hôpital repose, au moment de la commercialisation, sur un prix libre négocié entre le laboratoire exploitant et les établissements de santé pris en charge par l'hôpital sur son budget propre. Cette

situation, due au refus d'inscription sur la liste en sus, est évidemment problématique dans la mesure où les hôpitaux sont peu enclins à prendre en charge des traitements coûteux sur un budget très contraint par ailleurs. La situation n'est pas particulièrement grave pour les patients plus âgés qui même s'ils sont régulièrement hospitalisés se voient délivrer le traitement en officine. On peut imaginer qu'en cas de difficulté, ces patients amènent leur traitement lors de leur séjour bien que cela soit contraire aux règles en vigueur. La situation est cependant particulièrement critique dans le cas d'une naissance d'un nourrisson gravement atteint qui devrait se voir administrer le traitement rapidement. Cette situation due au strict respect des critères d'inscription sur la liste en sus (fixés par décret) est particulièrement ubuesque pour les raisons qui suivent :

- ces jeunes patients dont le pronostic vital est souvent engagé sont ceux qui ont le plus besoin du traitement et ce sont ceux chez qui les bénéfices attendus sont les plus importants,
- ils représentent le coût de traitement le plus faible parmi la population atteinte d'HPP du fait de leur faible poids et de leur très faible nombre.

La position des autorités est de manière générale assez rigide sur l'application de ces critères puisqu'ils ont été fixés par décret et que toute dérogation est susceptible de générer d'une part d'autres demandes de dérogation ainsi que d'éventuels conflits judiciaires. Il faut par ailleurs rappeler que ces critères ont été formalisés dans la réglementation en 2016 en partie suite au procès intenté par un laboratoire se plaignant de la radiation de son médicament de la liste en sus. Il s'agissait alors de sécuriser les décisions de l'état. Lors de l'élaboration de ces critères, le président du LEEM indiquait par ailleurs *« ce texte représente une véritable menace en termes d'accès au progrès thérapeutique »*. Il ajoutait : *« On vivait jusqu'à présent sous l'empire d'une doctrine administrative relativement souple. Ce décret conduit à une vraie rigidité et à une application mécanique de ses dispositions. Les critères de SMR et d'ASMR ne sont pas pertinents. En ASMR 4, il y a souvent de vraies innovations. »*. Strensiq sera finalement inscrit sur la liste en sus le 29 janvier 2019, après un premier refus, ce qui assurera une prise en charge facilitée pour l'ensemble des patients.

### **3.3.2 Délivrance en officine**

La délivrance en officine revêt un caractère très particulier de par le coût exceptionnel représenté par Strensiq. En effet, le coût peut atteindre dans un cas extrême 2 491 545,60 € HT par an.

La première problématique évoquée par les pharmaciens d'officine est l'obligation d'engager un pharmacien supplémentaire au-delà de seuils de Chiffre d'affaire définis par arrêté ministériel :

- un pharmacien adjoint pour un CA annuel HT entre 1 300 000 et 2 600 000 €
- un 2° adjoint pour un CA annuel hors taxe à la valeur ajoutée compris entre 2 600 000 et 3 900 000 €
- et un adjoint supplémentaire par tranche de 1 300 000 € supplémentaires

On constate aisément que l'arrivée d'un patient sous Strensiq entraîne dans de nombreux cas un changement de seuil de CA. Il n'est d'ailleurs pas impossible qu'une pharmacie soit confrontée à plusieurs patients atteints d'HPP dans la mesure où il s'agit d'une maladie génétique héréditaire...

Le coût d'un adjoint supplémentaire est évidemment sans commune mesure avec le revenu généré par la marge officinale. Pour un patient représentant 2 491 545,60 € HT par an, la marge réalisée par le pharmacien au moment de la commercialisation représentait environ 2 400 euros à l'année. Si l'on imagine mal une ARS appliquer à la lettre ces seuils dans une situation aussi exceptionnelle aucune instruction formelle ne permet de sécuriser les pharmaciens qui délivrent Strensiq. Il peut ainsi clairement s'agir d'un frein à la mise à disposition du médicament en officine : un pharmacien a d'ailleurs invoqué ce motif pour refuser de délivrer le traitement à un patient. De la même manière que pour l'inscription sur la liste en sus, la réglementation ne peut pas prévoir de cas si exceptionnels et devrait pouvoir être interprétée et appliquée avec discernement.



Par ailleurs, l'arrivée de médicaments chers à l'officine est en forte croissance depuis plusieurs années. L'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (UPSO) a ainsi proposé d'exclure du calcul déterminant le nombre de pharmaciens adjoints, la part des médicaments supérieure à 1764 € (prix public TTC).

Il existe d'autres freins objectifs à la dispensation de Strensiq en officine et notamment la responsabilité financière de la pharmacie lorsqu'elle stocke le médicament dans les conditions de l'AMM, soit entre 2 et 8°C. Les pharmaciens sont nombreux à exprimer leur inquiétude en cas de panne de réfrigérateur. Le contenu de celui-ci est évidemment assuré mais habituellement l'assurance ne couvre pas de montants aussi exceptionnels puisque 1 mois de traitement peut représenter jusqu'à environ 104 000 €. Augmenter les garanties de l'assurance entraînerait probablement une surprime importante que ne couvrirait pas la faible marge. Enfin, si l'on imagine aisément que dans une telle situation, le laboratoire se montrerait compréhensif et prendrait à sa charge le remplacement des produits ayant subi une rupture de chaîne du froid, cette possibilité n'est pas non plus formalisée notamment dans les conditions générales de ventes...

La commercialisation en ville révélera d'ailleurs d'autres contraintes financières pour certains pharmaciens. C'est le cas par exemple de pharmacie exerçant dans les centres commerciaux qui peuvent avoir contracté des baux dont le montant du loyer est indexé sur le CA. On voit bien ici la difficulté que pose la délivrance de Strensiq.

Enfin, les pharmaciens sont nombreux, évidemment, à appeler l'assurance maladie avant dispensation du traitement pour s'assurer que le traitement sera bien remboursé ce qui là aussi pourrait leur poser un problème critique en cas de difficultés...

Ces problèmes rencontrés par les officinaux ne peuvent être minorés tant ils peuvent apparaître critiques. Ils ont par ailleurs conduit certains pharmaciens (minoritaires) à refuser la délivrance du traitement. A noter par ailleurs que le laboratoire, lui aussi, pourrait théoriquement être amené à refuser la livraison à certaines pharmacies qui représenteraient un risque de défaillance économique....

L'arrivée de ce médicament à, en quelque sorte, mis à l'épreuve le modèle de distribution officinal avec une marge de distribution quasi nulle rapportée au coût du traitement et aux contraintes et risques concrets et importants. Cependant, au final, la totalité des patients sortant des essais cliniques a été en mesure de se voir délivrer Strensiq en officine à proximité de leur domicile ce qui illustre la résilience du système et surtout l'engagement notable des pharmaciens concernés au service des patients atteints d'HPP. Ces derniers bénéficiant de tous les avantages liés à la distribution officinale incluant la disponibilité d'un pharmacien à proximité de leur domicile.

## CONCLUSION

Au terme d'un long développement et d'une procédure d'accès au marché aux multiples étapes, Strensiq a été le premier et à ce jour le seul médicament mis à disposition des patients français atteints d'HPP. Les patients les plus sévèrement atteints sont éligibles en cohérence avec les critères d'inclusion des études cliniques, les effets importants démontrés du produit et l'indication de l'AMM. Seuls les patients présentant des formes adultes (moins sévères mais parfois handicapantes) sont pour le moment exclus dans l'attente de résultats cliniques probants quasi-inexistants au moment de l'AMM. Il s'agit là d'une véritable chance pour les quelques patients français qui bénéficient probablement du niveau de prise en charge solidaire le plus élevé possible et assurément exceptionnel au regard du coût du traitement et en comparaison aux autres pays. Il va sans dire que la majorité des pays ne peuvent offrir un tel niveau de prise en charge y compris en Europe.

Le coût très élevé du traitement s'explique majoritairement par le très faible nombre de patients. Les autorités, via l'acceptation de ces prix élevés ainsi que les incitations nombreuses à la mise sur le marché de tels médicaments démontre l'intérêt porté aux patients atteints de maladies orphelines. Il faut néanmoins noter que l'efficacité de Strensiq est remarquable et est reconnue comme telle de par l'attribution d'une ASMR II. Des médicaments orphelins dont l'efficacité est moindre ou dont la démonstration est contestée peuvent être plus difficilement accessibles aux patients y compris dans le modèle français... Ce parcours pourrait être amené à évoluer dans les années à venir avec l'instauration d'une évaluation médico-économique au niveau européen. Ce projet, maintes fois évoqué, semble cependant difficile à mettre en œuvre dans la mesure où la prise en charge des médicaments repose sur les budgets nationaux...

L'accès au marché de Strensiq et la commercialisation du médicament démontrent également l'intérêt du modèle français organisé via des centres de compétences et de référence crédibles aux yeux des autorités qui sont à même de partager leur expertise sur le médicament. Au-delà de leur apport à l'évaluation, ces centres participent activement à la prise en charge des patients avec la confiance des autorités et notamment de la HAS qui renvoie dans son avis à la

filière OSCAR pour la confirmation du diagnostic, la mise sous traitement et le suivi des patients sans définir de critères restrictifs.

Aussi, les pharmaciens ont démontré leur engagement auprès des patients en assurant la délivrance de Strensiq en dépit de difficultés et de risques importants liés à un environnement réglementaire qui ne peut prévoir de telles situations exceptionnelles. Néanmoins, une évolution serait bienvenue au regard du nombre croissant de produits onéreux distribués désormais dans le circuit officinal.

Strensiq ayant été mis sur le marché dans le cadre d'une AMM exceptionnelle : il sera évalué annuellement par l'EMA au regard de données que le laboratoire s'est engagé à collecter sur la maladie ainsi que sur le traitement via un registre. Des données seront aussi récoltées via des études cliniques toujours en cours au moment de l'octroi de l'AMM. Quant à elles, les autorités françaises ont souhaité réévaluer le médicament 3 ans après sa commercialisation sur la base là aussi de données en vie réelle collectées en France via le même registre. La commission pourra alors vérifier notamment l'adéquation de la population cible envisagée avec celle effectivement traitée et confirmer l'efficacité attendue du traitement. Cette réévaluation pourrait entraîner une révision des niveaux de SMR, d'ASMR et de prix de Strensiq.

Les patients, quant à eux, peuvent espérer de nouvelles données sur les formes adultes qui permettraient d'élargir la population éligible. Aussi, la recherche en cours sur de nouvelles modalités d'administration permettra d'améliorer grandement la qualité de vie de ces patients qui doivent à ce jour réaliser 3 à 6 injections par semaines avec les effets indésirables inhérents à cette fréquence d'injection... Les pistes à l'étude incluent un produit avec une demi-vie rallongée ou encore un dispositif médical administrant automatiquement le produit par voie sous cutanée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&qid=1421232987002&from=EN>
2. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [Internet]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=FR>
3. Rubrique « les maladies rares » - site internet du ministère de la santé [Internet]. Site internet du ministère de la santé. 2019 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
4. Héron E. Les médicaments orphelins en Europe. Med Sci (Paris). déc 2005;21:66-8.
5. Whyte MP. Chapter 22 - Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, éditeurs. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease [Internet]. San Diego: Academic Press; 2013. p. 337-60. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123878298000226>
6. Whyte MP. Nature's Window on Alkaline Phosphatase Function in Humans. Academic Press 2008 Principles of Bone Biology, 3rd Ed. Part II: Molecular Mechanisms of Metabolic Bone Disease:Chapter 73: 1573-1598.
7. Définition du rachitisme - dictionnaire médical de l'académie de médecine [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=rachitisme>
8. EMA / Alexion. Résumé des Caractéristiques du Produit de Strensiq (asfotase alfa) [Internet]. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq>

9. Rockman-Greenberg et al. Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews* (PER). juin 2013;10.
10. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. In: Fonta C, Néglyessy L, éditeurs. *Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP)* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015 [cité 19 juin 2020]. p. 25-43. (Subcellular Biochemistry; vol. 76). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7197-9\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7197-9_2)
11. Agnès Linglart, Étienne Mornet, Agnès Bloch-Zupan et Steve Ursprung. Focus - Hypophosphatasie. *Archives de pédiatrie*.
12. Orimo H. The Mechanism of Mineralization and the Role of Alkaline Phosphatase in Health and Disease. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12.
13. Leung ECW, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of Perinatal Hypophosphatasia in Manitoba Mennonites: A Retrospective Cohort Analysis. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, éditeurs. *JIMD Reports - Volume 11* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 18 juin 2020]. p. 73-8. (JIMD Reports; vol. 11). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/8904\\_2013\\_224](http://link.springer.com/10.1007/8904_2013_224)
14. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population: Prevalence of hypophosphatasia. *Annals of Human Genetics*. mai 2011;75(3):439-45.
15. Avis de la commission de la transparence - Srensiq (asfotase alfa) [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2621689/fr/strensiq-asfotase-alfa-enzymotherapie-substitutive](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621689/fr/strensiq-asfotase-alfa-enzymotherapie-substitutive)
16. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2016;101(1):334-42.
17. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, Paccou J, David C, Roux C. Ostéoporose et mortalité. *Revue du Rhumatisme*. oct 2010;77:S47-52.
18. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlić T, Kishnani PS. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcome

Surveys. :1.

19. SUZANNE DANSEREAU. Les leçons à tirer de la vente d'Enobia. lesaffaires.com [Internet]. 18 févr 2012; Disponible sur: <https://www.lesaffaires.com/archives/generale/les-lecons-a-tirer-de-la-vente-d-enobia/541055>

20. MARTIN PRIMEAU. Enobia Pharma vendue pour 610 millions. lapresse.ca [Internet]. 29 déc 2011; Disponible sur: <https://www.lapresse.ca/affaires/economie/201112/29/01-4481640-enobia-pharma-vendue-pour-610-millions.php>

21. EMA. European Public Assessment Report - Strensiq [Internet]. 2015 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq>

22. Base de données d'image [Internet]. Disponible sur: <https://imgbin.com>

23. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight [Internet]. 16 juin 2016 [cité 1 juill 2020];1(9). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/85971>

24. Règlement (CE) N°1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [Internet]. déc, 2006. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf)

25. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf)

26. HAS. La commission de la transparence précise et adapte ses principes d'évaluation des médicaments [Internet]. www.has-sante.fr. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments)

27. CEESP. Avis d'efficience de Strensiq (asfotase alfa) du 10 mai 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/strensiq\\_10052016\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/strensiq_10052016_avis_efficience.pdf)

28. Accord cadre Leem - CEPS. 2015.

29. CEPS. Rapport d'activité annuel du CEPS pour l'année 2018. 2019.
30. Direction des affaires économiques du Leem. Les entreprises du médicament - bilan économique 2017.
31. HAS. Rapport d'activité annuel de la HAS pour l'année 2016.
32. M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN. Rapport sénatorial : Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. 2018. Disponible sur: [http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html)



# Annexe 1 : désignation orpheline de Strensiq



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 3.12.2008  
C(2008)8090

À NE PAS PUBLIER

**DECISION DE LA COMMISSION**

**du 3.12.2008**

**relative à la désignation du médicament "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" comme médicament orphelin au titre du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil**

(LE TEXTE EN LANGUE ANGLAISE EST LE SEUL FAISANT FOI)

**FR**

**FR**

## DECISION DE LA COMMISSION

du 3.12.2008

**relative à la désignation du médicament "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" comme médicament orphelin au titre du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil**

**(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins<sup>1</sup>, et notamment son article 5, paragraphe 8, première phrase,

vu la demande présentée le 24 juillet 2008 par Europa Rx Limited en vertu de l'article 5, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000,

vu l'avis favorable de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 8 octobre 2008 par le comité des médicaments orphelins et reçu par la Commission le 30 octobre 2008,

considérant ce qui suit:

- (1) La demande présentée par Europa Rx Limited concernant le médicament "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" a été validée le 8 août 2008 au titre de l'article 5, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 141/2000.
- (2) Le médicament "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" répond aux critères de désignation visés à l'article 3 paragraphe 1 du règlement susmentionné.
- (3) Il y a lieu dès lors d'accepter la demande

A ARRETE LA PRESENTE DECISION:

### *Article premier*

Le médicament "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" est désigné comme médicament orphelin pour l'indication: Traitement de l'hypophosphatasie. Ce médicament est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins sous le numéro EU/3/08/594.

---

<sup>1</sup> JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

*Article 2*

L'Agence européenne des médicaments tient à la disposition de toute partie intéressée l'avis du comité des médicaments orphelins auquel se réfère la présente décision.

*Article 3*

Europa Rx Limited, Royal Oak Cottage , Hunton Road, Marden, Kent TN12 9TB, United Kingdom est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 3.12.2008

*Par la Commission*

*Heinz ZOUREK*

*Directeur général*

**FR**

**FR**

## **Annexe 2 : décision d'exécution de la Commission portant autorisation de Strensiq**



Bruxelles, le 28.8.2015  
C(2015) 6114 final

### **DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION**

**du 28.8.2015**

**portant autorisation , dans des circonstances exceptionnelles, de mise sur le marché du médicament orphelin à usage humain "Strensiq - asfotase alfa" au titre du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE FRANÇAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

**FR**

**FR**

## DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 28.8.2015

**portant autorisation , dans des circonstances exceptionnelles, de mise sur le marché du médicament orphelin à usage humain "Strensiq - asfotase alfa" au titre du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE FRANÇAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments<sup>1</sup>, et notamment son article 10, paragraphe 2,

vu le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins, et notamment son article 5, paragraphe 12,

vu la demande présentée le 23 juillet 2014 par Alexion Europe SAS en vertu de l'article 4, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004,

vu les avis de l'Agence européenne des médicaments, formulés le 25 juin 2015 par le comité des médicaments à usage humain et le 22 juillet 2015 par le comité des médicaments orphelins,

considérant ce qui suit:

- (1) La décision de la Commission C(2008)8090 du 3 décembre 2008, adoptée conformément au règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins<sup>2</sup> a désigné "Protéine de fusion humaine recombinante de phosphatase alcaline non spécifique des tissus- Fc - déca-aspartate" comme médicament orphelin,
- (2) Le médicament orphelin "Strensiq - asfotase alfa" répond aux exigences de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>3</sup>.
- (3) Après consultation du demandeur, le comité des médicaments à usage humain a, comme le précise l'annexe IV, mis en lumière l'existence, en l'espèce, de circonstances

<sup>1</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>2</sup> JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

<sup>3</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

FR

2

FR

exceptionnelles, à savoir qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible de fournir des renseignements complets concernant l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'emploi. Ces circonstances exceptionnelles justifient la soumission de l'autorisation demandée à certaines conditions.

- (4) Il y a lieu dès lors d'autoriser la mise sur le marché du médicament "Strensiq - asfotase alfa", sous certaines conditions, conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004.
- (5) Le comité des médicaments à usage humain a estimé que la substance «asfotase alfa» est une nouvelle substance active.
- (6) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

*Article premier*

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 726/2004 est octroyée pour le médicament orphelin «Strensiq - asfotase alfa», dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision. «Strensiq - asfotase alfa» est inscrit au registre communautaire des médicaments sous le numéro EU/1/15/1015.

*Article 2*

L'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin visé à l'article premier est soumise au respect des exigences définies à l'annexe II qui sont réévaluées annuellement.

*Article 3*

L'étiquetage et la notice concernant le médicament orphelin visé à l'article premier devront être conformes à l'annexe III.

*Article 4*

L'autorisation a une durée de validité de cinq ans à compter de la date de notification de la présente décision.

*Article 5*

Alexion Europe SAS, 1-15 avenue Edouard Belin, 92500 Rueil-Malmaison, France est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 28.8.2015

*Par la Commission*

*Ladislav MIKO*

*Directeur général faisant fonction*

AMPLIATION CERTIFIÉE CONFORME  
Pour la Secrétaire générale,

Jordi AYET PUIGARNAU  
Directeur du Greffe  
COMMISSION EUROPÉENNE

**FR**

**FR**

## Annexe 3 : synthèse de l'avis de la CT sur Strensiq



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

MALADIE RARE  
Nouveau médicament  
Mars 2016

### 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 (filière OSCAR) et uniquement pour les formes périnatales/infantiles (premières manifestations cliniques  $\leq 6$  mois) et les formes juvéniles symptomatiques (6 mois  $\leq$  premières manifestations cliniques  $\leq 18$  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  $\leq 6$  mois), 20 une forme juvénile (6 mois  $\leq$  premiers signes cliniques  $\leq 18$  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  $\leq 36$  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  $\leq 5$  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 (filrière 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](http://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 »

## Annexe 4 : schéma posologique de Strensiq

| Poids (kg) | En cas d'injection 3 fois par semaine |                   |                                         | En cas d'injection 6 fois par semaine |                   |                                         |
|------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
|            | Dose à administrer                    | Volume à injecter | Type de flacon utilisé pour l'injection | Dose à administrer                    | Volume à injecter | Type de flacon utilisé pour l'injection |
| 3          | 6 mg                                  | 0,15 ml           | 0,3 ml                                  |                                       |                   |                                         |
| 4          | 8 mg                                  | 0,20 ml           | 0,3 ml                                  |                                       |                   |                                         |
| 5          | 10 mg                                 | 0,25 ml           | 0,3 ml                                  |                                       |                   |                                         |
| 6          | 12 mg                                 | 0,30 ml           | 0,3 ml                                  | 6 mg                                  | 0,15 ml           | 0,3 ml                                  |
| 7          | 14 mg                                 | 0,35 ml           | 0,45 ml                                 | 7 mg                                  | 0,18 ml           | 0,3 ml                                  |
| 8          | 16 mg                                 | 0,40 ml           | 0,45 ml                                 | 8 mg                                  | 0,20 ml           | 0,3 ml                                  |
| 9          | 18 mg                                 | 0,45 ml           | 0,45 ml                                 | 9 mg                                  | 0,23 ml           | 0,3 ml                                  |
| 10         | 20 mg                                 | 0,50 ml           | 0,7 ml                                  | 10 mg                                 | 0,25 ml           | 0,3 ml                                  |
| 11         | 22 mg                                 | 0,55 ml           | 0,7 ml                                  | 11 mg                                 | 0,28 ml           | 0,3 ml                                  |
| 12         | 24 mg                                 | 0,60 ml           | 0,7 ml                                  | 12 mg                                 | 0,30 ml           | 0,3 ml                                  |
| 13         | 26 mg                                 | 0,65 ml           | 0,7 ml                                  | 13 mg                                 | 0,33 ml           | 0,45 ml                                 |
| 14         | 28 mg                                 | 0,70 ml           | 0,7 ml                                  | 14 mg                                 | 0,35 ml           | 0,45 ml                                 |
| 15         | 30 mg                                 | 0,75 ml           | 1 ml                                    | 15 mg                                 | 0,38 ml           | 0,45 ml                                 |
| 16         | 32 mg                                 | 0,80 ml           | 1 ml                                    | 16 mg                                 | 0,40 ml           | 0,45 ml                                 |
| 17         | 34 mg                                 | 0,85 ml           | 1 ml                                    | 17 mg                                 | 0,43 ml           | 0,45 ml                                 |
| 18         | 36 mg                                 | 0,90 ml           | 1 ml                                    | 18 mg                                 | 0,45 ml           | 0,45 ml                                 |
| 19         | 38 mg                                 | 0,95 ml           | 1 ml                                    | 19 mg                                 | 0,48 ml           | 0,7 ml                                  |
| 20         | 40 mg                                 | 1,00 ml           | 1 ml                                    | 20 mg                                 | 0,50 ml           | 0,7 ml                                  |
| 25         | 50 mg                                 | 0,50 ml           | 0,8 ml                                  | 25 mg                                 | 0,63 ml           | 0,7 ml                                  |
| 30         | 60 mg                                 | 0,60 ml           | 0,8 ml                                  | 30 mg                                 | 0,75 ml           | 1 ml                                    |
| 35         | 70 mg                                 | 0,70 ml           | 0,8 ml                                  | 35 mg                                 | 0,88 ml           | 1 ml                                    |
| 40         | 80 mg                                 | 0,80 ml           | 0,8 ml                                  | 40 mg                                 | 1,00 ml           | 1 ml                                    |
| 50         |                                       |                   |                                         | 50 mg                                 | 0,50 ml           | 0,8 ml                                  |
| 60         |                                       |                   |                                         | 60 mg                                 | 0,60 ml           | 0,8 ml                                  |
| 70         |                                       |                   |                                         | 70 mg                                 | 0,70 ml           | 0,8 ml                                  |
| 80         |                                       |                   |                                         | 80 mg                                 | 0,80 ml           | 0,8 ml                                  |
| 90         |                                       |                   |                                         | 90 mg                                 | 0,90 ml           | 0,8 ml (x 2)                            |
| 100        |                                       |                   |                                         | 100 mg                                | 1,00 ml           | 0,8 ml (x 2)                            |



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE



L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

## TITRE

Mise sur le marché d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ultra-rare  
Retour d'expérience sur la commercialisation de Strensiq (asfotase alfa)

---

## Résumé

Strensiq, premier et seul médicament indiqué dans le traitement des patients atteints d'hypophosphatasie a été commercialisé en France au cours de l'année 2018 concrétisant ainsi l'aboutissement de nombreuses étapes administratives, réglementaires et médico-économiques. Ce traitement et son parcours depuis son développement clinique jusqu'à sa mise à disposition présentent un intérêt particulier du fait de l'ultra-rareté de la pathologie traitée (l'hypophosphatasie) et de son coût particulièrement important.

Dès la commercialisation, les patients les plus sévèrement atteints ont été éligibles à une mise sous traitement en cohérence avec les critères d'inclusion des études cliniques, les effets importants démontrés du produit et l'indication de l'autorisation de mise sur le marché. Les évaluateurs ont ainsi reconnu l'efficacité importante du médicament.

Les autorités, quant à elles, via l'acceptation de prix élevés ainsi que les incitations nombreuses à la mise sur le marché de tels médicaments, démontrent l'intérêt porté aux patients atteints de maladies orphelines. Enfin, les pharmaciens ont démontré leur engagement auprès des patients en assurant la délivrance de Strensiq en dépit de difficultés liées à un environnement réglementaire non adapté à des médicaments aussi onéreux.

---

## TITLE

MARKETING OF A DRUG PRODUCT TREATING AN ULTRA-RARE DISEASE. FEEDBACK ON STRENSIQ (ASFOTASE ALFA) COMMERCIALIZATION.

---

## Summary

Strensiq, the first and the only one drug product indicated in the treatment of hypophosphatasia has been marketed in France in 2018. It is the final outcome of a long journey marked by many administrative, regulatory and health technology assessment steps. This treatment and the way it has been developed and assessed represent a particular interest due to the ultra-rare nature of the disease (hypophosphatasia) and its particularly high cost of the treatment.

Upon commercialization in France, all severe patients have had the opportunity to benefit from the treatment in consistence with inclusion criteria from clinical trials, proven efficacy and the labelling of the marketing authorization. Assessors have indeed recognized the important efficacy of the treatment.

Authorities have accepted the high price requested for the treatment which highlights their interest for patients suffering from rare diseases. Also, pharmacists have demonstrated their high commitment to affected patients by delivering the product despite a regulatory and legal framework not adapted to such exceptional products.

---

**Mots-clés**

Strensiq, asfotase alfa, hypophosphatasie, médicament orphelin, médicament onéreux, autorisation de mise sur le marché, évaluation médico-économique, commercialisation.