

MENTIONS LEGALES

STRENSIQ® 40 mg/ml & 100 mg/ml, solution injectable Asfotase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Strensiq 40 mg/ml solution injectable
Strensiq 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Strensiq 40 mg/ml solution injectable

Chaque ml de solution contient 40 mg d'asfotase alfa*.

Chaque flacon contient 0,3 ml de solution et 12 mg d'asfotase alfa (40 mg/ml).
Chaque flacon contient 0,45 ml de solution et 18 mg d'asfotase alfa (40 mg/ml).
Chaque flacon contient 0,7 ml de solution et 28 mg d'asfotase alfa (40 mg/ml).
Chaque flacon contient 1 ml de solution et 40 mg d'asfotase alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml solution injectable

Chaque ml de solution contient 100 mg d'asfotase alfa*.

Chaque flacon contient 0,8 ml de solution et 80 mg d'asfotase alfa (100 mg/ml).

*produite par la technologie de l'ADN recombinant sur culture de cellules mammifères (cellules ovaries de hamster chinois, CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution aqueuse, limpide, opalescente ou légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune ; pH 7,4. Quelques petites particules translucides ou blanches peuvent être présentes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant des maladies métaboliques ou osseuses.

Posologie

Le schéma posologique recommandé est de 2 mg/kg d'asfotase alfa par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg par voie sous-cutanée six fois par semaine.

La dose maximale d'asfotase alfa recommandée est de 6 mg/kg par semaine (voir rubrique 5.1).

Se reporter au tableau de la posologie ci-dessous pour des informations plus détaillées.

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)

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose d'asfotase alfa, une dose double ne doit pas être injectée pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Patients adultes

La pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la sécurité de l'asfotase alfa ont été étudiées chez des patients atteints d'hypophosphatasie âgés de plus de 18 ans. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients adultes atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'asfotase alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé chez ces patients.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de l'asfotase alpha chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de l'asfotase alpha chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Strensiq doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Il n'est pas destiné à être injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le volume maximal de solution par injection ne doit pas excéder 1 ml. Si un volume supérieur à 1 ml est nécessaire, plusieurs injections peuvent être effectuées simultanément.

Strensiq doit être administré à l'aide de seringues et aiguilles stériles à usage unique. Le volume des seringues doit être suffisamment faible pour que la dose prescrite puisse être prélevée à partir du flacon avec une exactitude acceptable.

Les sites d'injection doivent être alternés et surveillés attentivement pour détecter des signes de réactions éventuelles (voir rubrique 4.4).

Les patients ne peuvent s'auto-injecter le médicament qu'après avoir été correctement formés aux procédures d'administration.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère ou menaçant le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité comprenant des signes et symptômes caractéristiques d'une anaphylaxie ont été rapportées chez des patients traités par l'asfotase alfa (voir rubrique 4.8). Ces symptômes comprenaient des difficultés respiratoires, sensation d'étouffement, œdème périorbitaire et sensations vertigineuses. Les réactions sont apparues dans les minutes suivant l'injection sous-cutanée de l'asfotase alfa et peuvent survenir chez les patients recevant le traitement depuis plus de 1 an. Les autres réactions d'hypersensibilité incluaient des vomissements, nausées, fièvre, céphalées, bouffées congestives, irritabilité, frissons, érythème, rash, prurit et hypoesthésie buccale. En cas de survenue de telles réactions, il est recommandé d'arrêter immédiatement l'administration et d'instaurer un traitement médical approprié. Les normes médicales actuelles pour un traitement d'urgence doivent être respectées.

Les risques et les bénéfices de la réadministration de l'asfotase alfa chez des patients ayant présenté une réaction sévère doivent être évalués en prenant en compte les autres facteurs susceptibles de contribuer au risque de réaction d'hypersensibilité, tels qu'une infection concomitante et/ou l'utilisation d'antibiotiques. S'il est décidé de ré-administrer le médicament, la réintroduction doit se faire sous surveillance médicale et l'utilisation d'une prémédication appropriée peut être envisagée. Les patients doivent être surveillés afin de détecter la réapparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité sévère.

Le médecin traitant doit déterminer la nécessité d'une surveillance lors des administrations ultérieures et le besoin d'un traitement d'urgence pour les soins à domicile.

Une hypersensibilité sévère ou pouvant menacer le pronostic vital est une contre-indication à la réintroduction de ce médicament si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée (voir rubrique 4.3).

Réactions au site d'injection

L'administration de l'asfotase alfa peut provoquer des réactions locales au site d'injection (comprenant notamment : érythème, rash, coloration anormale, prurit, douleur, papule, nodule, atrophie), définies comme tout effet indésirable lié au traitement survenant pendant l'injection ou jusqu'à la fin du jour d'injection (voir rubrique 4.8).

L'alternance des sites d'injection peut contribuer à minimiser ces réactions.

L'administration de l'asfotase alfa doit être interrompue chez tout patient présentant des réactions sévères à l'injection et un traitement médical approprié doit être administré.

Lipodystrophie

Des cas de lipodystrophie localisée, notamment de lipoatrophie et de lipohypertrophie, aux sites d'injection ont été rapportés après plusieurs mois de traitement chez les patients recevant l'asfotase alfa dans les études cliniques (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé aux patients d'utiliser une technique d'injection appropriée et d'alterner les sites d'injection (voir rubrique 4.2).

Craniosynostose

Au cours des études cliniques de l'asfotase alfa, des événements indésirables du type craniosynostose (associée à une augmentation de la pression intracrânienne), comprenant également l'aggravation d'une craniosynostose préexistante et des cas de malformation d'Arnold-Chiari, ont été rapportés chez des patients atteints d'hypophosphatasie, âgés de moins de 5 ans. Il n'existe pas de données suffisantes pour établir une relation causale entre l'exposition à Strensiq et la progression de la craniosynostose. La craniosynostose en tant que manifestation de l'hypophosphatasie est documentée 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, elle est survenue chez 61,3 % des patients entre la naissance et l'âge de 5 ans. La craniosynostose peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne. 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.

Calcifications ectopiques

Au cours des études cliniques réalisées avec l'asfotase alfa, des cas de calcification oculaire (conjonctivale et cornéenne) et de néphrocalcinose ont été rapportés chez des patients atteints d'hypophosphatasie. 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.

Concentrations sériques en parathormone et en calcium

Les concentrations sériques en parathormone peuvent augmenter chez les patients atteints d'hypophosphatasie traités par l'asfotase alfa, plus particulièrement au cours des 12 premières semaines de traitement. 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 (voir rubrique 5.1).

Prise de poids excessive

Les patients peuvent présenter une prise de poids excessive. Une surveillance du régime alimentaire est recommandée.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec l'asfotase alfa. D'après sa structure et sa pharmacocinétique, il est peu probable que l'asfotase alfa affecte le métabolisme lié au cytochrome P450.

L'asfotase alfa contient un domaine catalytique de la phosphatase alcaline humaine non spécifique de tissu. L'administration de l'asfotase alfa interférera avec le dosage de routine de la phosphatase alcaline sérique par les laboratoires hospitaliers, en générant des valeurs d'activité de phosphatase alcaline sérique de plusieurs milliers d'unités par litre. Les résultats d'activité de l'asfotase alfa ne doivent pas être comparés à ceux de l'activité de la phosphatase alcaline sérique en raison des caractéristiques différentes des deux enzymes.

La phosphatase alcaline (PA) est utilisée comme réactif de détection dans de nombreux dosages de routine. La présence d'asfotase alfa dans les échantillons de biologie clinique peut entraîner l'obtention de valeurs aberrantes.

Le médecin traitant doit signaler au laboratoire d'analyses que le patient est traité par un médicament qui modifie les taux de PA. D'autres méthodes (n'utilisant pas un système de marqueur conjugué à la PA) peuvent être envisagées chez les patients traités par Strengsiq.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'asfotase alfa chez la femme enceinte sont insuffisantes. Après administrations répétées par voie sous-cutanée de doses dans l'intervalle thérapeutique ($> 0,5 \text{ mg/kg}$) chez des souris en gestation, les concentrations d'asfotase alfa ont été quantifiables chez les fœtus pour toutes les doses testées, ce qui semble indiquer que l'asfotase alfa traverse la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'asfotase alfa n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'asfotase alfa dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'asfotase alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études précliniques de fertilité réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité et sur le développement embryonnaire et fœtal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Strensiq n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité soumises correspondent aux données d'exposition de 112 patients atteints de la forme périnatale/infantile ($n = 89$), juvénile ($n = 22$) ou adulte ($n = 1$) de l'hypophosphatasie (l'âge à l'inclusion allait de 1 jour à 66,5 ans) traités par l'asfotase alfa, avec une durée de traitement comprise entre 1 jour et 391,9 semaines [7,5 ans]). 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.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec l'asfotase alfa sont listés par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel selon la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints d'hypophosphatasie

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 Hypersensibilité ²
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 Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythème
	Fréquent	Coloration anormale de la peau 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 ¹ Fièvre Irritabilité
	Fréquent	Frissons
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Contusion
	Fréquent	Cicatrice

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

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

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (incluant 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) sont les effets indésirables les plus fréquents observés chez environ 74 % des patients dans les études cliniques. La plupart des réactions au site d'injection ont été légères et spontanément résolutives et, dans la majorité des cas (> 99 %), elles ont été rapportées comme étant non graves. Au cours des études cliniques, chez la majorité des patients présentant une réaction au site d'injection, le premier épisode s'est produit dans les 12 premières semaines de traitement par l'asfotase alfa, et certains patients ont continué à présenter des réactions au site d'injection jusqu'à un an ou plus après l'instauration du traitement par l'asfotase alfa.

Un patient est sorti de l'étude en raison d'une hypersensibilité au site d'injection.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité comprennent : érythème/rougeur, pyrexie/fièvre, rash, prurit, irritabilité, nausées, vomissements, douleur, rigidité/frissons, hypoesthésie buccale, céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie, toux et des signes et symptômes caractéristiques d'une anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Quelques cas de réaction anaphylactoïde/d'hypersensibilité ont également été rapportés et étaient associés à des signes et symptômes de difficultés respiratoires, de sensation d'étouffement, d'œdème périorbitaire et de sensations vertigineuses.

Immunogénicité

Il existe un potentiel d'immunogénicité. Sur 109 patients atteints d'hypophosphatasie inclus dans les études cliniques et pour lesquels des données sur les anticorps après l'inclusion sont disponibles, 97/109 (89,0 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament à un certain moment après le début du traitement par Strensiq. Sur ces 97 patients, 55 (56,7 %) ont également présenté des anticorps neutralisants à un certain moment après l'inclusion. La réponse immunitaire (avec ou sans présence d'anticorps neutralisants) a été variable dans le temps. Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence que la présence d'anticorps modifie l'efficacité clinique ou la sécurité (voir rubrique 5.2). Les données issues de cas rapportés depuis la commercialisation semblent indiquer que le développement d'anticorps peut avoir un effet sur l'efficacité clinique.

Au cours des études cliniques, il n'a pas été observé de tendance particulière dans la survenue d'effets indésirables en fonction du statut immunologique. Certains patients ayant été testés positifs pour les anticorps anti-médicament ont présenté des réactions au site d'injection et/ou des réactions d'hypersensibilité ; cependant il n'a pas été observé de tendance claire dans la fréquence de ces réactions au cours du temps entre les patients ayant été positifs pour les anticorps anti-médicament à un certain moment et les patients qui demeuraient négatifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance ; Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9 Surdosage

Les données concernant un surdosage d'asfotase alfa sont limitées. La dose maximale d'asfotase alfa utilisée dans les études cliniques est de 28 mg/kg par semaine. Il n'a pas été observé de toxicité dose-dépendante ni de modification du profil de sécurité dans les études cliniques. Par conséquent, aucun palier de surdosage n'a été établi. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, enzymes, Code ATC : A16AB13

L'asfotase alfa est une protéine de fusion recombinante humaine comprenant l'ectodomaine de la phosphatase alcaline non spécifique de tissu et un fragment FC-déca-aspartate, exprimée dans une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois produite par génie génétique. L'asfotase alfa est une glycoprotéine soluble constituée de deux chaînes polypeptidiques identiques, d'une longueur chacune de 726 acides aminés composées (i) du domaine catalytique de la phosphatase alcaline humaine non

tissu-spécifique, (ii) du domaine FC de l'immunoglobuline G1 humaine et (iii) d'un domaine peptidique du déca-aspartate.

Hypophosphatasie

L'hypophosphatasie est une maladie génétique 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. L'hypophosphatasie est responsable de nombreuses manifestations osseuses incluant rachitisme/ostéomalacie, troubles du métabolisme phosphocalcique, troubles de la croissance et de la mobilité, insuffisance respiratoire pouvant nécessiter une ventilation mécanique et des crises convulsives répondant à la vitamine B6.

Mécanisme d'action

L'asfotase alfa, une protéine de fusion recombinante humaine comprenant l'ectodomaine de la phosphatase alcaline non spécifique de tissu et un fragment FC-déca-aspartate possédant une activité enzymatique, favorise la minéralisation du squelette chez les patients atteints d'hypophosphatasie.

Efficacité et sécurité

Étude ENB-006-09/ENB-008-10

L'étude ENB-006-09/ENB-008-10 était une étude en ouvert, randomisée. 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.

Pour cette étude, des témoins historiques traités dans le même centre que les patients qui recevaient l'asfotase alfa et pour lesquels le protocole de prise en charge clinique était comparable ont été utilisés.

Effets de l'asfotase alfa sur l'aspect radiologique

Des radiologues formés ont analysé les radiographies des poignets et des genoux des patients réalisées à l'inclusion et après traitement pour évaluer les signes suivants : élargissement apparent du cartilage de conjugaison, métaphyses évasées, irrégularité de la zone de calcification provisoire, radioclarté métaphysaire, sclérose diaphyso-métaphysaire, ostéopénie, calcifications « en pop-corn » diaphyso-métaphysaires, déminéralisation des métaphyses distales, bandes radioclaires parallèles aux cartilages de conjugaison et lacunes radiotransparentes. Les modifications radiologiques par rapport à l'inclusion ont ensuite été cotées à l'aide de l'échelle RGI-C (*Radiographic Global Impression of Change*) comme suit : -3 = aggravation sévère, -2 = aggravation modérée, -1 = aggravation minimale, 0 = pas de modification, +1 = amélioration minimale, +2 = amélioration importante, +3 = guérison quasi-complète ou complète. Chez la majorité des patients qui recevaient l'asfotase alfa, les scores ont augmenté à +2 et +3 au cours des six premiers mois de traitement et cet effet a été maintenu avec le traitement continu. Les témoins historiques n'ont pas présenté de modification au cours du temps.

Biopsie osseuse

La tétracycline pour le marquage osseux a été administrée en deux cures de 3 jours (à 14 jours d'intervalle) avant la réalisation de la biopsie osseuse. Les biopsies osseuses de la crête iliaque ont été effectuées selon la procédure standard. Le logiciel Osteomeasure (Osteometrics, États-Unis) a été utilisé pour l'analyse histologique des échantillons de biopsie. La nomenclature, les symboles et les unités suivaient les recommandations de l'American Society for Bone and Mineral Research. Pour 10 patients de la population per protocole (excluant les patients qui avaient reçu de la vitamine D orale entre l'inclusion et la semaine 24) chez lesquels une biopsie osseuse de la crête iliaque avait été réalisée avant et après l'administration de l'asfotase alfa :

- l'épaisseur ostéoïde moyenne (écart type, ET) était de 12,8 (3,5) μm lors de l'inclusion et de 9,5 (5,1) μm à la semaine 24 ;
- le rapport moyen (ET) du volume ostéoïde/volume osseux était de 11,8 (5,9) % lors de l'inclusion et de 8,6 (7,2) % à la semaine 24 ;
- le délai de minéralisation moyen (ET) était de 93 (70) jours lors de l'inclusion et de 119 (225) jours à la semaine 24.

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.

Certains patients ont eu besoin d'une supplémentation en vitamine D orale pendant l'étude (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Étude ENB-002-08/ENB-003-08

L'étude ENB-002-08/ENB-003-08 était une étude en ouvert, non randomisée, non contrôlée. Onze patients ont été inclus dans l'étude initiale et dix patients sont entrés dans l'étude d'extension, parmi lesquels neuf patients sont allés au terme de l'étude d'extension. 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). Les premiers signes d'hypophosphatasie étaient apparus avant l'âge de 6 mois chez tous les patients. Les patients étaient âgés de 0,5 à 35 mois lors de l'instauration du traitement.

Sept patients sur onze de la population *de l'échantillon complet d'analyse* avaient obtenu des scores RGI-C de +2 à la semaine 24 par rapport aux radiographies à l'inclusion. La diminution de la gravité du rachitisme a été maintenue pendant au moins 72 mois lors du suivi en cours de traitement (dont au moins 84 mois chez quatre patients), telle que mesurée par le score RGI-C.

Cinq patients sur onze avaient tendance à rattraper leur retard statural. Lors de la dernière évaluation ($n = 10$, dont 9 patients traités pendant au moins 72 mois), les améliorations des scores Z médians par rapport à l'inclusion étaient de 1,93 pour la longueur/taille et de 2,43 pour le poids. La fluctuation du gain de taille était apparente et peut être le reflet d'une maladie plus sévère et d'un taux plus élevé de morbidités chez ces patients plus jeunes.

Étude ENB-010-10

L'étude ENB-010-10 était une étude en ouvert, contrôlée, menée chez 69 patients âgés de 1 jour à 72 mois et atteints de la forme périnatale/infantile de l'hypophosphatasie. L'âge moyen lors de l'apparition des signes/symptômes était de 1,49 mois. Les patients ont reçu Strensiq à la dose de 6 mg/kg par semaine pendant les 4 premières semaines. Tous les patients ont commencé l'étude à la dose de 6 mg/kg d'asfotase alfa par semaine. La dose d'asfotase alfa a été augmentée chez 11 patients au cours de l'étude. Chez 9 de ces 11 patients, la dose a été augmentée dans le but précis d'améliorer la réponse clinique. Trente-huit patients ont été traités pendant au moins 2 ans (24 mois) et 6 patients ont été traités pendant au moins 5 ans (60 mois).

À la semaine 48, 50 patients sur 69 (72,5 %) de la population *de l'échantillon complet d'analyse* avaient obtenu des scores RGI-C ≥ 2 et étaient considérés comme répondeurs. 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 ≤ 8 patients après la semaine 192).

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), États-Unis. 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 se permettre de statuer et chez 1 patient, elles ne permettaient pas de conclure avec certitude.

Étude ENB-009-10

L'étude ENB-009-10 était une étude en ouvert, randomisée. Les patients ont été randomisés pour la période principale de traitement. Dix-neuf patients ont été inclus, 14 ont terminé l'étude et 5 sont sortis de l'étude. À la fin de l'étude, les patients avaient reçu le traitement pendant une durée médiane de plus de 60 mois (24 à 68 mois). Les premiers signes d'hypophosphatasie étaient apparus avant l'âge de 6 mois chez 4 patients, entre 6 mois et 17 ans chez 14 patients et après l'âge de 18 ans chez un patient. Les patients étaient âgés de 13 à 66 ans lors de l'inclusion et de 17 à 72 ans à la fin de l'étude.

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 évaluables) : 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 évaluables) : 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 évaluables) : le délai de minéralisation moyen (ET) était de 257 (146) jours lors de l'inclusion et de 130 (142) jours à la semaine 48.

Après environ 48 semaines, la posologie a été ajustée chez tous les patients à la dose recommandée de 1 mg/kg par jour.

Ventilation mécanique

Dans les études ENB-002-08/ENB-003-08 (11 patients) et ENB-010-10 (69 patients), deux études en ouvert non randomisées, non contrôlées, menées chez des patients âgés de 0,1 à 312 semaine(s) lors de l'inclusion, 69 patients ont terminé les études et 11 en sont sortis prématurément. Les patients ont été traités pendant une durée médiane de 27,6 mois (de 1 jour à 90 mois). Vingt-neuf (29) des 80 patients avaient besoin d'une ventilation mécanique lors de l'inclusion :

- . 16 patients avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive (intubation ou trachéotomie) lors de l'inclusion (au moment de l'inclusion, un patient avait été sous ventilation non invasive pendant une courte période avant son transfert).
 - le sevrage de la ventilation mécanique invasive a été réalisé chez 7 patients (durée sous ventilation : de 12 à 168 semaines) ; 4 patients n'étaient pas sous ventilation mécanique et 3 patients étaient sous ventilation mécanique non invasive. Sur ces 7 patients, 5 avaient obtenu un score RGI-C ≥ 2 ;
 - 5 patients ont été maintenus sous ventilation mécanique invasive, dont 4 d'entre eux avec 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 :
 - le sevrage de la ventilation mécanique a été réalisé chez 10 patients (durée sous ventilation : de 3 à 216 semaines). Sur ces 10 patients, 9 avaient obtenu un score RGI-C ≥ 2 et 1 patient seulement avait un score RGI-C < 2 ;
 - 2 patients avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive et 1 patient a été maintenu sous ventilation mécanique non invasive ; ces 3 patients sont décédés, ils avaient un score RGI-C < 2.

L'histoire naturelle des patients non traités atteints de la forme infantile de l'hypophosphatasie semble indiquer que la mortalité est élevée lorsqu'une ventilation mécanique est nécessaire.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'asfotase alfa a été évaluée dans une étude multicentrique en ouvert à doses croissantes d'une durée d'un mois menée chez des adultes présentant une hypophosphatasie. La cohorte 1 de l'étude ($n = 3$) a reçu 3 mg/kg d'asfotase alfa par voie intraveineuse (IV) la première semaine, puis 3 doses de 1 mg/kg par voie sous-cutanée à intervalles d'une semaine des semaines 2 à 4. La cohorte 2 ($n = 3$) a reçu 3 mg/kg d'asfotase alfa par voie intraveineuse la première semaine, puis 3 doses de 2 mg/kg par voie sous-cutanée à intervalle d'une semaine des semaines 2 à 4. Après la perfusion intraveineuse de 3 mg/kg en 1,08 heure, le T_{max} (temps jusqu'à la concentration maximale) médian était de 1,25 à 1,50 heure et la C_{max} (concentration maximale) moyenne (écart type, ET) était de 42 694 (8 443) à 46 890 (6 635) U/l dans les cohortes étudiées. La biodisponibilité absolue après la première et la troisième injection sous-cutanée variait de 45,8 % à 98,4 %, avec un T_{max} médian variant de 24,2 à 48,1 heures. Après administration par voie sous-cutanée de 1 mg/kg une fois par semaine dans la cohorte 1, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne (ET) pendant l'intervalle entre deux administrations ($ASC\tau$) était de respectivement 66 034 (19 241) et 40 444 ($N = 1$) U*h/l après la première et la troisième dose. Après administration par voie sous-cutanée de 2 mg/kg une fois par semaine dans la cohorte 2, l' $ASC\tau$ moyenne (ET) était de respectivement 138 595 (6 958) et 136 109 (41 875) U*h/l après la première et la troisième doses.

L'analyse pharmacocinétique à partir de données issues de toutes les études cliniques a été réalisée par approche de population. Les paramètres pharmacocinétiques caractérisés par l'analyse par approche de population représentent l'ensemble de la population de patients atteints d'hypophosphatasie âgés de 1 jour à 66 ans, avec des doses allant jusqu'à 28 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée et un éventail de cohortes d'âge d'apparition de la maladie. Lors de l'inclusion, 25 % (15 patients sur 60) de la population totale était adulte (âge > 18 ans). La biodisponibilité absolue et la vitesse d'absorption après administration par voie sous-cutanée ont été estimées à respectivement 0,602 (IC à 95 % : 0,567 ; 0,638) ou 60,2 % et 0,572/jour (IC à 95 % : 0,338 ; 0,967) ou 57,2 %. Les estimations des volumes de distribution centrale et périphérique chez un patient pesant 70 kg étaient de respectivement 5,66 litres (IC à 95 % : 2,76 ; 11,6) et 44,8 litres (IC à 95 % : 33,2 ; 60,5). Les estimations de la clairance à partir des compartiments central et périphérique chez un patient pesant 70 kg étaient de respectivement 15,8 litres/jour (IC à 95 % : 13,2 ; 18,9) et 51,9 litres/jour (IC à 95 % : 44,0 ; 61,2). Les facteurs extrinsèques ayant une influence sur les expositions pharmacocinétiques à l'asfotase alfa étaient la formulation activité spécifique et la teneur totale en acide sialique. Après administration par voie sous-cutanée, la demi-vie d'élimination moyenne ± ET était de 2,28 ± 0,58 jours.

Chez des patients adultes atteints d'hypophosphatasie à début pédiatrique, les paramètres pharmacocinétiques de l'asfotase alfa aux doses de 0,5, 2 et 3 mg/kg administrées trois fois par semaine concordaient avec ceux observés chez les enfants et adolescents atteints d'hypophosphatasie à début pédiatrique, ce qui justifie ainsi la dose autorisée de 6 mg/kg par semaine dans le traitement des patients adultes atteints d'hypophosphatasie à début pédiatrique.

Linéarité/non-linéarité

Sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, il a été conclu que l'asfotase alfa présente une pharmacocinétique linéaire aux doses allant jusqu'à 28 mg/kg par semaine par voie sous-cutanée. Le modèle a montré que le poids avait une influence sur la clairance et le volume de distribution de l'asfotase alfa. L'exposition pharmacocinétique devrait augmenter avec le poids. L'effet de l'immunogénicité sur la pharmacocinétique de l'asfotase alfa a varié au cours du temps en

raison de la nature variable dans le temps de l'immunogénicité et il a été estimé globalement que les expositions pharmacocinétiques étaient diminuées de moins de 20 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de sécurité préclinique effectuées chez le rat, il n'a pas été observé d'effets indésirables spécifiques à un système d'organes, quelles que soient la dose ou la voie d'administration.

Des réactions aiguës à l'injection dépendantes de la dose et du temps, transitoires et spontanément résolutives, ont été constatées chez le rat aux doses de 1 à 180 mg/kg par voie intraveineuse.

Des calcifications ectopiques et des réactions au site d'injection ont été observées chez le singe après administration de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée à des doses quotidiennes allant jusqu'à 10 mg/kg pendant 26 semaines. Ces effets étaient limités aux sites d'injection et ont été partiellement ou complètement réversibles.

Il n'a pas été observé de signes de calcification ectopique dans les autres tissus examinés.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, après administration de l'asfotase alfa par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour chez des lapines gestantes, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez près de 75 % des animaux, ce qui a pu influencer la mise en évidence d'une toxicité sur la reproduction.

Il n'a pas été effectué d'études chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène de l'asfotase alfa.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Phosphate disodique heptahydraté

Phosphate monosodique monohydraté

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois

La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 3 heures à une température comprise entre 23 °C et 27 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon (en caoutchouc butyle) et d'une bague (en aluminium) avec capsule de type flip-off (en polypropylène).

Strensiq 40 mg/ml solution injectable

Les volumes de remplissage des flacons sont : 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml.

Strensiq 100 mg/ml solution injectable

Le volume de remplissage des flacons est : 0,8 ml.

Présentations : 1 ou 12 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique et ne doit être prélevé qu'une fois. Toute solution non utilisée restant dans le flacon doit être éliminée.

Strensiq doit être administré à l'aide de seringues et aiguilles stériles à usage unique. Le volume des seringues doit être suffisamment faible pour que la dose prescrite puisse être prélevée à partir du flacon avec une exactitude acceptable. Une technique aseptique doit être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE

Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
Tel: 01 47 32 36 21
Fax: 01 47 10 24 46
pharmacovigilance.france@alexion.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
Quality.France@alexion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Présentations commercialisées :

Strensiq 40 mg/ml, solution injectable			
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation	Type de flacon
EU/1/15/1015/001	-	-	-
EU/1/15/1015/002	-	-	-
EU/1/15/1015/005	-	-	-
EU/1/15/1015/006	34009 300 310 9 4	Boîte de 12 flacons	0,45 ml
EU/1/15/1015/007	-	-	-
EU/1/15/1015/008	34009 300 311 2 4	Boîte de 12 flacons	0,7 ml

EU/1/15/1015/009	-	-	-
EU/1/15/1015/010	34009 300 311 4 8	Boîte de 12 flacons	1,0 ml
Strensiq 100 mg/ml, solution injectable			
Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation	Type de flacon
EU/1/15/1015/003	-	-	-
EU/1/15/1015/004	34009 300 3116 2	Boîte de 12 flacons	0,8 ml

9. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription initiale annuelle uniquement par certains centres de référence comme recommandé par la commission de transparence. Les renouvellements de prescription, au cours d'une année, pourront être réalisés par les centre de référence et de compétence.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les spécialités mentionnées dans le tableau ci-après sont inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics :

N° CIP	N° UCD	Présentation
34009 300 310 9 4	3400894131465	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,45 ml en flacon (B/12)
34009 300 311 2 4	3400894131526	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,7 ml en flacon (B/12)
34009 300 311 4 8	3400894131694	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 1 ml en flacon (B/12)
34009 300 311 6 2	3400894131236	Strensiq 100 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,8 ml en flacon (B/12)

Les spécialités mentionnées dans le tableau ci-après sont inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux :

N° CIP	Présentation	Taux de remboursement	PFHT
34009 300 310 9 4	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,45 ml en flacon (B/12)	65%	8 640,00 €
34009 300 311 2 4	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,7 ml en flacon (B/12)	65%	13 440,00 €
34009 300 311 4 8	Strensiq 40 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 1 ml en flacon (B/12)	65%	19 200,00 €
34009 300 311 6 2	Strensiq 100 mg/ml (asfotase alfa), solution injectable, 0,8 ml en flacon (B/12)	65%	38 400,00 €

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/08/2015

Date du dernier renouvellement : 28/04/2020

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/01/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.