

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CRYSVITA (burosumab), médicament agissant sur la minéralisation dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique modéré par rapport au traitement conventionnel dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.

L'essentiel

- ▶ CRYSVITA a l'AMM dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X.
- ▶ Son efficacité est supérieure à celle du traitement conventionnel sur l'amélioration d'un critère radiologique, après 40 semaines de traitement, dans une population de patients sévèrement atteints et non répondeurs au traitement conventionnel.
- ▶ Aucune donnée sur son efficacité sur la croissance et l'évolution dentaire n'est disponible.
- ▶ Les données sur l'amélioration de la qualité de vie ne sont pas exploitables.
- ▶ Des incertitudes subsistent sur la tolérance au long cours de cet anticorps monoclonal.

Stratégie thérapeutique

- Les objectifs du traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X sont d'assurer une minéralisation optimale du squelette et des dents, de favoriser la croissance et de limiter les douleurs et les déformations osseuses ainsi que de ramener les concentrations de phosphatases alcalines (PAL) au plus près de la valeur normale supérieure pour l'âge, de maintenir les valeurs de calcémie et de parathormone (PTH) dans les valeurs normales. En cas de déformations des membres inférieurs résiduelles à la fin de la croissance ou qui menacent les articulations, une chirurgie orthopédique correctrice est proposée. Une prévention des manifestations dentaires par une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et, si besoin, par un traitement spécifique dans un centre de référence doit être mise en place. Le traitement de 1^{ère} intention consiste en la prise concomitante d'analogues actifs de la vitamine D : UNALFA (alfacalcidol) ou ROCALTROL (calcitriol) et de supplément oral de phosphate, en plusieurs prises quotidiennes.
- Ce traitement est débuté le plus tôt possible et poursuivi, au minimum, jusqu'à la fin de la croissance. Le traitement est ajusté de façon trimestrielle. Une durée de 1 an de traitement apparaît adaptée pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
CRYSVITA, en monothérapie, est un traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme :
 - sévère réfractaire au traitement conventionnel (en 2^{ème} ligne de traitement),
 - ou sévère compliquée (en 1^{ère} ligne de traitement), pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient. Les complications pouvant justifier un traitement d'emblée par burosumab sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standard, une néphrocalcinose.La place chez les patients qui seraient répondeurs aux traitements conventionnels n'est pas connue, faute de donnée.

- Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement.
La durée optimale de traitement par CRYSVITA ne peut être déterminée. En tout état de cause, conformément à l'AMM, le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance.
- L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement CRYSVITA devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore.

Données cliniques

- Une étude de phase III, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné, a comparé l'efficacité et la tolérance du burosumab (non associé au traitement conventionnel) par rapport au traitement médical conventionnel, à savoir une supplémentation orale en phosphate et analogues actifs de la vitamine D, chez 61 patients âgés de 1 à 12 ans (dont 26 enfants d'âge < 5 ans). La croissance des patients était altérée. Les patients avaient une déformation du tibia (83,6%), du fémur (80,3%), et/ou une démarche en dedans (57%), un antécédent d'abcès dentaire pour 34% des patients. Tous les patients avaient été traités par phosphate oral et dérivés actifs de la vitamine D avant l'inclusion dans l'étude, en moyenne 3,8 ans (3,09). Tous les patients avaient un rachitisme à l'inclusion. Les patients inclus étaient sévèrement atteints et en échec à un traitement conventionnel. Après 40 semaines de traitement, la moyenne du score RGI-C total (critère de jugement principal, score variant de -3 : aggravation sévère du rachitisme à +3 : guérison complète du rachitisme) a été de 1,92 (0,110) dans le groupe burosumab et de 0,77 (0,107) dans le groupe contrôle actif, soit une différence statistiquement significative de +1,14 IC95% [+0,83, +1,45] en faveur du groupe burosumab, $p < 0,0001$.
- La durée moyenne d'exposition dans les 2 groupes a été d'un peu plus de 11 mois. Au total, 59% des patients du groupe burosumab et 13% des patients du groupe contrôle ont eu des événements indésirables considérés par les investigateurs comme étant au moins possiblement liés au traitement. Les événements indésirables les plus fréquents du groupe burosumab étaient liés à l'administration sous-cutanée du médicament. Neuf patients (31%) des patients du groupe burosumab et trois patients (9%) du groupe contrôle ont eu des événements indésirables liés au traitement du type hypersensibilité, dont aucun n'a été considéré comme grave. Les enfants inclus dans l'étude ne semblent pas avoir développé d'anticorps anti-burosumab.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, endocrinologie, diabète et nutrition, néphrologie ou rhumatologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CRYSVITA est :
 - important dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère non réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère non compliquée.
- CRYSVITA apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) par rapport au traitement conventionnel.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital chez les patients pour lesquels le service médical rendu est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 janvier 2018 (CT-16912) disponible sur www.has-sante.fr

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

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