



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
3 FEVRIER 2021

burosumab

CRYSVITA 10 mg, solution injectable

CRYSVITA 20 mg, solution injectable

CRYSVITA 30 mg, solution injectable

Prise en charge temporaire

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de prise en charge temporaire de CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30 mg, solution injectable (burosumab) en application des articles L.162-16-5-2, II et R.163-32-1, II et suivants du code de la sécurité sociale dans l'extension d'indication :

« Dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.

Le laboratoire sollicite une prise en charge temporaire dans deux sous-populations restreintes par rapport à son indication AMM à savoir :

- pour les patients actuellement traités par burosumab (dans le cadre de l'indication pédiatrique) et **pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable car présentant une maladie active malgré un traitement conventionnel, une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel** (sous-population 1) :
 - o les patients devenant « adulte » administrativement parlant avant le remboursement officiel de l'indication adulte ;
 - o les patients adolescents (< 18 ans) terminant leur croissance car ces patients n'étaient pas compris dans l'AMM initiale qui précisait « en phase de croissance ».

L'objectif est d'assurer une continuité de traitement chez ces patients en transition de l'indication initiale pédiatrique à l'indication actuelle.

La Commission estime que, pour plus de clarté dans le libellé l'indication de la sous-population 1 qui vise à assurer une continuité de traitement, celle-ci est la suivante :

- pour les patients actuellement traités par burosumab (dans le cadre de l'indication pédiatrique) et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable (sous-population 1) :
 - o les patients devenant « adulte » administrativement parlant avant le remboursement officiel de l'indication adulte ;
 - o les patients adolescents (< 18 ans) terminant leur croissance car ces patients n'étaient pas compris dans l'AMM initiale qui précisait « en phase de croissance ».
- pour les patients adultes **symptomatiques** (douleurs, raideurs, fatigue...) et ayant une **maladie active avec atteinte structurale** (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) avec **altération majeure de leur qualité de vie** (sujet jeune avec aide technique, arrêt d'activité professionnelle, prise de poids...) voire nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique (afin d'assurer d'une bonne consolidation osseuse) **malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel** (sous-population 2).

Le burosumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23).

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte¹ dans les indications précitées. Il s'agit d'un médicament orphelin. Il a obtenu une AMM conditionnelle dans cette extension d'indication le 30 septembre 2020.

Le libellé de l'indication initial était 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**

¹ Une ATU de cohorte a été octroyée dans l'indication : traitement des enfants à partir d'un an et des adolescents en période de croissance présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X avec lésions osseuses, et ayant une concentration sérique de phosphate < 1,3 mmol/L, mauvais répondeurs, non répondeurs ou intolérants aux traitements conventionnels.

phase de croissance osseuse (AMM du 19 février 2018)². Ce libellé n'incluait pas les adultes et limitait l'utilisation de CRYSVITA (burosumab) aux enfants âgés de plus de 1 an et aux adolescents en phase de croissance osseuse. Pour rappel, CRYSVITA (burosumab), 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, et sa place dans la stratégie thérapeutique concerne les patients atteints de forme³ :

- 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.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée dans l'extension d'indication.

02 APPRECIATION DES 5 CRITERES PREVUS A L'ARTICLE R.163-32-1, I DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE

L'appréciation des 5 critères prévus à l'article R.163-32-1, I du code de la sécurité sociale ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence en vue de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de CRYSVITA (burosumab) dans les indications concernées qui sera rendu ultérieurement.

02.1 Gravité et rareté de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les hypophosphatémies héréditaires à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) élevé sont des maladies génétiques, rares caractérisées par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate⁴.

Le FGF23 est une hormone qui induit la perte urinaire de phosphate. La forme la plus fréquente est l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH (X-linked hypophosphatemia). Sa prévalence est d'environ 1/20 000 individus^{5,6,7}. L'hypophosphatémie liée à l'X est une maladie héréditaire rare, handicapante avec un fort retentissement social dans l'enfance et pouvant se poursuivre à l'âge adulte.

A l'âge adulte, les patients présentent des douleurs diffuses musculo-squelettiques (osseuses et articulaires), des fractures/fissures liées à l'ostéomalacie, une arthrose précoce, des

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence CRYSVITA. 23 janvier 2019. SMR 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. SMR 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. ASMR III.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CRYSVITA du 23/01/2019

⁴ Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X). Mars 2018.

⁵ ORPHANET. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series 2018 (11).

⁶ B. Nielsen. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. European Journal of Endocrinology 2009; 160: 491-7.

⁷ Endo I et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J.2015; 62 (19): 811-6.

ossifications/calcifictions et des enthésopathies (ossifications des enthèses) une faiblesse musculaire à prédominance proximale avec asthénie et des atteintes dentaires sévères.

La demande de prise en charge précoce cible notamment des patients adultes symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) ayant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) avec une altération majeure de leur qualité de vie (sujet jeune avec aide technique, arrêt d'activité professionnelle, prise de poids...) voire nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique (afin d'assurer d'une bonne consolidation osseuse) malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel.

La maladie que la spécialité CRYSVITA (burosumab) est destinée à traiter est handicapante et rare.

02.2 Existence de comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées

Les comparateurs pertinents de CRYSVITA (burosumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans les indications dans lesquelles le laboratoire sollicite la prise en charge temporaire, à savoir dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes :

- chez les patients actuellement traités par burosumab dans le cadre de l'indication pédiatrique et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable :
 - o les patients devenant « adulte » administrativement parlant avant le remboursement officiel de l'indication adulte ;
 - o les patients adolescents (< 18 ans) terminant leur croissance car ces patients n'étaient pas compris dans l'AMM initiale qui précisait « en phase de croissance ».
- chez les patients adultes symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et ayant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) avec altération majeure de leur qualité de vie (sujet jeune avec aide technique, arrêt d'activité professionnelle, prise de poids...) voire nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique (afin d'assurer d'une bonne consolidation osseuse) malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel.

2.2.1 Médicaments

Le traitement conventionnel de 1^{ère} intention consiste en la prise concomitante et chronique de dérivés actifs de la vitamine D (calcitriol, alfacalcidol) et une supplémentation orale pluriquotidienne de phosphate^{4,8}. Ces médicaments ne disposent pas d'une AMM spécifique dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adulte et l'adolescent terminant sa croissance.

A noter que la normalisation de la phosphatémie qui, n'est pas ou peu modifiée par le traitement, n'est pas l'objectif du traitement conventionnel.

Dans les deux populations pour lesquelles la prise en charge est sollicitée (cf. infra), il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

⁸ Extrait de l'EPAR : "in adults, oral phosphate and active vitamin D therapy may be initiated (or maintained) for the treatment of osteomalacia, bone/joint pain and other symptoms, and pathologic fractures or pseudofractures (Carpenter et al, 2011; Linglart et al, 2014; Haffner et al, 2019), but evidence of efficacy to improve osteomalacia, bone mineral density, microarchitecture or pain in adults is limited or the data shows absence of positive effect (Sullivan et al, 1992; Shanboghue et al, 2018).

Furthermore, multiple daily doses of oral phosphate produce a transient and intermittent increase in serum phosphorus (Glorieux et al, 1980) that can exacerbate phosphate wasting because the impairment in renal phosphate reabsorption is not addressed. This intermittent phosphate load triggers high urinary phosphate excretion and increases risk and progression of nephrocalcinosis, also in adolescents who would have received shorter periods of oral therapy."

2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le PNDS⁴, la prise en charge des déformations osseuses peut être chirurgicale (ostéotomies de réaxation des déformations des membres inférieurs ; gonarthrose ; coxarthrose, fractures/fissures avec ostéosynthèse le plus souvent associées si besoin à une ostéotomie de réaxation en fonction de la localisation de la fracture et de l'importance de la déformation ; fissures). De plus, il peut y avoir une prise en charge neurochirurgicale dans le cas des formes symptomatiques de la malformation de Chiari (hypophosphatémies à FGF23 élevé).

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à CRYSVITA (burosumab) dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes :

- dans la sous-population 1, à savoir les patients actuellement traités par burosumab dans le cadre de l'indication pédiatrique et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable ;
- et dans la sous-population 2, à savoir les patients adultes symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et ayant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) avec altération majeure de leur qualité de vie (sujet jeune avec aide technique, arrêt d'activité professionnelle, prise de poids...) voire nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique (afin d'assurer d'une bonne consolidation osseuse) malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel.

02.3 Risque pour la santé des patients résultant d'un éventuel report de la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est handicapante et qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à CRYSVITA (burosumab), il existe un risque grave et immédiat pour la santé du patient de différer le traitement.

02.4 Caractère innovant que la spécialité est susceptible d'apporter

Le programme de développement clinique de CRYSVITA (burosumab) dans l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adulte ou l'adolescent ayant terminé sa croissance repose sur une étude pivot de phase III (étude UX023-CL303) multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, réalisée chez 134 patients adultes ayant une hypophosphatémie liée à l'X et 3 études complémentaires :

- une étude de phase III (étude UX023-CL304) internationale, multicentrique, mono-bras, en ouvert, réalisée chez 14 patients adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X,
- une étude de phase IIb (étude UX023-CL203) de suivi à long terme (194 semaines), mono-bras, en ouvert réalisée chez 20 patients avec une hypophosphatémie liée à l'X ayant participé aux études KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002,
- une étude de phase IIIb (BUR02 en cours), internationale, multicentrique, réalisée en ouvert chez des adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X (XLH).

L'étude UX023-CL303 avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du burosumab pendant 48 semaines chez 134 patients adultes symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Les patients étaient âgés de 40,0 ans (médiane) et une majorité était des femmes (64,9%). La majorité des patients (80,6%) était caucasien. Le poids moyen était de 70,65 kg. Plus de la moitié des patients (63,4%) avait des antécédents d'arthrose, 85,8% des patients avaient des antécédents d'affections dentaires/orales, près d'un quart (23,1%) des patients avait des affections rénales et 68,7% des patients avaient un antécédent de chirurgie orthopédique. La quasi-totalité des patients avait une enthésopathie (99,3%), 59% des patients avaient des fractures non évolutives et 47% des

patients avaient des pseudo-fractures évolutives. La quasi-totalité des patients (95,5%) avait des mutations PHEX. La majorité des patients (90,3%) avait reçu un traitement antérieur par phosphate oral et vitamine D et la prise de ces traitements conventionnels de l'XLH était initiée avant l'âge de 18 ans pour la majorité des patients (81,3%).

Après 6 mois de traitement, la proportion de patients ayant une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (LLN), mesurée au milieu de chaque cycle d'administration était de 92,6 % pour le groupe burosumab versus 7,6 % des patients du groupe placebo ($p < 0,0001$) (critère de jugement principal). Ceci a aussi été rapporté dans l'étude mono-bras long terme UX023-CL304 où 93 % des patients (13/14 patients) ont atteint une phosphatémie moyenne supérieure à la LLN, entre l'inclusion et la semaine 24 (IC95 % [68,5% ; 98,7%] ; $p < 0,0001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le premier critère secondaire clé à 24 semaines à savoir, l'évaluation de la douleur la plus intense mesurée à l'aide du questionnaire BPI.

Le profil de tolérance de CRYSVITA (burosumab) dans l'XLH chez l'adulte a été acceptable et conforme au profil de sécurité connu pour CRYSVITA (burosumab) dans la population pédiatrique. Au cours de la phase de traitement contrôlée versus placebo (semaines 0-24), le nombre de patients ayant rapporté des événements indésirables apparus en cours de traitement (TEAE) était similaire entre les groupes de traitement (64 patients (94,1 %) du groupe burosumab et 61 patients du groupe placebo (92,4 %)). Il s'agissait principalement de rhinopharyngites, de douleurs lombaires, de céphalées, d'abcès dentaire, de vertiges, de syndrome des jambes sans repos et de nausées. Les EI rapportés n'ont pas mis en évidence de nouveau risque particulier.

Tableau 1 : Résumé de l'évidence clinique disponible à ce jour pour la spécialité CRYSVITA

Étude	Méthodologie	Population	Groupes de traitement	Objectif principal	Critère principal d'efficacité	Nombre de patients inclus (N)
Étude UX023-CL303 Phase III (2015-2018)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, réalisée chez des patients adultes présentant une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes âgés de 18 à 65 ans	<u>Phase de traitement contrôlée contre placebo (24 semaines) :</u> ➤ <u>Groupe burosumab :</u> 1 mg/kg burosumab par voie sous-cutanée Q4S ➤ <u>Groupe placebo :</u> 1 mg/kg placebo par voie sous-cutanée Q4S <u>Phase de poursuite de traitement (S24-S48) et phases d'extension (S48-S96 et S96-S149) :</u> La totalité des patients recevait 1,0 mg/kg de burosumab par jour SC toutes les 4 semaines (Q4S).	Évaluer l'efficacité et la tolérance du burosumab Durée de l'étude : 96 semaines	Normalisation de la phosphatémie pendant la période en double aveugle de 24 semaines	N=134
Étude UX023-CL304 Phase III (2015-2018 en cours)	Étude de phase III, internationale, multicentrique, bras unique, en ouvert, réalisée chez des patients adultes présentant une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes âgés de 18 à 65 ans	Bras unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 1 mg/kg Q4S	Évaluer l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez 14 patients adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X Durée de l'étude : 96 semaines	Pourcentage de variation du volume ostéoïde (OV/BV) de l'inclusion à la semaine 48	N=14
Étude BUR02 Phase IIIb (2019-en cours)	Étude de phase IIIb, internationale, multicentrique, réalisée en ouvert chez des adultes présentant une hypophosphatémie liée à l'X (XLH)	Adultes âgés de 18 à 70 ans ayant participé aux études CL303 et CL304	Bras unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 1 mg/kg Q4S	Évaluer la tolérance au long cours et l'efficacité du burosumab chez les patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé aux études UX023-CL303 et UX023-CL304	Normalisation de la phosphatémie	N=38
Étude UX023-CL203 Phase IIb (2015-2018)	Étude de phase IIb, de suivi à long terme, monobras, en ouvert, réalisée chez des adultes présentant une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes ayant participé à l'étude KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002	Bras unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 0,3 à 1 mg/kg Q4S	Évaluer la tolérance et la PD de burosumab Durée de l'étude : 194 semaines	Critères de tolérance (Nombre de patients avec des événements indésirables, EI liés au traitement, EI graves et EI entraînant l'arrêt du traitement ou le décès)	N=20

Critères présumant le caractère innovant	☒ Nouveau mécanisme d'action dans l'indication concernée ☒ - Résultats conclusifs sur le critère de jugement principal issus d'une étude pivot comparative de supériorité ayant permis l'obtention de l'AMM, OU - Résultats issus d'une étude non comparative ayant permis l'obtention de l'AMM et jugée acceptable par la Commission au regard de la gravité ou de la rareté de la maladie, ☒ Absence de données s'appuyant uniquement sur une étude de non-infériorité et/ou sur des études non conclusives.
--	---

Au regard des critères satisfaits, CRYSVITA (burosumab) est susceptible d'être innovant.

02.5 Efficacité et effets indésirables de la spécialité

Au vu des résultats des études cliniques ayant fondé l'AMM (conditionnelle octroyée en date du 30 septembre 2020), CRYSVITA (burosumab) est susceptible de présenter, dans l'indication considérée, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Dans l'indication du traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes :

- chez les patients actuellement traités par burosumab dans le cadre de l'indication pédiatrique et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable,
- chez les patients adultes symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et ayant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) avec altération majeure de leur qualité de vie (sujet jeune avec aide technique, arrêt d'activité professionnelle, prise de poids...) voire nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique (afin d'assurer d'une bonne consolidation osseuse) malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel.

► La spécialité CRYSVITA (burosumab) est destinée à traiter une maladie handicapante et rare.

► Il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité, dans les indications considérées.

► Dans la mesure où la maladie est handicapante et qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à CRYSVITA (burosumab), il existe un risque grave et immédiat pour la santé du patient de différer le traitement.

► CRYSVITA (burosumab), dans les indications considérées, est susceptible d'être innovant.

► CRYSVITA (burosumab), dans les indications considérées, est susceptible de présenter, au vu des résultats des études cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Présentations concernées	<u>CRYSVITA 10 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 1 0) <u>CRYSVITA 20 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 2 7) <u>CRYSVITA 30 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 3 4)
Demandeur	KYOWA KIRIN PHARMA
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie ou en rhumatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

04.1 Indication de l'AMM non concernée par la demande de prise en charge temporaire

A noter que la spécialité CRYSVITA (burosumab) disposait initialement d'une AMM, déjà évaluée par la Commission, ne faisant pas l'objet du présent avis :

CRYSVITA est indiqué 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**⁹.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CRYSVITA. 23 janvier 2019. SMR 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. SMR 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. ASMR III