



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 2 JUIN 2021

burosumab

CRYSVITA 10 mg, solution injectable

CRYSVITA 20 mg, solution injectable

CRYSVITA 30 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou des formes sévères compliquées chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance osseuse et chez les adultes, et chez les patients pédiatriques et les adolescents ayant débuté un traitement par CRYSVITA (burosumab) en période de croissance osseuse et pour lesquels une poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues de la vitamine D pour contrer les conséquences de l'hypophosphatémie est le traitement dit « conventionnel » recommandé de l'hypophosphatémie liée à l'X selon le PNDS établi en mars 2018. Les spécialités concernées sont utilisées hors AMM. Ce traitement est contraignant car nécessite de multiples prises, avec notamment une prise nocturne souvent nécessaire et expose à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose. Ce traitement est débuté le plus tôt possible dès le diagnostic de la maladie et poursuivi au minimum jusqu'à la fin de la croissance. Une durée de 1 an de traitement apparaît adaptée pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement conventionnel (avis d'expert). Ce traitement peut être poursuivi chez l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition. En effet, chez l'adulte, le traitement conventionnel n'a pas été évalué dans des études contrôlées, randomisées, n'est pas administré systématiquement à tous les adultes atteints de XLH et induit des effets indésirables tels que la néphrocalcinose qui à long terme peut induire une insuffisance rénale, complication parmi les plus sévères décrites au cours de la maladie. Le traitement conventionnel a donc une efficacité limitée chez l'adulte atteint de XLH.

La spécialité CRYSVITA (burosumab), en monothérapie, disposait depuis 2018 d'une AMM 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**. Dans son avis du 23 janvier 2019, la Commission de la Transparence avait considéré que sa place dans la stratégie thérapeutique concernait les patients 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.

Place du médicament

Prenant en compte :

- les résultats de l'étude UX023-CL303 de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, ayant démontré l'efficacité du burosumab en termes de normalisation de la phosphatémie (critère de jugement biologique) chez des patients adultes majoritairement antérieurement traités avant l'âge adulte par le traitement conventionnel durant de nombreuses années, le traitement conventionnel ayant été arrêté avant l'inclusion dans l'étude, et ayant majoritairement une mutation *PHEX* (95,5 % des patients),
- l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation,
- les données précédemment évaluées par la Commission ayant établi, avec un bon niveau de preuve, l'efficacité et la sécurité d'emploi du burosumab chez l'enfant âgé de plus d'un an et l'adolescent en phase de croissance osseuse (cf avis de la Commission en date du 23/01/2019),

La Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab), en monothérapie est un traitement :

- de 1^{ère} intention des formes sévères compliquées, notamment chez les patients avec une mutation *PHEX*, 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, chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes,
- de 2^{ème} intention chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel.

Enfin, lorsque le traitement est efficace et a été initié pendant l'enfance ou chez l'adolescent en phase de croissance osseuse, CRYSVITA doit être maintenu lorsque la poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.

Il subsiste toutefois des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours de CRYSVITA (burosumab). La durée optimale de traitement par CRYSVITA (burosumab) n'est à ce jour pas connue.

La Commission de la Transparence rappelle que l'administration du burosumab n'a pas été évaluée chez des patients asymptomatiques (ie score de douleur la plus intense <4), ni chez des patients âgés de plus de 66 ans, chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

► Recommandations particulières

Comme dans son avis d'inscription en date du 23/01/2019 chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :

- les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier,
- les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr